

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Энап[®] таблетки 2,5 мг

Международное непатентованное наименование: эналаприл / enalapril.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка содержит 2,5 мг эналаприла малеата, что эквивалентно 1,9 мг эналаприла. Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

	таблетки 2,5 мг
лактоза	61,7 мг

Вспомогательные вещества перечислены в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

Белые, круглые, двояковыпуклые таблетки со скошенными краями.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лечение:

- артериальной гипертензии
- сердечной недостаточности

Предупреждение:

- сердечной недостаточности у пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса $\leq 35\%$)

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Пища не влияет на всасывание эналаприла.

Доза подбирается индивидуально в соответствии с состоянием пациента (см. раздел 4.4) и воздействием препарата на снижение давления.

Артериальная гипертензия

Начальная доза составляет 5 мг - 20 мг в зависимости от степени артериальной гипертензии и состояния пациента. Препарат принимается один раз в сутки. При умеренной артериальной гипертензии рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг - 10 мг в сутки. У пациентов с выраженной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, реноваскулярная гипертензия, потеря воды и / или солей, сердечная декомпенсация или тяжелая артериальная гипертензия) в начале лечения может наблюдаться чрезмерное падение артериального давления (АД). У таких пациентов лечение рекомендуется начинать под медицин-

29.07.2019

Стр 1 из 16

ским наблюдением с дозы 5 мг или менее. Предшествующее лечение высокими дозами диуретиков может привести к гиповолемии и риску гипотензии в начале лечения. У таких пациентов рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг или менее. При возможности, за 2 - 3 дня до начала приема эналаприла терапия диуретиком должна быть отменена. Во время лечения необходимо контролировать функцию почек и уровень калия. Обычная поддерживающая доза составляет 20 мг однократно в сутки. Максимальная поддерживающая доза - 40 мг в сутки.

Сердечная недостаточность / бессимптомная дисфункция левого желудочка

Начальная доза эналаприла малеата у пациентов с сердечной недостаточностью с клиническими проявлениями или бессимптомной дисфункцией левого желудочка составляет 2,5 мг один раз в сутки. На начальном этапе лечения АД должно тщательно контролироваться.

Для лечения сердечной недостаточности с клиническими проявлениями эналаприла малеат обычно применяется в комбинации с диуретиками и бета-блокаторами и, при необходимости, также с гликозидами наперстянки (смотрите разделы 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Если после начала лечения сердечной недостаточности гипотензия отсутствует или эффективно устраняется, то доза должна быть постепенно повышена до обычной поддерживающей дозы 20 мг, принимаемой однократно или разделенной на два приема (в зависимости от переносимости пациентом).

Такое титрование дозы рекомендуется проводить в течение 2 - 4 недель. Максимальная доза составляет 40 мг в сутки и должна быть разделена на два приема.

Рекомендуемое титрование дозы эналаприла малеата у пациентов с сердечной недостаточностью или бессимптомной дисфункцией левого желудочка

Недели	Доза, мг в сутки
Неделя 1	День 1 - 3: 2,5 мг в сутки * однократно День 4 - 7: 5 мг в сутки, в два приема
Неделя 2	10 мг однократно или в два приема
Недели 3 и 4	20 мг однократно или в два приема

* Пациентам с нарушением функции почек или находящимся на лечении диуретиками следует соблюдать особую осторожность (смотрите раздел 4.4).

До и после начала лечения эналаприла малеатом следует проводить контроль АД и почечной функции (смотрите раздел 4.4), поскольку известно о возможной гипотензии и (реже) о последующей почечной недостаточности. У пациентов, принимающих диуретики, доза должна быть снижена по возможности до начала лечения эналаприлом. Появление гипотензии в начале лечения не означает, что такая реакция будет иметь место и во время длительной терапии эналаприлом, и не исключает дальнейший прием препарата. Во время лечения необходимо контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью интервалы между приемом эналаприла должны быть удлинены и / или дозировка снижена.

Клиренс креатинина	Начальная доза, мг в сутки
Клиренс креатинина 0,5 – 1,33 мл/с	5 мг - 10 мг
Клиренс креатинина 0,16 – 0,5 мл/с	2,5 мг
Клиренс креатинина 0,16 мл/с или менее	2,5 мг в день диализа * d.d., Novo mesto (Словения)

* См. раздел 4.4. Эналаприлат может быть удален путем гемодиализа. В дни, свободные от проведения диализа, доза должна быть скорректирована в соответствии с показателями АД.

Пожилые пациенты

Доза должна быть подобрана с учетом функции почек пациента (смотрите раздел 4.4).

Дети

Клинический опыт применения эналаприла малеата у детей с артериальной гипертензией ограничен (смотрите разделы 4.4, 5.1 и 5.2).

Для пациентов, которые могут проглатывать таблетки, доза должна быть подобрана индивидуально в зависимости от состояния пациента и ответа со стороны АД. Для пациентов с массой тела 20 - 50 кг рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг эналаприла малеата в сутки; для пациентов с массой тела 50 кг и более - 5 мг эналаприла малеата один раз в сутки. Дозировку следует подбирать в зависимости от потребностей пациента. Максимальная рекомендуемая доза эналаприла малеата для пациентов с массой тела 20 - 50 кг составляет 20 мг в сутки; для пациентов с массой тела 50 кг и более - 40 мг в сутки (смотрите раздел 4.4). Эналаприла малеат не рекомендуется новорожденным и детям, у которых скорость клубочковой фильтрации $< 0,5 \text{ мл/с/1,73 м}^2$ в связи с отсутствием данных.

Способ применения

Для приема внутрь.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к эналаприлу, любым вспомогательным веществам, перечисленным в разделе 6.1, или другим ингибиторам АПФ.
- Ангioneвротический отек в анамнезе, связанный с предшествующим приемом ингибиторов АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Второй и третий trimestры беременности (смотрите разделы 4.4 и 4.6).
- Одновременное применение Энап® и алискиренсодержащих лекарственных средств противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью ($\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) (смотрите разделы 4.5 и 5.1).
- Совместный прием с препаратами сакубитрил/валсартан. Прием препарата Энап® не должен начинаться ранее 36 часов после последней дозы сакубитрила/валсартана (см. также разделы 4.4 и 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Артериальная гипотензия

При неосложненной артериальной гипертензии артериальная гипотензия наблюдается редко. С наибольшей вероятностью встречается у гипертоников на фоне гиповолемии, например, вследствие лечения диуретиками, обедненного солями питания, диализа, диареи или рвоты (смотрите разделы 4.5 и 4.8). Артериальная гипотензия может встречаться также у пациентов с сердечной недостаточностью с сопутствующей почечной недостаточностью или без таковой. С большей вероятностью встречается у пациентов с более тяжелой сердечной недостаточностью, вызванной применением высоких доз петлевых диуретиков, гипонатриемией или повреждением почек. У таких пациентов лечение следует начинать под медицинским контролем, со строгим соблюдением подобранных доз эналаприла и / или диуретика. Аналогичный принцип может применяться у пациентов с ишемической болезнью сердца или cerebro-васкулярными заболеваниями, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или другим сердечно-сосудистым осложнениям.

29.07.2019



В случае развития гипотензии пациента следует поместить в положение «лежа на спине» и, при необходимости, для восполнения объема плазмы назначить инфузию 0,9 % раствора хлорида натрия. Преходящая гипотензия не является противопоказанием для лечения эналаприлом. После корректировки АД и объема плазмы пациенты в последующем обычно хорошо переносят лечение.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью с нормальным или пониженным АД эналаприл может вызывать дополнительное понижение АД. Этот эффект прогнозируемый и обычно не является поводом для отмены лечения. Если гипотензия имеет клинические проявления, то требуется снижение дозы, и / или отмена диуретика, и / или эналаприла.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск гипотензии, гиперкалиемии, нарушения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Вследствие двойной блокады РААС комбинированное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (смотрите разделы 4.5 и 5.1).

Назначение терапии двойной блокады РААС вследствие ее абсолютной необходимости должно происходить только под наблюдением специалиста и при условии частого тщательного мониторинга функции почек, электролитов и артериального давления.

Не рекомендуется совместное назначение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией.

Стеноз аортального или митрального клапана сердца / гипертрофическая кардиомиопатия

Как и для всех вазодилататоров, ингибиторы АПФ должны назначаться с особой осторожностью у пациентов с обструкцией выносящего тракта левого желудочка. В случаях кардиогенного шока и гемодинамически выраженной обструкции выносящего тракта левого желудочка применения этих препаратов следует избегать.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина $< 1,33$ мл/с) начальную дозу следует подбирать с учетом клиренса креатинина (смотрите раздел 4.2), а затем - в соответствии с реакцией пациента на лечение. При этом регулярно следует контролировать уровни креатинина и калия в сыворотке крови.

У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или основным заболеванием почек, включая стеноз почечной артерии, во время лечения эналаприлом может возникнуть почечная недостаточность. При своевременной постановке диагноза и соответствующем лечении указанное заболевание носит, обычно, обратимый характер.

У некоторых пациентов без ранее установленного заболевания почек при одновременном приеме эналаприла и диуретика развивались незначительные и преходящие повышения уровней мочевины и креатинина в сыворотке крови. В таких случаях может потребоваться снижение дозировки ингибиторов АПФ и / или отмена диуретиков. Эта ситуация должна повышать вероятность предрасполагающего стеноза почечной артерии (смотрите раздел 4.4 Реноваскулярная гипертензия).

Реноваскулярная гипертензия

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии одной функционирующей почки, находящихся на лечении ингибиторами АПФ, существует повышенный риск развития гипотензии и почечной недостаточности. При этом снижение функции почек может проявляться только незначительными изменениями уровня креатинина в сыворотке крови. У таких пациентов лечение должно начинаться с низких доз и под медицинским наблюдением; во время лечения необходимы тщательное титрование и контроль функции почек.

Трансплантация почки

Из-за отсутствия опыта применения лечение эналаприлом не рекомендуется пациентам с недавней пересадкой почки.

29.07.2019



Печеночная недостаточность

Во время лечения ингибиторами АПФ в редких случаях может возникать синдром, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует до молниеносного некроза печени и (иногда) смерти. Механизм этого синдрома неизвестен. Если во время лечения ингибиторами АПФ появляются желтуха или явное повышение печеночных ферментов, то лечение сразу же должно быть прекращено, пациента следует тщательно наблюдать и при необходимости проводить лечение.

Нейтропения и агранулоцитоз

Сообщалось о нейтропении, агранулоцитозе, тромбоцитопении и анемии у пациентов, получающих ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и без других осложнений нейтропения возникает редко. Эналаприл следует назначать с предельной осторожностью пациентам с коллагенозом сосудов (например, системная красная волчанка, склеродермия), находящимся на лечении иммуносупрессивными препаратами, аллопуринолом или прокаинамидом, или комбинацией этих двух препаратов, особенно с уже существующим нарушением функции почек. У некоторых из этих пациентов могут развиваться серьезные инфекции, в отдельных случаях не отвечающие на интенсивную антибиотикотерапию. Если эналаприл применяется у таких пациентов, то рекомендован периодический контроль количества лейкоцитов. Пациенты должны быть проинструктированы о том, что необходимо сообщать о любых признаках инфекции.

Гиперчувствительность и ангионевротический отек

Во время лечения ингибиторами АПФ, включая эналаприл, в редких случаях, на любом этапе лечения может развиваться ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, глотки и / или гортани. В таких случаях препарат следует немедленно отменить. Для того чтобы до выписки пациента из больницы убедиться в том, что все симптомы исчезли, должен быть проведен соответствующий контроль. Даже в тех случаях, когда речь идет только об отеке языка, без дыхательной недостаточности, пациентам может потребоваться длительное наблюдение, так как терапии антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточно.

Известны очень редкие случаи летального исхода из-за ангионевротического отека, связанного с отеком гортани и языка; у пациентов с отеком языка, глотки или гортани, особенно имеющих в анамнезе хирургию дыхательных путей, вероятна их обструкция. При ангионевротическом отеке языка, глотки или гортани, который может вызвать обструкцию дыхательных путей, следует безотлагательно начать соответствующее лечение, например, п/к введение раствора адреналина 1 : 1000 (0,3 - 0,5 мл), и предпринять меры по обеспечению свободной проходимости дыхательных путей.

Получены сообщения о том, что темнокожие пациенты, получающие ингибиторы АПФ, имеют более высокую частоту случаев развития ангионевротического отека.

Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе, несвязанным с лечением ингибиторами АПФ, имеют повышенный риск развития ангионевротического отека во время приема ингибиторов АПФ (смотрите раздел 4.3).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с комбинацией сакубитрил/валсартан противопоказано из-за повышенного риска ангиодистрофии. Прием комбинации сакубитрил/валсартан следует начинать только через 36 часов после приема последней дозы эналаприла. Если лечение комбинацией сакубитрил/валсартан закончено, то прием эналаприла следует начинать только через 36 часов после приема последней дозы комбинации сакубитрил/валсартан (см. разделы 4.3 и 4.5).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптином может приводить к увеличению риска возникновения ангионевротического отека (отек дыхательных путей или глотки, с или без нарушения дыхательной функции) (см. раздел 4.5). Необходимо соблюдать осторожность в начале приема рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимус,

эверолимуc, темcиролимуc) и вилдаглиптина у пациентов, уже принимающих ингибиторы АПФ.

Анафилактикоидные реакции во время десенсибилизации

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, во время десенсибилизации, направленной против яда осы или пчелы, в редких случаях могут возникать угрожающие жизни анафилактикоидные (аллергического типа) реакции. Этих реакций можно избежать, временно приостановив лечение ингибиторами АПФ перед каждой десенсибилизацией.

Анафилактикоидные реакции во время афереза ЛПНП

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с сульфатом декстрана, могут возникать угрожающие жизни анафилактикоидные (аллергического типа) реакции. Этих реакций можно избежать, временно приостановив лечение ингибиторами АПФ перед каждым аферезом.

Пациенты, находящиеся на лечении методом гемодиализа

Поступали сообщения о возникновении реакций гиперчувствительности и реакций аллергического типа (анафилактикоидные реакции) у пациентов, которым проводился диализ с использованием высокопоточных мембран (например, AN 69) и одновременно проходящих лечение ингибиторами АПФ. В случае необходимости проведения гемодиализа пациент должен быть переведен на препараты другого класса, или следует использовать для диализа мембраны другого типа.

Гипогликемия

У пациентов с сахарным диабетом, проходящих лечение противодиабетическими препаратами для приема внутрь или инсулином, необходимо тщательно контролировать уровень глюкозы в крови в течение первого месяца лечения ингибиторами АПФ (смотрите раздел 4.5).

Кашель

Во время лечения ингибиторами АПФ может возникнуть стойкий, сухой, непродуктивный кашель, который прекращается после отмены лечения. Это должно включаться в дифференциальную диагностику.

Хирургические вмешательства и анестезия

У пациентов, подвергающихся крупному хирургическому вмешательству, или во время анестезии препаратами, вызывающими гипотензию, эналаприлат может блокировать образование ангиотензина II вторично к компенсаторному высвобождению ренина. Гипотензия, связанная с данным механизмом, может быть скорректирована путем увеличения объема крови.

Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию за счет ингибирования выведения альдостерона. Данный эффект обычно незначителен у пациентов с нормальной функцией почек. Факторы риска гиперкалиемии включают почечную недостаточность, ухудшение функции почек, возраст (> 70 лет), сахарный диабет, интеркуррентные заболевания, в частности, обезвоживание, острую сердечную недостаточность, метаболический ацидоз и сопутствующее применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), добавок калия или калийсодержащих заменителей соли, или приём других лекарственных средств, способных приводить к повышению уровня калия в сыворотке крови (например, гепарин, триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы ангиотензин-рецепторов)). Применение добавок калия, калийсодержащих заменителей соли или калийсберегающих диуретиков может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с нарушениями функции почек. Гиперкалиемия может привести к серьезной, иногда фатальной аритмии. Калийсберегающие диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина должны с осторожностью приниматься пациентами, получающими лечение ингибиторами АПФ, и сопровождаться мониторингом содержания калия в сыворотке крови и почечной функции (см. раздел 4.5).

Литий

29.07.2019



Стр 6 из 16

Сопутствующее применение лития и эналаприла, как правило, не рекомендовано (смотрите раздел 4.5).

Применение у детей

Существует ограниченный опыт по эффективности и безопасности применения препарата у детей старше 6 лет с артериальной гипертензией. Опыт применения по другим показаниям отсутствует. По фармакокинетике доступны ограниченные сведения для детей старше 2 месяцев (смотрите разделы 4.2, 5.1 и 5.2). Эналаприл рекомендуется назначать детям только для лечения артериальной гипертензии.

Эналаприл не рекомендуется новорожденным и детям, у которых скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м², поскольку данные отсутствуют.

Беременность и кормление грудью

Не следует начинать прием ингибиторов АПФ во время беременности. За исключением случаев, когда продолжение лечения ингибиторами АПФ считается необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны перейти на альтернативное антигипертензивное лечение, которое имеет установленный профиль безопасности по применению во время беременности. Если беременность установлена, то прием ингибиторов АПФ следует немедленно прекратить, и, при необходимости, начать лечение альтернативными средствами (смотрите разделы 4.3 и 4.6).

Эналаприл не рекомендован в период лактации (смотрите разделы 4.3 и 4.6).

Этнические особенности

Как и для других ингибиторов АПФ, гипотензивный эффект эналаприла менее выражен у темнокожих пациентов, что связано с генетически обусловленным снижением у них секреции ренина.

Особые предостережения относительно вспомогательных веществ

Энап содержит лактозу. Пациенты с редкими наследственными нарушениями, такими как, непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа и нарушение всасывания глюкозы-галактозы, не должны принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Калийсберегающие диуретики, калиевые добавки и калийсодержащие заменители соли

Хотя уровень калия в сыворотке обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, принимающих эналаприл, может возникнуть гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики, например, спиронолактон, триамтерен или амилорид, добавки калия или калийсодержащие заменители соли могут привести к гиперкалиемии. Следует также соблюдать осторожность при одновременном назначении эналаприла с другими препаратами, повышающими уровень калия в сыворотке крови, такими как триметоприм и котримоксазол (триметоприм / сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, такой как амилорид. Поэтому комбинация эналаприла с вышеуказанными препаратами не рекомендуется.

Если совместное применение показано по причине доказанной гипокалиемии, то применять следует с осторожностью и при регулярном контроле калия в сыворотке крови (смотрите раздел 4.4).

Диуретики (тиазидные или петлевые диуретики)

Предшествующее лечение высокими дозами диуретиков может привести к гиповолемии и риску развития гипотензии (смотрите раздел 4.4). Гипотензивный эффект может быть снижен путем отмены диуретиков, компенсацией недостатка солей или жидкости в организме, также можно начать терапию с применения более низкой дозы эналаприла.

Другие антигипертензивные средства

Одновременный прием данных препаратов может усилить гипотензивное действие эналаприла. Сопутствующее применение нитроглицерина и других нитратов, либо других вазодилататоров, может привести к дальнейшему снижению АД.

Клинические испытания показали, что в сравнении с использованием одного РААС-действующего агента двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, посредством комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена, связано с более высокой частотой таких побочных эффектов, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (в том числе острая почечная недостаточность) (смотрите разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Литий

Сообщалось об обратимом повышении концентрации лития в сыворотке крови и его токсическом эффекте при совместном приеме лития и ингибиторов АПФ. Сопутствующее применение тиазидных диуретиков может приводить к повышению уровня лития и усиливать риск развития литиевой токсичности. Поэтому совместное назначение этих препаратов не рекомендуется. Если данная комбинация все же необходима, то следует проводить тщательный контроль уровня лития в сыворотке крови (смотрите раздел 4.4).

Трициклические антидепрессанты / нейролептики / анестетики / наркотические средства

Одновременное применение некоторых анестетиков, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может приводить к дополнительному снижению АД (смотрите раздел 4.4).

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС)

Постоянное применение НПВС может уменьшать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. НПВС (в том числе, ингибиторы ЦОГ-2) и ингибиторы АПФ оказывают аддитивный эффект на повышение калия в сыворотке крови, что может привести к ухудшению функции почек. Этот эффект обычно обратим. В редких случаях может возникать острая почечная недостаточность, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек (например, пациенты пожилого возраста или лица с тяжелой гиповолемией, в том числе, принимающие диуретики). Пациенты должны быть достаточно гидратированы, следует уделять внимание контролю функции почек после начала сопутствующей терапии и периодически после ее завершения.

Препараты золота

Получены единичные сообщения о нитритоидных реакциях (симптомы включают покраснение лица, тошноту, рвоту и гипотензию) у пациентов, получающих инъекционные препараты золота (натрия ауротиомалат) и ингибиторы АПФ, включая эналаприл.

Препараты, повышающие риск ангионевротического отека

Одновременное применение ингибиторов АПФ с комбинацией сакубитрил/валсартан противопоказано, поскольку возможно повышение риска развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3.и 4.4).

Совместное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптином может увеличить риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.4.).

Противодиабетические средства

Эпидемиологические исследования предполагают, что одновременное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулин, противодиабетические препараты для приема внутрь) может приводить к заметному снижению уровня сахара в крови с риском развития гипогликемии. Это явление с наибольшей вероятностью может появиться у пациентов с повреждением почек в течение первых недель комбинированного лечения (смотрите разделы 4.4 и 4.8).

Алкоголь

Алкоголь усиливает гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут уменьшать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)

Пациенты, принимающие одновременно ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), могут подвергаться повышенному риску развития гиперкалиемия (см. раздел 4.4).

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики и β -блокаторы

Эналаприл может безопасно назначаться одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологической дозировке), тромболитиками и β -блокаторами.

Циклоспорин

При одновременном применении ингибиторов АПФ с циклоспорином может возникать гиперкалиемия. Рекомендуется мониторинг калия в сыворотке.

Гепарин

При одновременном применении ингибиторов АПФ с циклоспорином может возникать гиперкалиемия. Рекомендуется мониторинг калия в сыворотке.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение ингибиторов АПФ не рекомендуется во время первого триместра беременности (смотрите раздел 4.4). Применение ингибиторов АПФ противопоказано во втором и третьем триместрах беременности (смотрите разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные относительно риска тератогенеза вследствие приема ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности не являются неопровержимыми, однако незначительное повышение риска не может быть исключено. Кроме случаев, когда продолжение лечения ингибиторами АПФ считается необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны перейти на альтернативное антигипертензивное лечение, которое имеет установленный профиль безопасности по применению во время беременности. Если беременность установлена, то прием ингибиторов АПФ следует немедленно прекратить, и, при необходимости, начать лечение альтернативными средствами. Известно, что применение ингибиторов АПФ во втором и третьем триместрах беременности оказывает фетотоксический эффект (снижение почечной функции, олигогидрамнион, замедленное окостенение черепа) и неонатальный токсический эффект (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (смотрите раздел 5.3).

Известно о материнском олигогидрамниозе, преимущественно проявляющемся нарушением функции почек плода, с возможными последующими контрактурами конечностей, черепно-лицевыми деформациями и развитием гипопластического легкого.

Если применение ингибиторов АПФ произошло во втором триместре беременности, то рекомендуется провести ультразвуковой контроль функции почек и черепа плода.

Новорожденных, чьи матери принимали ингибиторы АПФ, следует тщательно наблюдать по поводу гипотензии (смотрите разделы 4.3 и 4.4).

Грудное вскармливание

Данные по фармакокинетике свидетельствуют об очень низких концентрациях в грудном молоке (смотрите раздел 5.2). Несмотря на то, что эти концентрации считаются клинически незначимыми, применение препарата Энап® не рекомендуется при грудном вскармливании недоношенных детей и в первые недели после родов из-за гипотетического риска воздействия на сердечно-сосудистую систему и почки в связи с отсутствием достаточного клинического опыта применения. В более поздний период применение препарата Энап® кормящими матерями может рассматриваться в случаях, когда лечение необходимо для матери, а ребенок наблюдается для выявления каких-либо побочных эффектов.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При управлении транспортными средствами или работе с движущимися механизмами следует учитывать, что иногда могут возникать головокружение и слабость.

4.8 Нежелательные реакции

Классификация частоты развития побочных эффектов:

- очень частые ($\geq 1/10$),
- частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- нечастые ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$),
- редкие ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$),
- очень редкие ($< 1/10000$),
- частота неизвестна (не могут быть оценены по доступным данным).

В пределах каждой группы побочные эффекты препарата представлены в порядке уменьшения значимости.

Описание побочных эффектов представлено по отдельным системам органов.

	очень частые	частые	нечастые	редкие	очень редкие	частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			анемия (в т.ч. апластическая и гемолитическая)	нейтропения, гипогемоглобинемия, снижение гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, подавление деятельности костного мозга, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания		
Нарушения со стороны эндокринной системы						синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			гипогликемия (смотрите раздел 4.4)			
Нарушения со стороны нервной системы	головокружение	головная боль	сонливость, парестезия, вертиго	аномальные сновидения, нарушения сна		
Нарушения со стороны психики		Депрессия	Спутанность сознания, нервозность, бессонница			
Нарушения со стороны органа зрения	нечёткость зрения					
Нарушения со стороны слуха и системы лабиринта			тиннитус			

Нарушения со стороны сердца		боль в груди, нарушения ритма, стенокардия, тахикардия	учащенное сердцебиение, инфаркт миокарда или церебрально-сосудистые осложнения*, возможно вторичные по отношению к чрезмерной гипотензии у пациентов с высоким риском (смотрите раздел 4.4)			
Нарушения со стороны сосудов		гипотензия (включая ортостатическую гипотензию), синкопе	ортостатическая гипотензия, гиперемия	феномен Рейно		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	кашель	диспноэ	ринорея, фарингит, хрипота, бронхоспазм / астма	инфильтраты легких, ринит, аллергический альвеолит / эозинофильная пневмония		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота	диарея, боль в животе, изменение вкуса	кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, constipation, анорексия, раздражение желудка, сухость во рту, язва желудка и двенадцатиперстной кишки	стоматит / афтозное изъязвление, глоссит	кишечный ангионевротический отек	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный либо холестатический гепатит, включая печеночный некроз, холестаза, включая желтуху		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		сыпь, гиперчувствительность / ангионевротический отек: получены сообщения об ангионевротическом отеке лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и / или гортани (смотрите раздел 4.4)	повышенное потоотделение, зуд, крапивница, алопеция	экссудативная многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пемфигус, эритродермия		
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы			Мышечные судороги			

29.07.2019



Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			дисфункция почек, почечная недостаточность, протеинурия	олигурия		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы			импотенция	гинекомастия		
Осложнения общего характера и реакции в месте введения	астения	утомляемость	недомогание, лихорадка			
Изменения лабораторных показателей		гиперкалиемия, гиперкреатининемия	повышение содержания мочевины в сыворотке, гипонатриемия	повышение печеночных ферментов, повышение сывороточного билирубина		

* В клинических испытаниях коэффициенты заболеваемости были сопоставимы с таковыми в группе плацебо и активной контрольной группе.

Сообщалось о комплексе симптомов: лихорадка, серозит, васкулит, миалгия / миозит, артрит / артрит, положительные АНФ, повышенное СОЭ, эозинофилия и лейкоцитоз. Также возможны сыпь, фоточувствительность или другие дерматологические реакции.

В случае возникновения тяжелых побочных эффектов лечение должно быть прекращено.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых побочных реакциях, полученных после регистрации лекарственного средства, с целью непрерывного мониторинга соотношения «польза / риск» препарата. Просим медицинских работников сообщать обо всех подозреваемых побочных реакциях через национальные системы сообщения.

4.9 Передозировка

Данные по передозировке у людей ограничены.

Основным симптомом передозировки является выраженная гипотензия, начинающаяся через шесть часов после приема таблеток и сопровождающаяся блокадой ренин-ангиотензиновой системы и ступором.

Иные симптомы: гемодинамический шок, электролитный дисбаланс, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, сильное сердцебиение, брадикардия, головокружение, чувство тревоги и кашель. После приема 300 мг и 440 мг эналаприла концентрации эналаприлата в сыворотке превысили в 100 и 200 раз, соответственно, таковую после приема терапевтической дозы.

Рекомендуемое лечение: внутривенная инфузия физиологического раствора (нормальный солевой раствор). При необходимости также можно проводить лечение инфузией ангиотензина II и / или катехоламинов внутривенно. Если таблетки были приняты недавно, то следует принять меры для предотвращения всасывания (например, рвота, промывание желудка, назначение абсорбентов и сульфата натрия). Эналаприлат может быть удален из общего кровотока путем гемодиализа (смотрите раздел 4.4). При брадикардии, не поддающейся лечению, показано лечение электрокардиостимулятором. Необходимо постоянно (продолжительно) контролировать основные показатели жизнедеятельности, уровень электролитов и концентрацию креатинина в сыворотке.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтическая группа: Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Код АТХ: C09AA02.

29.07.2019



Стр 12 из 16

5.1 Фармакодинамические свойства



Механизм действия

Эналаприла малеат – это соль малеиновой кислоты и эналаприла, производного двух аминокислот (L-аланин и L-пролин). Ангиотензин-превращающий фермент – пептидил пептидаза, катализирует превращение ангиотензина I в прессорное соединение ангиотензин II. После всасывания эналаприл подвергается гидролизу до эналаприлата, который ингибирует АПФ, что приводит к снижению плазменной концентрации ангиотензина II и, как следствие, к повышению активности ренина в плазме и снижению секреции альдостерона. АПФ идентичен кининазе II. Препарат также может блокировать распад брадикинина – мощного вазодепрессорного (сосудорасширяющего) пептида. Тем не менее, роль данного явления с точки зрения терапевтического эффекта эналаприла еще предстоит выяснить.

Несмотря на то, что механизм, посредством которого эналаприл оказывает гипотензивное действие, в первую очередь заключается в супрессии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая играет наиболее важную роль в регуляции АД, препарат оказывает гипотензивное действие также и у пациентов с низким уровнем ренина.

Приём эналаприла пациентами с гипертензией приводит к снижению артериального давления как в положении «лежа», так и «стоя», без увеличения частоты сердечных сокращений.

Симптоматическая постуральная гипотензия встречается редко. У некоторых пациентов достижение оптимального уровня снижения АД может потребовать нескольких недель терапии. Резкая отмена эналаприла не сопровождается быстрым повышением АД.

Эффективное подавление активности АПФ обычно развивается в течение 2 - 4 часов после приема внутрь индивидуальной дозы эналаприла. Начало антигипертензивной активности обычно наблюдается в течение часа, максимальное снижение АД достигается в течение 4 - 6 часов после приема. Продолжительность действия зависит от дозы - в рекомендуемых количествах антигипертензивные и гемодинамические эффекты препарата сохраняются, по меньшей мере, в течение 24 часов.

В исследованиях гемодинамики у пациентов с эссенциальной гипертензией снижение АД сопровождалось уменьшением периферического сопротивления в артериях с увеличением сердечного выброса и малыми изменениями частоты сердечных сокращений или без таковых. После введения эналаприла происходило увеличение почечного кровотока; скорость клубочковой фильтрации не менялась; признаков задержки натрия или воды не наблюдалось. Однако у пациентов со сниженной клубочковой фильтрацией отмечалось увеличение данного показателя.

В краткосрочных клинических исследованиях пациентов с заболеваниями почек с сахарным диабетом или без такового после приема эналаприла наблюдалось снижение альбуминурии и уменьшение экскреции с мочой IgG и общего белка.

При совместном применении с диуретиками тиазидного типа гипотензивный эффект является аддитивным. При этом эналаприл может уменьшить или предотвратить развитие гипокалиемии, вызванной приемом тиазидов.

У пациентов с сердечной недостаточностью на фоне терапии препаратами наперстянки и диуретиками эналаприл снижает периферическое сопротивление и АД. Сердечный выброс увеличивается, в то время как частота сердечных сокращений (как правило, повышенная у больных с сердечной недостаточностью) уменьшается; давление заклинивания в легочных капиллярах (ДЗЛК) понижается. Терапия эналаприлом нормализует состояние при сердечной недостаточности и улучшает переносимость физических нагрузок согласно критериям Нью-Йоркской Кардиологической Ассоциации. Эти эффекты сохраняются на протяжении всей терапии. У пациентов с легкой или умеренной сердечной недостаточностью препарат замедляет прогрессирование дилатации сердца и сердечной недостаточности (снижение конечного диастолического и систолического объемов левого желудочка и улучшение фракции изгнания (выброса)).

29.07.2019



Стр 13 из 16

У пациентов с дисфункцией левого желудочка эналаприл снижает риск возникновения основных сердечно-сосудистых событий, инфаркта миокарда и количество госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии.

Существует ограниченный опыт применения препарата при гипертонической болезни у детей старше 6 лет. В клиническом исследовании приняли участие 110 детей с гипертензией в возрасте от 6 до 16 лет с массой тела ≥ 20 кг и скоростью клубочковой фильтрации $> 0,5$ мл/с/1,73 м². Дети с массой тела < 50 кг получали 0,625 мг, 2,5 мг или 20 мг эналаприла малеата один раз в день, дети с массой тела ≥ 50 кг - 1,25 мг, 5 мг или 40 мг эналаприла малеата один раз в день. Результат снижения АД зависел от дозы; эффект был одинаковым во всех подгруппах (возраст, стадия Таннера, пол, раса). Результаты этого исследования показывают, что самые низкие дозы - 0,625 мг и 1,25 мг, соответствующие в среднем 0,02 мг/кг в сутки - не обладают терапевтической эффективностью. Максимальная доза составляла 0,58 мг/кг (40 мг) один раз в день. Профиль неблагоприятного опыта для детей ничем не отличался от такового у взрослых.

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

Два крупных рандомизированных контролируемых испытания (ONTARGET (Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) изучили использование ингибиторов АПФ в комбинации с блокаторами рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET было проведено с участием пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, или заболеваниями сосудов головного мозга, или сахарным диабетом 2 типа, сопровождавшихся признаками повреждения органов - мишеней.

VA NEPHRON-D исследование было проведено с участием пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

По сравнению с монотерапией эти исследования не показали значимого положительного влияния на функции почек и / или исход сердечно-сосудистых заболеваний и смертность, в то время как наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и / или гипотензии. В связи с аналогичными фармакодинамическими свойствами эти результаты имеют отношение и к другим иАПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II.

Поэтому иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны одновременно использоваться у больных диабетической нефропатией.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) исследование было предназначено для выявления преимуществ добавления алискерена к стандартной терапии иАПФ или к блокаторам рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, хронической почечной недостаточностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование было прекращено досрочно из-за повышенного риска неблагоприятных исходов. Инсульт и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний наблюдались чаще в группе пациентов, принимавших алискирен, чем в группе плацебо. Также в группе, принимавшей алискирен, чаще наблюдались нежелательные побочные реакции (гиперкалиемия, гипотензия, почечная дисфункция).

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

Эналаприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта; максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в течение одного часа. Степень всасывания составляет около 60 %, при этом прием пищи влияния на абсорбцию не оказывает. После всасывания эналаприл быстро и полностью гидролизует до эналаприлата - активного ингибитора АПФ. Пик концентрации эналаприлата в сыворотке крови наблюдается через 4 часа после приема эналаприла внутрь. Эффективный период полувыведения для накопления эналаприлата после многократного приема эналаприла составляет 11 часов. У пациентов с нормаль-

ной функцией почек стабильная концентрация эналаприлата в
через четыре дня после начала лечения.

Распределение

В диапазоне терапевтически значимых концентраций связывание эналаприлата с белками
сыворотки крови составляет 60 %.

Метаболизм

За исключением превращения в эналаприлат, данных о дальнейшем значимом метаболизме
эналаприла нет.

Выведение

Эналаприлат выделяется в основном почками. Основными компонентами в моче являются
эналаприлат, на долю которого приходится около 40 % дозы, и неизмененный эналаприл
(около 20 %).

Нарушение функции почек

Эффект эналаприла и эналаприлата у пациентов с почечной недостаточностью усиливается.
У пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 0,6 -
1 мл/с) после приема препарата 5 мг один раз в день значение AUC эналаприлата приблизи-
тельно в два раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек; тогда как при тяже-
лой почечной недостаточности (клиренс креатинина $\leq 0,5$ мл/с) значение AUC повышается
приблизительно в восемь раз; эффективный период полувыведения эналаприлата удлиняет-
ся, а время достижения стабильного состояния увеличивается (смотрите раздел 4.2).
Эналаприлат может быть удален из системы кровообращения с помощью гемодиализа. Кли-
ренс диализа эналаприлата составляет 1,03 мл/с.

Дети и подростки

Было проведено исследование фармакокинетики с введением различных доз (ежедневно,
внутрь, 0,07 - 0,14 мг/кг эналаприла малеата) 40 пациентам мужского и женского пола в воз-
расте от 2 месяцев до 16 лет с гипертензией. Никаких значимых различий в фармакокинетике
эналаприлата у детей по сравнению с данными для взрослых установлено не было. Результа-
ты указывают на увеличение AUC (при нормировании доз относительно массы тела) с воз-
растом, однако данный эффект не наблюдался при нормировании относительно площади те-
ла. Средний эффективный период полунакопления эналаприлата составил 14 часов.

Лактация

После приема 20 мг препарата однократно средний пиковый уровень эналаприла в грудном
молоке пяти женщин был равен 1,7 мкг/л (0,54 - 5,9 мкг/л) через 4 - 6 часов после приема;
средний пиковый уровень эналаприлата составил 1,7 мкг/л (1,2 - 2,3 мкг/л); максимумы
наблюдали в разное время в течение 24-часового периода. Учитывая вышесказанное, расчет-
ное максимальное потребление препарата ребенком, находящимся только на грудном
вскармливании, составит около 0,16 % от дозы матери с поправкой на вес. У женщины, ко-
торая принимала 10 мг эналаприла ежедневно в течение 11 месяцев, пиковый уровень
эналаприла в грудном молоке составлял 2 мкг/л через 4 часа после приёма препарата,
эналаприлата - 0,75 мкг/л через приблизительно 9 часов. Общие количества эналаприла и
эналаприлата, измеренные в грудном молоке за 24-часовой период, составили 1,44 мкг/л и
0,63 мкг/л, соответственно. Уровни эналаприлата в грудном молоке были ниже предела
определения ($< 0,2$ мкг/л) через 4 часа после приема однократной дозы эналаприла 5 мг у од-
ной женщины и 10 мг - у двух; уровни эналаприла определены не были.

5.3 Данные доклинической безопасности

Исследования токсичности на различных видах лабораторных животных продемонстрирова-
ли низкую токсичность эналаприла малеата и эналаприлата как после однократного, так и

29.07.2019



Стр 15 из 16

после повторных введений перорально, внутривенно, внутримышечно, подкожно и внутривенно. Тем не менее, введение в течение длительного периода высоких доз эналаприла малеата может привести к изменениям структуры и функций почек.

Исследования репродуктивной токсичности подтвердили отсутствие тератогенного влияния эналаприла; у некоторых видов животных было отмечено фетотоксическое действие.

In vivo и *in vitro* тесты продемонстрировали отсутствие мутагенного действия эналаприла малеата и эналаприлата. Данные о возможном карциногенном эффекте лекарственного средства отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия гидрокарбонат, лактозы моногидрат, крахмал маисовый, гидроксипропилцеллюлоза, тальк, магния стеарат.

6.2 Несовместимость

Не применимо

6.3 Срок годности

3 года

Не использовать позже срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

Хранить в оригинальной упаковке с целью защиты от влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание упаковки

10 таблеток в блистере ((ОПА/А/ПВХ)/алюминиевая фольга). 2 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

КРКА, д. д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения.

29.07.2019

