

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування **препарату**

ЕНЕАС
(ENEAS)

Склад:

діючі речовини: enalapril maleate; nitrendipine;

1 таблетка містить 10 мг еналаприлу малеату і 20 мг нітрендипіну;

допоміжні речовини: натрію карбонат, лактози моногідрат, повідон К 25, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат, вода очищена.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту в комбінації з антагоністами кальцію. Код АТС С09В В.

Клінічні характеристики.

Показання. Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, які потребують комбінованої терапії.

Противоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату; ангіоневротичний набряк в анамнезі, спричинений будь-яким інгібітором АПФ; спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк; II – III триместр вагітності; стан із нестабільною гемодинамікою після гострих порушень мозкового кровообігу та гострого інфаркту міокарда; стеноз ниркової артерії (білатеральний або однобічний); стеноз аорти або мітрального клапана з вираженим порушенням гемодинаміки, гіпертрофічна кардіоміопатія; тяжкі порушення функції печінки і/або нирок (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв), під час гемодіалізу; дитячий вік.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза для дорослих та пацієнтів літнього віку – 1 таблетка на добу.

Таблетки ковтати цілими, не розламуючи та не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю води.

Тривалість лікування лікар визначає індивідуально, залежно від показань і тяжкості захворювання.

Побічні реакції. Внаслідок застосування Енеасу виникали такі побічні реакції. Часто (1 – 10 %): приливи жару, набряки, головний біль, кашель. Нечасто (0,1 – 1 %): запаморочення, тахікардія, висип, нудота, диспепсія, артеріальна гіпотензія. Дуже рідко (< 0,01 %), включаючи поодинокі випадки: астенія, гіпотермія, пальпітація, периферична ішемія, гематурія, фарингіт, трахеїт, диспное, здуття живота, підвищення рівнів печінкових ферментів, гіпокаліємія, сонливість, парестезія, тремор та судоми.

Нижче наведені побічні ефекти, що можуть виникати в результаті монотерапії однією із активних речовин:

Еналаприл

З боку серцево-судинної системи:

Нечасто: артеріальна або ортостатична гіпотензія з такими симптомами: запаморочення,

слабкість, порушення зору, рідко – синкопе (особливо на початку лікування, у пацієнтів з серцевою недостатністю, тяжким ступенем ниркової недостатності та при збільшенні дози).
Дуже рідко: в поодиноких випадках у зв'язку з раптовим падінням артеріального тиску – тахікардія, пальпітація, аритмія, брадикардія, фібриляція передсердь, біль за грудиною, стенокардія, інфаркт міокарда, інсульт, емболія легеневої артерії, інфаркт легень, набряк легень.

З боку нирок та сечостатевої системи:

Нечасто: виникнення або загострення порушень функції нирок.

Рідко: олігурія, протеїнурія, у пацієнтів з порушеною функцією нирок може виникати біль у попереку.

Дуже рідко: гостра ниркова недостатність.

З боку дихальної системи:

Нечасто: сухий кашель, ангіна, хрипіння, бронхіт.

Рідко: диспное, синусит, риніт.

Дуже рідко: в поодиноких випадках бронхоспазм/астма, легеневий інфільтрат, стоматит, глосит, сухість у роті, пневмонія, ангіоневротичний набряк із залученням глотки, гортані або язика, що в окремих випадках може викликати непрохідність дихальних шляхів (група ризику – пацієнти негроїдної раси).

З боку шлунково-кишкового тракту та печінки:

Нечасто: нудота, біль у животі, порушення травлення.

Рідко: блювання, діарея, запор, диспепсія, втрата апетиту.

Дуже рідко: в поодиноких випадках порушення функцій печінки, гепатит, печінкова недостатність, непрохідність кишечника, стоматит, глосит, симптоми холестатичної жовтяниці, що може прогресувати до некрозу печінки.

З боку ендокринної системи:

Дуже рідко: гінекомастія.

З боку нервової системи:

Нечасто: головний біль, втомлюваність.

Рідко: запаморочення, порушення сну, депресія, імпотенція, периферична невропатія з парестезією, порушення рівноваги, м'язові судоми, нервозність, сплутаність свідомості.

З боку судин та шкіри:

Нечасто: алергічні шкірні реакції (екзантема).

Рідко: свербіж, висипання, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, що поширюється на губи, обличчя та кінцівки.

Дуже рідко: тяжкі форми шкірних реакцій (пемфігус, мультиформна еритема, ексfolіативний дерматит, злоякісна ексудативна еритема або токсичний епідермальний некроз), фоточутливість, підвищене потовиділення, облісіння, оніхолізіс та загострення хвороби Рейно. Порушення з боку шкіри можуть супроводжуватися жаром, міалгією, артритом, васкулітом, серозитом, еозинофілією, лейкоцитозом, збільшенням рівня показників швидкості зсідання еритроцитів та рівня антинуклеарних тіл.

З боку органів чуття:

Рідко: дзвін у вухах, затьмареність в очах, зміна смакових відчуттів або короткочасна втрата смаку, втрата нюху, сухість очей, слезоточивість.

Зміни лабораторних показників:

Нечасто: зниження рівня гемоглобіну, гематокриту, кількості лейкоцитів та тромбоцитів.

Рідко: у пацієнтів з порушеною функцією нирок, колагенозом або пацієнтів, які застосовують алопуринол, прокаїнамід або імуносупресори: анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія, еозинофілія (в поодиноких випадках – агранулоцитоз, панцитопенія); у пацієнтів з порушеною функцією нирок, тяжкою формою серцевої недостатності, реноваскулярною артеріальною гіпертензією: підвищення концентрації сечовини, креатиніну, калію в сироватці крові, зниження концентрації натрію, гіперкаліємія (у хворих

на цукровий діабет), посилене виділення альбуміну із сечею.

У поодиноких випадках зафіксована гемолітична анемія, підвищення концентрації печінкових ферментів та білірубину.

Нітрендипін

З боку серцево-судинної системи:

Нечасто: аритмія, тахікардія, пальпітація, периферичний набряк, приливи жару, розширення судин.

Дуже рідко: артеріальна гіпотензія, стенокардія, відчуття болю за грудиною.

З боку шлунково-кишкового тракту:

Нечасто: нудота, діарея.

Рідко: болі в животі, запор, диспепсія, блювання.

Дуже рідко: гіпертрофічний гінгівіт.

З боку ендокринної системи:

Дуже рідко: гінекомастія.

З боку крові:

Дуже рідко: лейкопенія, агранулоцитоз.

З боку нервової системи:

Нечасто: головний біль.

Рідко: нервозність, парестезія, тремор, запаморочення.

З боку дихальної системи:

Рідко: диспное.

З боку шкіри та м'язів:

Рідко: свербіж, висипання, кропив'янка, міалгія.

З боку органів чуття:

Рідко: порушення зору.

З боку сечостатевої системи:

Дуже рідко: підвищена частота сечовипускання, поліурія.

Зміни лабораторних показників:

В поодиноких випадках зафіксовано підвищення концентрації печінкових ферментів.

Передозування. Дотепер явищ передозування в результаті застосування препарату Енеас відмічено не було. Найбільш імовірний симптом передозування – артеріальна гіпотензія.

Лікування. Первинна детоксикація – промивання шлунку, призначення абсорбентів та/або сульфату натрію (протягом перших 30 хв). У випадку артеріальної гіпотензії хворого необхідно покласти в горизонтальне положення та забезпечити відновлення водно-електролітного балансу. При брадикардії призначають атропін. При тяжкому ступені передозування можливо внутрішньовенне введення катехоламіну, ангіотензину II та проведення гемодіалізу. Необхідно ретельно контролювати концентрацію креатиніну та електролітів у сироватці крові.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Досвід застосування Енеасу у вагітних жінок у I триместрі обмежений. Під час вагітності слід припинити прийом препарату, окрім випадків, що мають життєво важливе значення для вагітної. Енеас протипоказаний у II – III триместрі вагітності. Застосування інгібіторів АПФ в цей період негативно впливає на плід та новонародженого, спричиняючи ниркову недостатність, артеріальну гіпотензію, гіперкаліємію, гіпоплазію черепа, можливий розвиток олігогідрамніона. Якщо призначення препарату під час вагітності неминуче, необхідно стежити за розвитком плода за допомогою ультразвукового дослідження функції нирок та черепа.

Енаприлат виводиться у молоко матері у слідових кількостях, тому під час годування

груддю проводять спостереження за дитиною з метою виявлення побічних ефектів. Препарат не слід застосовувати в період годування груддю недоношених дітей та в перші декілька тижнів після народження дитини.

Діти. Клінічні дані щодо ефективності і безпеки застосування препарату для лікування дітей відсутні, тому його не застосовують для цієї групи пацієнтів.

Особливості застосування.

У період застосування інгібіторів АПФ, особливо на початку лікування та при тривалій терапії, в окремих випадках може виникнути ангіоневротичний набряк. Пацієнти повинні терміново проінформувати лікаря у разі виникнення будь-яких симптомів, що свідчать про ангіоневротичний набряк (набрякання обличчя, кінцівок, очей, губ, язика, утруднене дихання або ковтання) та негайно припинити прийом препарату до консультації з лікарем. Ангіоневротичний набряк, який протікає з набряком гортані, може призвести до летального кінця. Необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнта з метою контролю клінічних симптомів і припинити медичний нагляд лише після їх зникнення.

У пацієнтів, що застосовують інгібітори АПФ, є випадки розвитку нейтропенії, тромбоцитопенії та анемії. Пацієнтам групи ризику (ниркова недостатність, колагенози, лікування імунодепресантами, алопуринолом, прокаїнамідом) слід з обережністю застосовувати препарат та проводити контроль за лабораторними показниками.

Пацієнтам з нирковою недостатністю необхідно контролювати функцію нирок, особливо в перші тижні прийому інгібіторів АПФ. Пацієнти з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну > 30 мл/хв; креатинін в сироватці крові ≤ 3 мг/мл) не потребують коригування дози. У деяких пацієнтів на початку лікування інгібіторами АПФ виникає артеріальна гіпотензія, яка може сприяти додатковому послабленню функції нирок. В цих випадках спостерігаються напади гострої ниркової недостатності, що звичайно мають зворотний характер.

Дані щодо застосування Енеасу у пацієнтів з нещодавно пересаженою ниркою, відсутні.

У пацієнтів з нирковою недостатністю у поодиноких випадках може виникати протеїнурія. Пацієнтам з протеїнурією (більше 1 г/добу) слід застосовувати препарат після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та під контролем клінічних лабораторних показників. Необхідно з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з легким та середнім ступенем печінкової недостатності, оскільки недостатньо досвіду застосування комбінованої терапії. Пацієнтам з тяжким ступенем печінкової недостатності протипоказано застосовувати препарат. У пацієнтів літнього віку з ослабленою функцією печінки виведення нітрэндипіну може уповільнюватися, що може призвести до артеріальної гіпотензії. У разі виникнення побічних явищ (холестатичної жовтяниці, збільшення показників печінкових ферментів), що можуть призвести до некрозу печінки, слід припинити терапію препаратом та звернутися до лікаря.

При лікуванні інгібіторами АПФ у пацієнтів з реноваскулярною гіпертензією та стенозом ниркової артерії (білатеральним або одностороннім) значно підвищується ризик виникнення артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності, що може призвести до втрати функції нирок. Інгібітори АПФ можуть спричинити збільшення рівня калію, особливо у пацієнтів з недостатністю серцево-судинної системи та нирковою недостатністю. Не рекомендується сумісна терапія з калійзберігаючими діуретиками та харчовими добавками, що вміщують калій. Якщо є негайна потреба в комплексній терапії, необхідно контролювати концентрацію калію в сироватці крові.

У деяких випадках Енеас може викликати ортостатичну гіпотензію. Пацієнти повинні бути обстежені з метою виявлення та усунення клінічних ознак порушення водно-сольового балансу внаслідок застосування сечогінних засобів, низькосольової дієти, гемодіалізу, діареї або блювання. Як і при застосуванні інших антигіпертензивних засобів, у деяких пацієнтів

можливий розвиток симптоматичної гіпотензії, яка зникає після надання хворому положення лежачи та корекції рівня артеріального тиску та об'єму циркулюючої 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. Скороминуча артеріальна гіпотензія при відновленому артеріальному тиску та об'ємі циркулюючої рідини не є протипоказанням для лікування препаратом Енеас.

Інгібітори АПФ повинні застосовуватись з обережністю у пацієнтів з обструкцією шляхів відтоку з лівого шлуночка. При виражених порушеннях гемодинаміки не слід застосовувати препарат (див. розділ „Протипоказання”).

Спостерігались випадки кашлю на фоні терапії інгібіторами АПФ. Звичайно кашель носить непродуктивний, постійний характер і припиняється після відміни препарату.

Пацієнти з первинним альдостеронізмом звичайно резистентні до терапії антигіпертензивними засобами, що діють на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, у зв'язку з цим не рекомендується застосовувати препарат.

Через підвищений ризик анафілактичних реакцій препарат не слід призначати пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі з використанням поліакрилонітрильних мембран з високою пропускнуою здатністю (таких як AN 69®) або плазмозферез із застосуванням декстрана сульфату, а також пацієнтам під час проведення гіпосенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилик.

Під час великих хірургічних операцій або при анестезії із застосуванням препаратів, які підвищують артеріальний тиск, препарат блокує утворення ангіотензину II вторинно до компенсаторного звільнення реніну. Якщо при цьому розвивається артеріальна гіпотензія, вона коригується за допомогою збільшення об'єму рідини.

У поодиноких випадках нітрендипін може викликати зворотні біохімічні зміни в головці сперматозоїдів при штучному заплідненні, що може вплинути на функціональний стан сперми.

Препарат менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси.

Пацієнтам із рідкісними спадковими порушеннями всмоктування глюкози-галактози, дефіцитом лактази Лаппа не слід застосовувати препарат.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. В індивідуальних випадках на початку лікування та при заміні препарату, а також при взаємодії з алкоголем може бути знижена здатність керувати автомобілем або працювати зі складними механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Гіпотензивна дія Енеасу посилюється при сумісному застосуванні з іншими гіпотензивними засобами, зокрема діуретиками, бета-блокаторами, альфа-адреноблокаторами, наприклад, празоліном.

Комбінації еналаприлу малеату з іншими засобами, які необхідно застосовувати з обережністю:

При одночасному прийомі з калійзберігаючими діуретиками, калієвими добавками та препаратами, які збільшують рівень калію в сироватці (наприклад, гепарин), можливе збільшення концентрації калію в плазмі крові, особливо у хворих з порушеннями функції нирок. При сумісному застосуванні таких препаратів необхідно контролювати концентрацію калію в плазмі крові.

При одночасному прийомі з препаратами літію можлива затримка виведення літію з організму і відповідно підвищення ризику виникнення побічної і токсичної дії. У випадку такої комбінації необхідно ретельно контролювати рівень літію в сироватці. Сумісне застосування не рекомендується.

При одночасному застосуванні з нестероїдними протизапальними препаратами можливе послаблення гіпотензивної дії інгібіторів АПФ, додаткове збільшення рівня калію в сироватці крові з послабленням функції нирок. У деяких пацієнтів з порушеною функцією нирок сумісне застосування може призвести до подальшого погіршення функції нирок.

Еналаприл може підвищувати гіпоглікемічну дію пероральних протидіабетичних засобів, необхідно контролювати рівень глюкози в крові.

Баклофен, аміфостин посилюють гіпотензивну дію препарату. Необхідний контроль за артеріальним тиском та коригування дози.

Сумісний прийом з нейрорептичними засобами або з трициклічними антидепресантами може призвести до ортостатичної артеріальної гіпотензії.

При застосуванні з алопуринолом, цитостатиками, імуносупресорами, системними кортикостероїдами, прокаїнамідом можливий розвиконок лейкопенії.

Комбінації нітрєндипіну з іншими засобами, які необхідно застосовувати з обережністю:

Нітрєндипін може підвищувати концентрацію дигоксину в плазмі при сумісному застосуванні. Необхідно контролювати плазмові рівні дигоксину.

Нітрєндипін може посилювати дію та тривалість м'язових релаксантів, таких як панкуроній.

Грейпфрутовий сік гальмує окисний метаболізм нітрєндипіну, збільшуючи концентрацію останнього в плазмі, внаслідок чого посилюється гіпотензивний ефект Енеасу.

Нітрєндипін метаболізується в слизовій оболонці кишечника та печінки за участю системи цитохром Р450. Засоби, які стимулюють цю систему, наприклад, антиконвульсанти (фенітоїн, фенобарбітал, карбомазепін) та рифампіцин можуть викликати сильне зниження біологічної доступності нітрєндипіну. Засоби, які пригнічують цю ферментативну систему, наприклад, протигрибкові засоби (інтраконазол та ін.), сприяють збільшенню концентрації нітрєндипіну в плазмі крові.

Нітрєндипін та бєта-блокатори володіють синєргічними ефектами.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Активні сполуки, що входять до складу препарату Енеас чинять взаємно доповнюючу дію. Механізм антигіпертензивної дії еналаприл малєату пов'язаний з конкуруючим інгібуванням активності АПФ, що призводить до зниження швидкості перетворення ангіотензину I в ангіотензин II (який чинить виражену судинозвужувальну дію та стимулює секрецію альдостерону в корі надниркових залоз). В результаті зменшення концентрації ангіотензину II виникає вторинне збільшення активності рєніну плазми за рахунок пригнічення негативного зворотного зв'язку при вивільненні рєніну та пряме зниження секреції альдостерону. Механізм, через який еналаприл знижує артеріальний тиск, передусім пов'язують з пригніченням активності рєнін-ангіотензин-альдостеронової системи, яка відіграє велику роль в регуляції артеріального тиску, тому еналаприл може виявляти антигіпертензивний ефект також у пацієнтів з низькорєніною гіпертензією. Тривалий прийом еналаприлу пацієнтами з первинною артеріальною гіпертензією та нирковою недостатністю здатен покращити функцію нирок за рахунок збільшення швидкості клубочкової фільтрації.

Нітрєндипін - антагоніст кальцію, похідний 1,4 - дигідропіридину. Механізм антигіпертензивної дії пов'язаний з пригніченням надходження іонів кальцію через клітинні мембрани гладком'язових клітин стінок кровоносних судин. Шляхом зниження внутрішньоклітинної концентрації кальцію в клітинах нітрєндипін знижує скоротливість м'язів судин, розширення периферичних артерій знижує загальний периферичний опір та патологічно підвищений артеріальний тиск. Нітрєндипін має помірний натрійуретичний ефект, особливо на початку лікування.

Фармакокінетика.

Після перорального прийому еналаприл швидко всмоктується, на абсорбцію еналаприлу не впливає наявність їжі у шлунково-кишковому тракті. Максимальної концентрації в

сироватці досягає через 1 годину. Зв'язування з білками плазми становить 50 – 60 %. Після всмоктування еналаприл швидко гідролізується в еналаприлат. Максимальної концентрації в сироватці досягає через 3 – 4 години після перорального застосування препарату. Виводиться еналаприл, головним чином, нирками (в незміненому вигляді та 40 % у вигляді енаприлату). За винятком перетворення до енаприлату, інших ознак істотних метаболічних трансформацій еналаприлу немає. Графік концентрації енаприлату в сироватці характеризується пролонгованою термінальною фазою, яка асоціюється із зв'язуванням АПФ. У пацієнтів з нормальною функцією нирок постійні концентрації енаприлату досягалися на четвертий день прийому препарату. Ефективний напівперіод накопичення енаприлату після багаторазового перорального застосування еналаприлу становить 11 годин. Ступінь всмоктування та гідролізу еналаприлу подібна у рекомендованому терапевтичному діапазоні.

Нітрендипін швидко і майже повністю (88 %) всмоктується. Максимальної концентрації в сироватці досягає через 1 – 3 години після прийому препарату. Біодоступність становить 20 – 30 %. Зв'язування нітрендипіну з білками плазми становить 96 – 98 %.

Нітрендипін практично повністю метаболізується в печінці шляхом окиснення.

Період напіввиведення становить 8 – 12 годин. Накопичення активної сполуки або її метаболітів не спостерігалось. У пацієнтів з хронічними порушеннями функцій печінки спостерігалось підвищення концентрації нітрендипіну в плазмі крові.

Виводиться нітрендипін, в основному, нирками у вигляді неактивних метаболітів (приблизно 77 %) та через жовчні протоки.

Одночасне призначення еналаприлу малеату та нітрендипіну може незначною мірою підвищувати біодоступність цих сполук, не є клінічно значущим.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: жовті, довгастої форми, двоопуклі таблетки з тисненням „E/N” з одного боку.

Термін придатності. 3 роки.

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

Упаковка. 10 таблеток у блістері. По 2, 3, 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. „Феррер Інтернаціональ, С.А.”, Іспанія.

Місцезнаходження. 08028 Барселона, Іспанія, Гран Віа Карлос III, 94.