

## **Состав**

*действующие вещества:* эналаприла малеат, гидрохлоротиазид;

1 таблетка содержит эналаприла малеата в пересчете на 100 % сухое вещество – 20 мг, гидрохлоротиазида (гидрохлортиазида) в пересчете на 100 % сухое вещество – 12,5 мг;

*вспомогательные вещества:* натрия гидрокарбонат; крахмал кукурузный; крахмал прежелатинизированный 1500; лактозы моногидрат (200); железа оксид жёлтый (Е 172); магния стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки жёлтого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской. На поверхности таблеток допускаются вкрапления.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и диуретики. Код АТХ С09В А02.

## **Фармакодинамика**

Эналозид Форте является комбинацией ингибитора АПФ (эналаприла малеат) и диуретика (гидрохлоротиазид).

Эналаприла малеат

АПФ (АПФ) - пептидиловая дипептидаза, которая катализирует конверсию ангиотензина I в прессорное субстанцию ангиотензин II. После абсорбции эналаприл гидролизует до эналаприлата, который ингибирует АПФ, что приводит к увеличению активности ренина плазмы крови (из-за подавления отрицательной обратной связи с высвобождением ренина) и уменьшение секреции альдостерона.

АПФ идентичен кининазы II. Итак, эналаприл может также блокировать распад брадикинина, который является мощным вазодепресорным пептид. Однако, роль этого факта в реализации терапевтических эффектов эналаприла остается невыясненной.

## Механизм действия

Хотя механизм, через который эналаприл снижает артериальное давление, прежде всего связывают с угнетением активности ренин-ангиотензин-(РААС), которая играет основную роль в регуляции артериального давления, эналаприл может проявлять антигипертензивный эффект даже у пациентов с низкорениновой гипертензией.

### *Эналаприла малеат - гидрохлоротиазид*

Гидрохлоротиазид - диуретическое и гипотензивное средство, который увеличивает активность ренина плазмы крови. Хотя эналаприл оказывает гипотензивное действие даже у пациентов с низкорениновой гипертензией, одновременное назначение гидрохлоротиазида приводит к большему снижению артериального давления у этих пациентов.

## Двойная блокада

Два крупных рандомизированных контролируемых исследования (ONTARGET (Текущее международное исследование применения тельмизартана отдельно и в комбинации с рамиприлом), VA NEPHRON-D (Исследование нефропатии при диабете, проводившегося департаментом США по делам ветеранов) изучали применение комбинации ингибитора АПФ с блокатором рецептора ангиотензина II.

ONTARGET - исследование, проведенное с участием пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе или больными сахарным диабетом II типа, который сопровождался признаками поражения органов-мишеней. VA NEPHRON-D - исследование, проведенное с участием пациентов с сахарным диабетом II типа и диабетической нефропатией.

Эти исследования не показали существенного благоприятного влияния на результаты со стороны почек и/или сердечно-сосудистой системы и летальность, в то же время наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острого поражения почек и/или гипотензии по сравнению с монотерапией. Учитывая аналогичные фармакодинамические свойства, эти результаты можно отнести к другим ингибиторам АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Таким образом, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

ALTITUDE (Исследование алискиреном при диабете II типа с применением конечных точек, связанных с сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями) - исследование, предназначенное для проверки преимущества

добавления алискиреном к стандартной терапии ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом II типа и хроническими заболеваниями почек или сердечно-сосудистой системы, или обеими патологиями. Исследование было прекращено преждевременно из-за повышенного риска неблагоприятных исходов. Летальность вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и инсульт в группе алискирена была выше, чем в группе плацебо, а указанные побочные реакции и серьезные побочные реакции (гиперкалиемия, гипотензия и нарушения функции почек) чаще наблюдались в группе алискирена, чем в группе плацебо.

## **Фармакокинетика**

### Всасывание

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

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

### Распределение

В рамках всего диапазона терапевтических концентраций 60 % эналаприлата связывается с белками сыворотки крови.

### Биотрансформация

За исключением преобразования в эналаприлат признаков существенного метаболизма эналаприла нет. Гидрохлоротиазид не поддается метаболизму и быстро выводится почками.

### Выведение

Эналаприлат выводится преимущественно почками. Основными компонентами препарата в моче является эналаприлат, что составляет около 40 % от дозы, и неизмененный эналаприл (около 20 %). Гидрохлоротиазид не поддается метаболизму и быстро выводится почками. При пероральном применении как минимум 61 % дозы выводится в неизмененном виде в течение 24 часов.

### Почечная недостаточность

Эналаприлат выводится из общего кровообращения с помощью гемодиализа.

### Лактация

После однократного приема дозы 20 мг у пяти женщин после родов средняя максимальная концентрация эналаприла в грудном молоке составляла 1,7 мкг/л (диапазон от 0,54 мкг/л до 5,9 мкг/л) через 4-6 часов после приема. Максимальная концентрация эналаприлата составила 1,7 мкг/л (диапазон 1,2 мкг/л - 2,3 мкг/л); пики наблюдались в разное время в течение 24 часов. По данным пиковой концентрации в грудном молоке, расчетная максимальная доза, которую получает ребенок при грудном вскармливании, составляет около 0,16% от материнской дозы в пересчете на массу тела. Женщина, которая принимала эналаприл для перорального применения по 10 мг в сутки в течение 11 месяцев, имела пиковую концентрацию эналаприла в молоке 2 мкг/л через 4 часа после приема и пиковую концентрацию эналаприлата 0,75 мкг/л примерно через 9 часов после приема. Общее количество эналаприла и эналаприлата, которую определяли в грудном молоке в течение 24 часов, составила 1,44 мкг/л и 0,63 мкг/л молока соответственно. Концентрация эналаприлата в грудном молоке не определялась (<0,2 мкг/л) через 4 часа после однократного приема 5 мг эналаприла у одной женщины и 10 мг в двух женщин; уровне эналаприла не определялись.

### **Показания**

Эналозид Форте показан для лечения легкой и умеренной гипертензии у пациентов, у которых было достигнуто стабилизации состояния при применении отдельных компонентов в таких же пропорциях (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и

«Фармакодинамическое свойства»).

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность к активному веществу (активных веществ) или любого другого компонента, который указан в разделе вспомогательных веществ.

Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин).

Анурия.

Ангioneвротический отек, связанный с назначением ранее ингибиторов АПФ, в анамнезе.

Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.

Гиперчувствительность к лекарственным средствам, которые являются производными сульфонида.

Беременные или женщины, планирующие забеременеть (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Тяжелые нарушения функции печени.

Одновременное применение лекарственного средства Эналозид Форте со средствами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакодинамическое свойства»).

Эналозид Форте не следует применять в комбинации с ингибитором неприлизина (например с сакубитрилом/вальсартаном) за повышенного риска ангионевротического отека. Не следует применять Эналозид Форте течение 36 часов после перехода на сакубитрил/валсартан, лекарственное средство, содержащее ингибитор неприлизина, или после перехода из него на другое лекарственное средство (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Эналаприла малеат - гидрохлоротиазид

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

В клинических исследованиях было продемонстрировано, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при одновременном применении ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с повышенным риском побочных явлений (гипотензии, гиперкалиемии и ухудшением функции почек, в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с использованием одного препарата РААС (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

### *Другие антигипертензивные средства*

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

### *Литий*

Сообщалось об обратном повышении концентрации лития в сыворотке крови и токсичности при одновременном применении лития с ингибиторами АПФ. Одновременное применение тиазидных диуретиков может дополнительно повышать уровень лития и увеличивать риск токсического действия лития, если применять ингибитор АПФ.

Применение препарата Еналозид Форте одновременно с препаратами лития не рекомендуется, но если такая комбинация необходима, нужно тщательно контролировать уровень лития в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»).

### *Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).*

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

Одновременное применение НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) и антагонистов рецепторов ангиотензина II или ингибиторов АПФ демонстрирует дополнительный эффект в отношении увеличения уровня калия в сыворотке крови и может приводить к нарушению функции почек. Эти эффекты, как правило, обратимы. Редко может развиваться почечная недостаточность, в

частности у пациентов с нарушением функции почек (например, у пациентов пожилого возраста или пациентов с дегидратацией, включая пациентов, получающих лечение диуретиками). Поэтому такую комбинацию препаратов следует с осторожностью применять пациентам с ослабленной функцией почек.

### Эналаприла малеат

### Калийсберегающие диуретики или добавки калия

Ингибиторы АПФ снижают потери калия, индуцированные применением диуретиков. Калийсберегающие диуретики (такие как спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), добавки калия или заменители соли, содержащие калий, могут приводить к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Если показано одновременное применение таких препаратов через гипокалиемию, лечение необходимо проводить с осторожностью и часто контролировать уровень калия в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»).

### Диуретики (тиазидные или петлевые диуретики)

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

### Трициклические антидепрессанты/нейролептики/анестетики

Одновременное применение определенных анестетиков, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может привести к дополнительному снижению артериального давления (см. раздел «Особенности применения»).

### Лекарственные средства золота

Сообщалось про редкие нитроидные реакции (покраснение лица, тошнота, рвота и артериальная гипотензия) у пациентов, получавших инъекционные лекарственные средства золота (натрия ауротиомалат) одновременно с ингибитором АПФ, в том числе эналаприлом.

### Ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR)

Сопутствующий прием с ингибиторами mTOR (такими как темсиролимус, сиролимус, эверолимус) может повышать риск возникновения ангионевротического отека (см. Раздел «Особенности применения»).

## Ингибиторы неприлизина

Одновременное применение ингибиторов АПФ с ингибиторами неприлизина (например сакубитрилом, рацекадотрилом) может повышать риск возникновения ангионевротического отека.

Одновременное применение эналаприла с сакубитрилом/вальсартаном противопоказано, поскольку сопутствующее ингибирование неприлизина и АПФ может повышать риск возникновения ангионевротического отека. Не следует применять сакубитрил/валсартан в течение 36 часов после приема последней дозы эналаприла. Терапию эналаприлом не следует начинать в течение 36 часов после последней дозы сакубитрила/валсартана (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

## Симпатомиметики

Симпатомиметики могут уменьшить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## Алкоголь

Алкоголь потенцирует гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

## Противодиабетические лекарственные средства

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

## Ацетилсалициловая кислота, тромболитические лекарственные средства и $\beta$ -блокаторы

Применение эналаприла с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитических средств и  $\beta$ -блокаторами является безопасным.

## Гидрохлоротиазид

### *Недеполяризующие миорелаксанты*

Тиазиды могут усиливать восприимчивость к тубокурарину.

*Алкоголь, барбитураты или опиоидные анальгетики*

Могут усиливать развитие ортостатической гипотензии.

*Противодиабетические лекарственные средства (пероральные средства и инсулин)*

Может потребоваться коррекция дозы противодиабетических средств (см. Разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

*Смолы колестирамина и колестипола*

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

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

Повышенный риск возникновения трепетание-мерцание желудочков.

*Гликозиды наперстянки*

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

*Кортикостероиды, АКТГ*

Усиливается электролитный дисбаланс, в частности гипокалиемия.

*При одновременном назначении диуретики (например фуросемид), карбеноксолон или злоупотребления слабительными средствами*

Гидрохлоротиазид может увеличивать потери калия и/или магния.

*Прессорные амины (например адреналин)*

Эффект прессорных аминов может быть снижен (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Цитостатические лекарственные средства (например циклофосфамид, метотрексат)*

Тиазиды могут уменьшать выведение цитотоксических лекарственных средств почками и усиливать их миелосупрессивные эффекты.

## Дети

Исследования лекарственных взаимодействий проводили только с участием взрослых пациентов.

## **Особенности применения**

### Эналаприла малеат и гидрохлоротиазид

#### *Гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса*

Симптоматическая гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. Среди пациентов, принимающих Еналозид Форте, симптоматическая гипотензия чаще возникает у пациентов с нарушением водного баланса, например, в результате терапии диуретиками, диеты с ограниченным потреблением соли, диареи или рвоты. У таких пациентов следует регулярно, через определенные интервалы времени, определять уровни электролитов в сыворотке крови. Особенно внимательным должен быть подход к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, поскольку чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту. Симптоматическая гипотензия наблюдалась у пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью с нарушениями функции почек и без них.

При развитии гипотензии следует положить пациента в кровать и в случае необходимости использовать внутривенное введение физиологического раствора. Преходящая гипотензия при назначении препарата не является противопоказанием для дальнейшего его применения. Если после нормализации объема циркулирующей крови возникает повышение артериального давления, терапия может быть восстановлена в обычных дозах.

#### **Нарушение функции почек**

Еналозид Форте не следует назначать пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина  $< 80$  мл/мин и  $> 30$  мл/мин), пока титрование отдельных компонентов препарата не достигнет доз препарата в данной лекарственной форме (см. раздел «Способ применения и дозы»).

При терапии эналаприлом в сочетании с диуретиком у некоторых пациентов с артериальной гипертензией без каких-либо признаков заболевания почек до начала лечения возникало повышение содержания мочевины и креатинина в крови. В таких случаях лечение препаратом Еналозид Форте следует прекратить. Такая ситуация может указывать на возможность существования стеноза почечных артерий.

## *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)*

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

### Гиперкалиемия

При комбинированном применении эналаприла и низкодозового диуретика нельзя исключить возможность развития гиперкалиемии.

### Литий

Как правило, не рекомендуется применять литий в комбинации с эналаприлом и диуретиками (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### Лактоза

Пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушение мальабсорбции глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат.

### Дети

Безопасность и эффективность применения лекарственного средства детям не установлены.

## ***Эналаприла малеат***

### Аортальный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия

Как и все другие вазодилататоры, ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью пациентам с обструкцией путей оттока из левого желудочка. Применение таких препаратов следует избегать в случае кардиогенного шока и гемодинамически значимой обструкции.

## Почечная недостаточность

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

## Реноваскулярная гипертензия

Существует повышенный риск возникновения гипотензии и нарушений функции почек, если пациент с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки получает лечение ингибиторами АПФ. Ослабление функции почек может возникать даже при легких изменениях уровня сывороточного креатинина. Для таких пациентов лечение следует начинать с низких доз и под наблюдением врача, с осторожностью увеличивать дозу и контролировать функцию почек.

## Трансплантация почки

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

## Пациенты на гемодиализе

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

## Печеночная недостаточность

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

## Нейтропения/агранулоцитоз

Среди пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, сообщалось о появлении нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других осложняющих факторов нейтропения возникала редко. Эналаприл следует назначать очень осторожно пациентам с коллагенозом сосудов, которые проходят иммуносупрессантную терапию, лечение аллопуринолом или прокаинамидом, или при комбинации этих осложняющих факторов, особенно если уже существует нарушение функции почек. У некоторых пациентов развивались серьезные инфекции, которые в некоторых случаях не отвечали на интенсивную терапию антибиотиками. При назначении эналаприла таким пациентам рекомендуется периодический мониторинг количества лейкоцитов, и пациенты должны сообщать о любых проявлениях инфекции.

## Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, в том числе эналаприл, наблюдалось повышение уровня калия в сыворотке крови. К факторам развития гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, сахарный диабет, пациенты в возрасте > 70 лет, интеркуррентные состояния, в частности обезвоживание, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз и одновременное применение калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий, а также применение других препаратов, ассоциированных с повышением уровня калия в сыворотке крови (например, гепарин). Применение добавок калия, калийсберегающих диуретиков и заменителей соли, содержащих калий, в частности у пациентов с нарушениями функции почек, может приводить к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови.

Гиперкалиемия может стать причиной серьезной и даже летальной аритмии. Если одновременное назначение препарата Еналозид Форте и любого из вышеперечисленных препаратов необходимо, эти препараты следует применять с осторожностью и часто контролировать уровень калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## Гипогликемия

Пациентам с сахарным диабетом, принимающих пероральные противодиабетические препараты или инсулин и начинают принимать ингибитор АПФ, следует рекомендовать тщательно проверять уровень глюкозы в

крови, особенно в течение первого месяца комбинированной терапии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### Гиперчувствительность/ангионевротический отек

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

Очень редко сообщалось о летальных случаях в результате ангионевротического отека, который сопровождался отеком гортани или языка. У пациентов с отеком языка, голосовой щели или гортани возможно возникновение обструкции дыхательных путей, особенно у пациентов с хирургическим лечением дыхательных путей в анамнезе. В случаях, когда отек локализуется в области языка, голосовой щели или гортани, что может привести к обструкции дыхательных путей, следует немедленно ввести подкожно раствор адреналина 1:1000 (0,3-0,5 мл) и/или осуществить другие соответствующие лечебные мероприятия.

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

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

#### Анафилактические реакции во время проведения десенсибилизации ядом перепончатокрылых

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

ингибитора АПФ.

### Анафилактоидные реакции во время проведения афереза ЛПНП

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

### Кашель

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

### Хирургия/анестезия

Во время больших хирургических вмешательств или во время анестезии с применением средств, которые вызывают гипотензию, эналаприл блокирует образование ангиотензина II вторично к компенсаторному высвобождению ренина. Если при этом развивается гипотензия, объясняемая подобным механизмом, ее можно корректировать увеличением объема жидкости (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### Беременность

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

### Этнические различия

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

## ***Гидрохлоротиазид***

### Нарушение функции почек

Тиазиды могут оказаться недостаточно эффективными диуретиками для пациентов с нарушением функции почек и неэффективны при уровне клиренса креатинина 30 мл/мин и ниже (т.е. умеренной или выраженной почечной недостаточности) (см. раздел «Способ применения и дозы»).

### Заболевания печени

Пациентам с нарушением или прогрессирующим нарушением функции печени тиазиды следует назначать с осторожностью, поскольку даже при незначительных нарушениях водно-электролитного баланса может возникнуть печеночная кома.

### Метаболические и эндокринные эффекты

Терапия тиазидами может изменять толерантность к глюкозе. В некоторых случаях может потребоваться коррекция доз противодиабетических препаратов, включая инсулин.

Повышение уровней холестерина и триглицеридов может ассоциироваться с терапией тиазидными диуретиками; однако при применении гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг сообщалось о минимальных эффектах или их отсутствии.

Терапия тиазидными диуретиками может вызвать гиперурикемию и/или обострение подагры у некоторых пациентов. Однако эналаприл может повышать уровень мочевой кислоты в моче и таким образом может ослабить гиперурикемический эффект гидрохлоротиазида.

Для пациентов, которые получают терапию диуретиками, следует регулярно измерять уровни электролитов в сыворотке крови через соответствующие интервалы времени.

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

Хотя в течение применения тиазидных диуретиков может возникнуть гипокалиемия, совместная терапия с эналаприлом может уменьшить

гипокалиемию, вызванную применением диуретика. Риск гипокалиемии может повышаться у пациентов с циррозом печени, у пациентов с повышенным диурезом, с недостаточным пероральным употреблением электролитов и у пациентов, которые одновременно получают терапию кортикостероидами или адренокортикотропным гормоном (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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

Тиазиды могут снижать выведение кальция с мочой, а также быть причиной периодического и незначительного повышения уровня кальция в сыворотке крови при отсутствии нарушений метаболизма кальция. Выраженная гиперкальциемия может быть проявлением скрытого гиперпаратиреозидизма. Применение тиазидов следует прекратить перед проведением тестов относительно функции паращитовидных желез.

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

### Немеланомный рак кожи

Во время эпидемиологических исследований наблюдался повышенный риск немеланомного рака кожи (Базальноклеточный карцинома [БКК] и плоскоклеточная карцинома [ПКК]) вследствие увеличения кумулятивной дозы гидрохлоротиазида. Фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида может способствовать развитию немеланомного рака кожи.

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид, должны быть проинформированы о риске развития немеланомного рака кожи. Таким пациентам следует рекомендовать принимать профилактические меры для снижения влияния солнечного и искусственного ультрафиолетового излучения. Пациенты должны регулярно проверять свою кожу для возникновения новых поражений и немедленно сообщать врачу о подозрительных поражениях кожи. Применение гидрохлоротиазида может также потребовать пересмотра для пациентов, ранее перенесших немеланомного рак кожи (см. Раздел «Побочные реакции»).

### Антидопинговый тест

Гидрохлоротиазид, содержащаяся в данном лекарственном средстве, может вызвать положительный аналитический результат при проведении антидопингового теста.

### Гиперчувствительность

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

### Хориоидальной выпот, острая близорукость и вторичная глаукома

Препараты, содержащие сульфонамид или производные сульфонамида, могут вызвать идиосинкратическую реакцию, вызывает хориоидальный выпот с дефектом зрительного поля, транзиторной миопией и острую закрытоугольную глаукому. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазу и, как правило, возникают в течение нескольких часов или недель с начала применения препарата.

Нелеченная острая глаукома может привести к постоянной потере зрения. Основное лечение - это скорее прекратить применение лекарственных средств. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, возможно, необходимо применять оперативные медикаментозные или хирургические методы лечения. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы может быть аллергия на сульфонамид или пенициллин в анамнезе.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Во время управления автотранспортом или другими механизмами следует учитывать, что иногда может возникнуть головокружение или усталость (см. Раздел «Побочные реакции»).

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Беременность*

Препарат не должен применяться беременными или женщинами, которые планируют забеременеть. Если во время лечения этим средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению у беременных.

#### *Кормление грудью*

Эналаприл и тиазидные диуретики проникают в грудное молоко. Применение лекарственного средства Эналозид Форте в период кормления грудью не рекомендуется.

## **Способ применения и дозы**

### Артериальная гипертензия

Обычная доза - ½ таблетки, при необходимости можно повысить до 1 таблетки 1 раз в сутки. Максимальная доза составляет 2 таблетки в сутки.

### Предварительное лечение диуретиками

Симптоматическая артериальная гипотензия может возникать в начале лечения лекарственным средством Эналозид Форте; чаще артериальная гипотензия наблюдается у пациентов с нарушением водного и/или солевого баланса в результате предыдущего применения диуретиков. Терапию диуретиками следует прекратить за 2-3 дня до начала применения лекарственного средства Эналозид Форте (см. Раздел «Особенности применения»).

### Дозирование при нарушении функции почек

Поскольку начальная доза эналаприла при легком нарушении функции почек (клиренс креатинина <80 мл/мин и > 30 мл/мин) составляет 5-10 мг, Эналозид Форте; не следует назначать в качестве начальной терапии (см. раздел «Особенности применения»). Таким пациентам Эналозид Форте; можно применять только после определения титрованием дозы каждого из компонентов.

Применение лекарственного средства Эналозид Форте противопоказано пациентам с клиренсом креатинина  $\leq 30$  мл/мин.

### Способ применения

Пероральное применение.

### **Дети**

Безопасность и эффективность применения препарата у детей не установлены.

### **Передозировка**

Конкретная информация по лечению передозировки лекарственным средством Эналозид Форте отсутствует. Лечение симптоматическое и поддерживающее. Применение лекарственного средства следует прекратить и тщательно обследовать пациента. Предложенные меры включают провоцирование рвоты, прием активированного угля и применение слабительных средств, если лекарственное средство было принято недавно, а также коррекцию

дегидратации, электролитного дисбаланса и артериальной гипотензии с помощью общепринятых мероприятий.

### Эналаприла малеат

Основным проявлением передозировки является выраженная артериальная гипотензия, возникает в течение шести часов после приема таблеток и сопровождается блокадой ренин-ангиотензиновой системы и ступором. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать циркуляторный шок, нарушение электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, учащенное сердцебиение, брадикардия, головокружение, тревожность и кашель. Сообщалось, что после приема эналаприла малеата в дозах 300 мг и 440 мг уровне эналаприлата в сыворотке крови были соответственно в 100 и 200 раз выше уровня при применении терапевтических доз лекарственного средства.

Заказным лечением при передозировке является введение физиологического раствора. Если возникает артериальная гипотензия, пациенту следует принять горизонтальное положение, положив его на спину и приподняв нижние конечности (shock position). Если это возможно, следует рассмотреть вопрос о инфузионная введение ангиотензина II и/или введение катехоламинов. Если лекарственное средство было принято недавно, следует проводить мероприятия, направленные на выведение эналаприла малеата из организма (например провоцирование рвоты, промывание желудка, прием абсорбентов и натрия сульфата). Эналаприл может быть удален из системного кровообращения с помощью гемодиализа (см. Раздел «Особенности применения»). При брадикардии, резистентной к проводимой терапии, показано применение кардиостимулятора. Следует постоянно контролировать основные показатели жизнедеятельности организма, уровни электролитов и креатинина в сыворотке крови.

### Гидрохлоротиазид

Частыми признаками и симптомами являются проявления нарушения электролитного баланса (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и дегидратация вследствие чрезмерного диуреза. При одновременном приеме средств наперстянки гипокалиемия может усиливать течение аритмий.

### **Побочные реакции**

Эналозид Форте обычно хорошо переносится. В клинических исследованиях побочные реакции были легкими, имели преходящий характер и в большинстве случаев не требовали прекращения терапии.

Наиболее распространенными побочными реакциями, выявленными в ходе клинических исследований лекарственного средства Эналозид Форте, были головная боль и кашель.

О следующих побочных реакциях сообщалось при применении лекарственного средства Эналозид Форте, монотерапии эналаприлом или гидрохлоротиазидом в ходе клинических исследований или при постмаркетингового применения. Все побочные реакции изложены в соответствии с классом систем органов и частоте возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто (от  $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ); очень редко ( $<1/10000$ ); неизвестно (невозможно рассчитать по имеющимся данным).

#### *Инфекции и инвазии.*

Нечасто: сиагоденит.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы).

Неизвестно: немеланомного рак кожи (Базальноклеточный карцинома, плоскоклеточная карцинома).

#### *Со стороны крови и лимфатической системы.*

Нечасто: анемия (включая апластической и гемолитической анемии).

Редко: нейтропения, снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, угнетение функции костного мозга, лейкопения, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.

#### *Расстройства иммунной системы.*

Часто: анафилактические реакции.

#### *Нарушение функции эндокринной системы.*

Неизвестно: синдром неадекватной секреции АДГ (SIADH).

#### *Метаболические нарушения.*

Часто: гипокалиемия, повышение уровня холестерина, повышение уровня триглицеридов, гиперурикемия.

Нечасто: гипогликемия (см. Раздел «Особенности применения»), гипомагниемия, подагра \*\*, электролитный дисбаланс (включая гипонатриемию).

Редко: повышение уровня глюкозы крови.

Очень редко: гиперкальциемия (см. Раздел «Особенности применения»).

*Со стороны нервной системы и психические нарушения.*

Часто: головная боль, депрессия, синкопе, изменение вкусовых ощущений.

Нечасто: спутанность сознания, сонливость, бессонница, нервозность, парестезии, вертиго, ослабление либидо \*\*, беспокойство.

Редко: патологические сны, нарушение сна, парез (вследствие гипокалиемии).

*Со стороны органов зрения.*

Очень часто: потеря остроты зрения.

Нечасто: временно размытое зрение, ксантопсия.

Неизвестно: хориоидный выпот, острая близорукость, острая глаукома.

*Нарушение функции слуха и равновесия.*

Нечасто: шум в ушах.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы.*

Очень часто: головокружение.

Часто: гипотензия, ортостатическая гипотензия, нарушения ритма, стенокардия, тахикардия.

Нечасто: приливы, сердцебиение, некротизирующий ангииты (васкулит), инфаркт миокарда или инсульт \*, возможно, вследствие чрезмерной гипотензии у пациентов группы высокого риска (см. Раздел «Особенности применения»).

Редко: синдром Рейно.

*Со стороны органов дыхания, грудной клетки и органов средостения.*

Очень часто: кашель.

Часто: одышка.

Нечасто: ринорея, боль в горле и охриплость голоса, бронхоспазм/астма.

Редко: легочные инфильтраты, респираторный дистресс (включая пневмонит и отек легких), ринит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта.*

Очень часто: тошнота.

Часто: диарея, боль в животе.

Нечасто: илеус, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, раздражение желудка, сухость во рту, пептические язвы, метеоризм \*\*.

Редко: стоматит/афтозные язвы, глоссит.

Очень редко ангионевротический отек кишечника.

*Со стороны пищеварительной системы.*

Редко: печеночная недостаточность, некроз печени (может быть летальным), гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический), желтуха, холецистит (в частности у пациентов с уже существующей желчнокаменной болезнью).

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки.*

Часто: сыпь (экзантема), гиперчувствительность/ангионевротический отек: сообщали о ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани.

Нечасто: гипергидроз, зуд, крапивница, алопеция, светочувствительность.

Редко: мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пурпура, кожная красная волчанка, эритродермия, пемфигоид.

Неизвестно: сообщали о комплексе симптомов, который мог включать некоторые или все из следующих симптомов: лихорадка, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, положительный результат анализа на антинуклеарный фактор, повышенную СОЭ, эозинофилия и лейкоцитоз. Могут возникать сыпь, фотосенсибилизация или другие дерматологические проявления.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани.*

Часто: мышечные судороги †.

Нечасто: мышечные спазмы, артралгия \*\*.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы.*

Нечасто: нарушение функции почек, почечная недостаточность, протеинурия, глюкозурия.

Редко: олигурия, интерстициальный нефрит.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез.*

Нечасто: импотенция.

Редко: гинекомастия.

*Общие нарушения и реакции в месте введения.*

Очень часто: астения.

Часто: боль в груди, усталость.

Нечасто: недомогание, лихорадка.

*Лабораторные исследования.*

Часто: гиперкалиемия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови.

Нечасто: повышение уровня азота мочевины крови, гипонатриемия.

Редко: повышение уровня печеночных ферментов, повышение уровня билирубина в сыворотке крови.

\* Показатель частоты был сопоставимым с таковым у группах плацебо и активного контроля в клинических исследованиях.

\*\* Наблюдались только при применении гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг и 25 мг.

† Частота реакции «мышечные судороги» определена как "часто" для гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг и 25 мг, хотя частота этой реакции для гидрохлоротиазида в дозе 6 мг определена как «нечасто».

*Немеланомного рак кожи (Базальноклеточный карцинома, плоскоклеточная карцинома).*

На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований наблюдался кумулятивный дозозависимый связь между применением гидрохлоротиазида и развитием немеланомного рака кожи (БКК и ПКК) (см. Также раздел «Особенности применения»).

Большое исследование включало 71553 случая БКК среди 1430883 лиц контрольной популяции и 8629 случаев ПКК среди 172 462 лиц контрольной популяции. Высокие кумулятивные дозы гидрохлоротиазида ( $\geq 50000$  мг) были связаны с скорректированным отношением рисков (ОР) 1,29 (95% ДИ: 1,23 - 1,35) для БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68 - 4,31) для ПКК. Соотношение кумулятивная доза/реакция наблюдалось как для БКК, так и для ПКК. В другом исследовании оценивали связь между раком губы (ПКК) и экспозицией гидрохлоротиазида: 633 случая рака губы были среди 63067 человек контрольной популяции. Соотношение кумулятивная доза/реакция была продемонстрирована с скорректированным ВР 2,1 (95% ДИ: 1,7 - 2,6) для разового применения, увеличивающееся в ВР 3,9 (95% ДИ: 3,0 - 4,9) для большего применения ( $\geq 25000$  мг) и ВР 7,7 (95% ДИ: 5,7 - 10,5) для высокой кумулятивной дозы ( $\geq 100\ 000$  мг).

### **Срок годности**

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия хранения**

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

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере. По 2 блистера, вложенные в пачку.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

АО «Фармак».

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

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

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника —

[Государственного реестра лекарственных средств Украины.](#)