

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эналаприл, 5 мг, таблетки.

Эналаприл, 10 мг, таблетки.

Международное непатентованное наименование: Enalapril.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эналаприла малеат.

Каждая таблетка содержит эналаприла малеата 5 мг или 10 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза моногидрат, натрия гидрокарбонат.

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Эналаприл, 5 мг и 10 мг, таблетки белого с желтоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- лечение артериальной гипертензии;
- лечение сердечной недостаточности с клиническими проявлениями;
- профилактика клинически выраженной сердечной недостаточности у пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $\leq 35\%$).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Прием пищи не влияет на всасывание эналаприла.

Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от состояния пациента и показаний артериального давления.

Артериальная гипертензия

Начальная доза при артериальной гипертензии составляет от 5 мг до 20 мг в зависимости от уровня артериального давления и состояния пациента. Препарат назначается 1 раз в сутки. При легкой степени гипертензии рекомендуемая начальная доза составляет от 5 мг до 10 мг. У пациентов с выраженной функцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, реноваскулярная гипертензия, снижение уровня калия, сердечная декомпенсация или тяжелая гипертензия) после приема начальной дозы может наблюдаться чрезмерное снижение артериального давления. Таким пациентам рекомендуется назначать начальную дозу 5 мг или ниже, а начало лечения следует проводить под наблюдением врача.

Сопутствующее лечение артериальной гипертензии диуретиками

При сопутствующей терапии диуретиками в высоких дозах может развиваться гиповолемия, при которой в начале лечения эналаприлом имеется опасность артериальной гипотензии.

Начинать лечение таких пациентов рекомендуется с дозы 5 мг или ниже. При возможности лечение диуретиками следует прекратить за 2-3 дня до начала приема препарата Эналаприл. Рекомендован контроль почечной функции и уровня калия в сыворотке.

Обычная поддерживающая доза составляет 20 мг в сутки. Максимальная поддерживающая доза составляет 40 мг в сутки.

Сердечная недостаточность/бессимптомная дисфункция левого желудочка

При лечении, проводимом при симптомной сердечной недостаточности, препарат Эналаприл применяют дополнительно к диуретикам и - при наличии показаний - к препаратам наперстянки или бета-адреноблокаторам. Для пациентов с симптомной сердечной недостаточностью или бессимптомной дисфункцией левого желудочка начальная доза препарата Эналаприл составляет 2,5 мг; чтобы в начале лечения определить влияние препарата на артериальное давление, терапию надо начинать под тщательным врачебным контролем.

Если после начала лечения по поводу сердечной недостаточности препаратом Эналаприл не возникает симптомная артериальная гипотония или же она исчезает, дозу препарата следует постепенно повысить до общепринятой поддерживающей дозы, составляющей 20 мг; поддерживающая доза может быть рассчитана на однократный прием или - в зависимости от переносимости - разделена на два приема. Такое титрование дозы рекомендуют проводить в течение 2-4 недель. Максимальную дозу, составляющую 40 мг в сутки, делят на два приема.

Таблица 1. Рекомендуемое титрование дозировки эналаприла у больных с сердечной недостаточностью/бессимптомной левожелудочковой дисфункцией

Неделя	Доза, мг/день
1-я неделя	День 1 - 3: 2,5 мг/день 1 раз в сутки * День 4 - 7: 5 мг/день, разделенные на 2 приёма
2-я неделя	10 мг/день однократно или разделенные на 2 приёма
3-я и 4-я недели	20 мг/день однократно или разделенные на 2 приёма

* Особые меры предосторожности следует соблюдать у пациентов с нарушениями функции почек или у принимающих мочегонные средства (см. раздел 4.4).
 До и после начала лечения следует провести тщательный контроль артериального давления и функции почек, поскольку были зарегистрированы случаи гипотензии и (реже) последующей почечной недостаточности. У пациентов, получающих диуретики, доза должна быть уменьшена, если это возможно, до начала лечения. Появление артериальной гипотензии после начальной дозы не означает, что гипотензия повторится во время постоянной терапии, и не исключает продолжения применения препарата. Следует контролировать концентрацию калия в сыворотке крови и функцию почек

Дозировка при почечной недостаточности

Как правило, интервалы между приемами эналаприла следует удлинить и/или снизить его дозу.

Клиренс креатинина (КК), мл/мин	Начальная доза, мг/день
$30 < \text{КК} < 80$ мл/мин	5 - 10 мг
$10 < \text{КК} < 30$ мл/мин	2,5 мг
$\text{КК} < 10$ мл/мин	2,5 мг в дни диализа*

*Эналаприл выводится во время диализа.

В дни, свободные от проведения диализа, доза зависит от степени снижения артериального давления.

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста дозу препарата следует подбирать в зависимости от состояния функции почек (см. раздел 4.4).

Пациенты педиатрического профиля

Данные клинических исследований, касающиеся применения препарата Эналаприл у пациентов педиатрического профиля, страдающих артериальной гипертензией, ограничены (см. разделы 4.4, 5.1, и 5.2).

Для детей, которые могут глотать таблетки, дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от состояния пациента и от степени снижения артериального давления. Рекомендованная начальная доза составляет 2,5 мг для пациентов с массой тела от 20 до 50 кг и 5 мг для пациентов с массой тела 50 кг и более. Эналаприл назначают 1 раз в сутки. Дозу следует корректировать в зависимости от потребностей пациента до максимальной дозы 20 мг в сутки, если масса тела пациента от 20 кг до < 50 кг, и 40 мг - если масса тела ≥ 50 кг (см. раздел 4.4).

Для лечения новорожденных и детей, у которых показатель клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м², использование препарата Эналаприл не рекомендуется поскольку соответствующие данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, или к другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ);
- наличие в анамнезе ангионевротического отека, связанного с предшествующей терапией ингибиторами АПФ;
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6);
- одновременное применение Эналаприла с алискиренсодержащими препаратами противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью

(скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1).

- прием при одновременной терапии препаратом сакубитрил/валсартан: прием препарата Эналаприл не следует начинать раньше, чем через 36 часов после последнего приема препарата сакубитрил/валсартан (см. также разделы 4.4 и 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Симптоматическая артериальная гипотензия

У пациентов с неосложненной артериальной гипертензией симптоматическая артериальная гипотензия наблюдается редко.

При недостатке жидкости в организме - например, вследствие терапии диуретиками, обедненного солями питания, диализа, диареи или рвоты - у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, при лечении препаратом Эналаприл симптоматическая артериальная гипотензия развивается чаще (см. разделы 4.5 и 4.8). У пациентов с сердечной недостаточностью - сопровождающейся почечной недостаточностью или без таковой - наблюдалась симптоматическая артериальная гипотензия. В частности, это может касаться пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, степень тяжести заболевания которых выражается в высоких дозах принимаемых ими петлевых диуретиков, гипонатриемии или в снижении почечной функции. Лечение таких пациентов - если предстоит подбор новой дозы препарата Эналаприл и/или диуретика - следует начинать и проводить под контролем врача. Схожие рекомендации применимы в отношении пациентов с ишемической болезнью сердца или с патологией сосудов головного мозга, у которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или острому нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития артериальной гипотензии пациента нужно уложить в горизонтальное положение и, при необходимости, провести внутривенную инфузию раствора натрия хлорида. Преходящая гипотензивная реакция не является противопоказанием для дальнейшего лечения, которое, обычно, можно без опасений проводить после нормализации (с помощью восполнения объема циркулирующей крови) артериального давления.

У некоторые пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, у которых артериальное давление нормально или понижено, под влиянием препарата Эналаприл может иметь место дальнейшее снижение системного артериального давления. Данный эффект является ожидаемым и, обычно, не является поводом для прекращения лечения. Если артериальная гипотензия начинает сопровождаться симптоматикой, может возникнуть необходимость снижения дозы и/или отмены препарата Эналаприл и/или диуретика.

Стеноз аортального или митрального клапана сердца/гипертрофическая кардиомиопатия

Как и в случае других вазодилататоров, у пациентов, у которых в левом желудочке имеют место обструкция в области клапанов и выносящего тракта, рекомендуется осторожность при применении ингибиторов АПФ, а при кардиогенном шоке и обструкции, являющейся значимой в отношении гемодинамики, применения этих препаратов следует избегать.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением почечной функции (клиренс креатинина < 80 мл/мин) начальную дозу следует подбирать с учетом клиренса креатинина (см. раздел 4.2). Поддерживающие дозы назначают 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 и заболеванием почек, включая стеноз почечной артерии может возникнуть почечная недостаточность. При своевременной постановке диагноза и соответствующем лечении указанное заболевание носит, обычно, обратимый характер.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без ранее установленного заболевания почек при одновременном приеме эналаприла с мочегонным средством 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 повышает вероятность предрасполагающего стеноза почечной артерии (см. подраздел Реноваскулярная гипертензия).

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной 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 у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, назначение эналаприла таким пациентам не рекомендуется.

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, а также находящимся на лечении иммуносупрессивными препаратами, аллопуринолом или прокаинамидом, или пациентам с наличием комбинации перечисленных факторов, 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 отёк 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 отёке 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 отёком гортани и языка; у таких пациентов, имеющих в анамнезе хирургические вмешательства на дыхательных путях, вероятна их обструкция. При ангионевротическом отёке языка, глотки или гортани, который может вызвать обструкцию дыхательных путей, следует безотлагательно начать соответствующее лечение, например, подкожное 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, принимающие ингибиторы АПФ, имеют более высокую предрасположенность развития ангионевротического отёка.

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

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами пролиферативного сигнала (ингибиторы mTOR) (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и вилдаглиптином может привести к повышенному риску развития ангионевротического отека (например, отека дыхательных путей или языка, с нарушением дыхания или без него) (см. раздел 4.5). Следует проявлять осторожность при применении рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и вилдаглиптина у пациентов, уже принимающих ингибитор АПФ.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрил/валсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека. Лечение сакубитрил/валсартаном не следует начинать ранее, чем через 36 часов после последней дозы эналаприла (см. разделы 4.3 и 4.5).

Анафилактические реакции во время десенсибилизирующей терапии, направленной против яда перепончатокрылых насекомых

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, во время десенсибилизации ядом перепончатокрылых насекомых, в редких случаях наблюдались угрожающие жизни анафилактические (аллергического типа) реакции. Этих реакций можно избежать, временно приостановив лечение ингибиторами АПФ перед каждой процедурой десенсибилизации.

Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, при проведении им афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с использованием декстрана сульфата наблюдались анафилактоидные реакции, представлявшие угрозу жизни. Если показан аферез ЛПНП, ингибитор АПФ следует временно заменить иными лекарственными препаратами, применяемыми при артериальной гипертензии или сердечной недостаточности.

Пациенты, находящиеся на лечении методом гемодиализа

Сообщалось о возникновении реакций аллергического типа (анафилактоидные реакции) у пациентов, которым проводился диализ с использованием мембран с высокой плотностью потока (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.

Пациенты, страдающие сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих противодиабетические препараты для приема внутрь или инсулин, необходимо тщательно контролировать уровень глюкозы в крови особенно в первый месяц сопутствующего лечения ингибиторами АПФ (см. раздел 4.5).

Кашель

Во время лечения ингибиторами АПФ может возникнуть стойкий, сухой, непродуктивный кашель, который прекращается после отмены лечения. Это следует учитывать при дифференциальной диагностике кашля.

Хирургические вмешательства и анестезия

У пациентов, которым проводится крупное хирургическое вмешательство, или анестезия с помощью препаратов, вызывающих артериальную гипотензию, эналаприл может блокировать образование ангиотензина II в качестве реакции на компенсаторную секрецию ренина. Гипотензия, связанная с этим, может быть скорректирована путем увеличения объема циркулирующей крови.

Уровень калия в сыворотке крови

Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку они ингибируют высвобождение альдостерона. Эффект обычно незначительный у пациентов с нормальной функцией почек.

Однако у пациентов с нарушениями функции почек и/или у пациентов, принимающих пищевые калийсодержащие добавки (включая заменители соли), калийсберегающие диуретики, триметоприм или ко-тримоксазол (также известный как триметоприм/сульфаметоксазол), гепарин, циклоспорин и, особенно, антагонисты альдостерона или антагонисты рецепторов ангиотензина, может возникнуть гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики, триметоприм, ко-тримоксазол и пищевые калийсодержащие добавки следует использовать с осторожностью у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ (в отношении антагонистов рецепторов ангиотензина см. «Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)» в этом разделе).

Следует контролировать содержание калия в сыворотке и функциональное состояние почек (см. «Нарушение функции почек» в этом разделе и разделе 4.5).

Другими факторами риска развития гиперкалиемии являются:

- пожилой возраст (старше 70 лет);
- сахарный диабет;
- гипоальдостеронизм;
- такие интеркуррентные факторы, как дегидратация, острая декомпенсированная сердечная недостаточность, метаболический ацидоз.

Гиперкалиемия в состоянии вызывать развитие аритмий тяжелой степени и в том числе - с летальным исходом.

Литий

Не рекомендуется комбинация препаратов лития и эналаприла (см. раздел 4.5).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Имеются данные о том, что при совместном применении ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышается риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому проведение двойной блокады РААС посредством совместного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

Если терапия с использованием двойной блокады считается абсолютно необходимой, она должна проводиться только под наблюдением специалиста и при условии частого тщательного контроля функции почек, уровня электролитов и артериального давления.

У пациентов с диабетической нефропатией ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II одновременно применять не следует.

Дети

Имеются ограниченные сведения об эффективности применения препарата у детей с артериальной гипертензией в возрасте старше 6 лет, а также нет опыта применения при других показаниях. Очень мало данных о фармакокинетике препарата у детей в возрасте старше 2 месяцев (см. разделы 4.2, 5.1 и 5.2). Эналаприл рекомендован для применения у детей только при артериальной гипертензии.

Эналаприл не рекомендован для применения у новорожденных и у детей со скоростью клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73м², поскольку нет данных относительно применения у таких пациентов (см. п. 4.2).

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.

Натрий

Лекарственный препарат Эналаприл содержит менее 1 ммоль натрия в 1 таблетке (0,69 мг в 1 таблетке дозировкой 5 мг и 1,37 мг в 1 таблетке дозировкой 10 мг), то есть практически не содержит натрия.

Лактоза

В 1 таблетке препарата Эналаприл, 5 мг содержится 81,9 мг лактозы моногидрата.

В 1 таблетке препарата Эналаприл, 10 мг содержится 163,8 мг лактозы моногидрата.

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные препараты, повышающие риск ангионевротического отека

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрил/валсартаном противопоказано, поскольку это увеличивает риск развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и вилдаглиптином может привести к увеличению риска развития ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Калийсберегающие диуретики, калийсодержащие пищевые добавки или калийсодержащие заменители соли

Несмотря на то, что уровень калия в сыворотке обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получающих эналаприл, может возникнуть гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), добавки с калием или заменители калийсодержащих солей могут привести к значительному увеличению калия в сыворотке крови. Следует так же соблюдать осторожность при одновременном назначении эналаприла с другими препаратами, повышающими уровень калия в сыворотке крови, такими как триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, такой как амилорид. Поэтому комбинация эналаприла с вышеуказанными препаратами не рекомендуется. В случае, когда совместный прием данных препаратов показан, их применение должно проводиться с осторожностью и с частым мониторингом уровня калия в сыворотке крови.

Циклоспорин

Гиперкалиемия может возникнуть при одновременном применении ингибиторов АПФ и циклоспорина. Рекомендуется проводить контроль уровня калия в сыворотке крови.

Гепарин

Гиперкалиемия может возникнуть при одновременном применении ингибиторов АПФ с гепарином. Рекомендуется проводить контроль уровня калия в сыворотке крови.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Данные клинических испытаний указывают на связь между двойной блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) посредством совместного применения ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена и повышением частоты таких нежелательных явлений, как артериальная гипотензия,

гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность) – в отличие от ситуации, когда используется одно вещество, действующее на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Диуретики (тиазидные или петлевые диуретики)

Предшествующее лечение высокими дозами диуретиков может привести к гиповолемии и риску развития гипотензии (см. раздел 4.4). Гипотензивный эффект может быть снижен путем отмены диуретиков, увеличения количества потребляемой жидкости или соли, либо путем назначения эналаприла в низких дозах.

Тромболитические препараты

Сообщалось о повышенном риске ангионевротического отека у пациентов, находящихся на лечении альтеплазой и одновременно принимающих ингибиторы АПФ, включая эналаприл (см. раздел 4.4).

Другие гипотензивные препараты

Одновременное применение эналаприла с другими гипотензивными лекарственными препаратами возможно усиление гипотензивных эффектов эналаприла. При одновременном применении с нитроглицерином, другими нитратами или вазодилататорами эффект снижения артериального давления может усиливаться.

Литий

Сообщалось о повышении концентрации лития в сыворотке крови и его токсическом эффекте при одновременном применении лития и ингибиторов АПФ. При одновременном применении тиазидных диуретиков и ингибиторов АПФ возможно дальнейшее повышение концентрации лития в сыворотке крови и усиление риска развития литиевой интоксикации. Поэтому совместное назначение эналаприла и лития не рекомендуется. В случае необходимости назначения данной комбинации, следует проводить тщательный контроль уровня лития в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/анестетики/и наркотические анальгетики

Одновременное применение некоторых анестетиков, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может приводить к дальнейшему снижению артериального давления (см. раздел 4.4).

Нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП)

Длительное применение НПВП может ослаблять гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

НПВП (в том числе, ингибиторы ЦОГ-2) и ингибиторы АПФ оказывают аддитивный эффект - повышение уровня калия в сыворотке крови, что может привести к ухудшению функции почек. Данные эффекты обычно обратимы. В редких случаях может развиваться 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 получать жидкость в достаточном

количестве, следует рассмотреть возможность контроля функции почек после начала совместной терапии, а также периодического контроля на время этой терапии.

Препараты золота

При одновременном применении ингибиторов АПФ, включая эналаприл, с инъекционными препаратами золота (натрия ауротиомалат) сообщалось о возникновении редких нитритоидных реакций, включающих такие симптомы, как приливы крови к лицу (покраснение лица), тошнота, рвота и артериальная гипотензия.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослаблять гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Противодиабетические препараты

Эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулин, противодиабетические препараты для приема внутрь) может приводить к снижению уровня сахара в крови с риском развития гипогликемии. Это явление с наибольшей вероятностью может проявиться у пациентов с нарушением функции почек в течение первых недель комбинированного лечения.

Алкоголь

Алкоголь усиливает гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики и β -блокаторы

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

Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение ингибиторов АПФ не рекомендуется в первом триместре беременности (см. раздел 4.4).

Применение ингибиторов АПФ противопоказано во втором и третьем триместрах беременности (см. раздел 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные касательно риска тератогенеза, обусловленного применением ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не являются убедительными, однако незначительное повышение риска не исключено.

Если продолжение терапии ингибитором АПФ не считается абсолютно необходимой, пациенткам, планирующим беременность, следует перейти на лечение альтернативными гипотензивными препаратами, безопасность применения которых при беременности доказана.

При диагностировании беременности, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, если это необходимо, то следует начать альтернативное лечение.

Известно, что воздействие ингибиторов АПФ во время второго и третьего триместров беременности вызывает токсическое воздействие на плод (снижение функции почек, олигогидроамнион, задержка оссификации черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

Олигогидрамнион, предположительно представляющий собой снижение почечной функции плода, может привести к контрактурам конечностей, черепно-лицевым деформациям, развитию гипоплазии легких.

В случае применения ингибиторов АПФ во втором триместре беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование функции почек и состояния черепа плода.

Младенцы, матери которых принимали ингибиторы АПФ, должны находиться под наблюдением на предмет возможной артериальной гипотензии (см. также разделы 4.3 и 4.4).

Лактация

Немногочисленные фармакокинетические данные свидетельствуют об очень низкой концентрации ингибиторов АПФ в грудном молоке (см. раздел 5.2).

Несмотря на то, что такая концентрация выглядит клинически несущественной, применение Эналаприла при кормлении грудью недоношенных детей и детей в первые недели жизни не рекомендуется из-за гипотетического риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и почечных эффектов, а также из-за недостаточного клинического опыта.

В отношении младенцев более старшего возраста использование лекарственного препарата кормящими матерями может рассматриваться, если это лечение необходимо для матери. В данном случае необходимо наблюдать за ребенком на предмет нежелательных реакций.

Фертильность

Исследований на предмет влияния препарата Эналаприл на фертильность человека не проводилось.

Результаты исследований на предмет токсичности в отношении репродуктивной системы, проведенных на крысах, позволяют предположить, что эналаприл не оказывает влияния на фертильность и функцию репродуктивной системы.

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

Нежелательные реакции классифицируются в соответствующие группы в зависимости от частоты возникновения: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$, но $<1/10$), нечасто ($>1/1000$, но $<1/100$), редко ($>1/10000$, но $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто - анемия (в т.ч. апластическая и гемолитическая);

редко - нейтропения, снижение гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, подавление функции костного мозга, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.

Эндокринные нарушения:

частота неизвестна - синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны метаболизма и питания:

нечасто - гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – головокружение;

часто - головная боль, обмороки, нарушение вкуса;

нечасто - сонливость, парестезии, головокружение.

Психические нарушения:

часто - депрессия;

нечасто - спутанность сознания, бессонница, нервозность;

редко - аномальные сновидения, нарушения сна.

Нарушения со стороны органа зрения:

очень часто – помутнение поля зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

нечасто – тиннитус (звон в ушах).

Нарушения со стороны сердца:

часто - боль в грудной клетке, нарушения ритма, стенокардия, тахикардия;

нечасто - учащенное сердцебиение, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения* (возможно вследствие чрезмерной гипотензии у пациентов с высоким риском).

* Частота заболеваемости была сопоставима с таковой в группах, получавших плацебо и активный препарат сравнения в клинических исследованиях.

Нарушения со стороны сосудов:

часто - гипотензия (включая ортостатическую гипотензию);

нечасто – приливы крови, ортостатическая гипотензия;

редко - феномен Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

очень часто - кашель;

часто - диспноэ (одышка);

нечасто - ринорея, фарингит, охриплость голоса, бронхоспазм/астма;

редко – инфильтраты в легких, ринит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

Желудочно-кишечные нарушения:

очень часто - тошнота;

часто - диарея, боль в животе;

нечасто - кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, раздражение желудка, сухость во рту, пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки;

редко - стоматит/афтозные язвы, глоссит;

очень редко - ангионевротический отек кишечника.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

редко - печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный либо холестатический гепатит, включая печеночный некроз, холестаз, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто - сыпь, гиперчувствительность/ангионевротический отек: описаны случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани;

нечасто - диафорез (вторичный гипергидроз), кожный зуд, крапивница, алопеция;

редко - экссудативная многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пузырчатка, эритродермия.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

нечасто - мышечные судороги.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто - дисфункция почек, почечная недостаточность, протеинурия;

редко - олигурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы:

нечасто - импотенция;

редко - гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

очень часто - астения;

часто - утомляемость;

нечасто - недомогание, повышение температуры тела.

Лабораторные и инструментальные данные:

часто - гиперкалиемия, гиперкреатининемия;

нечасто - повышение содержания мочевины в сыворотке, гипонатриемия;

редко - повышение печеночных ферментов, повышение сывороточного билирубина.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Данные о передозировке препаратом у людей ограничены.

Симптомы

Наиболее характерными особенностями передозировки на сегодняшний день являются артериальная гипотензия, начиная примерно через 6 ч после приема таблеток, с блокадой системы ренин-ангиотензин и ступором. Симптомы, связанные с передозировкой

ингибиторами АПФ, могут включать: циркуляторный шок, нарушение электролитного баланса, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, ощущение сердцебиения, брадикардию, головокружение, чувство тревоги и кашель.

После приема 300 мг и 440 мг эналаприла наблюдалось повышение уровня эналаприлата в сыворотке крови в 100 и 200 раз соответственно по сравнению с уровнем, обычно наблюдаемым после приема препарата в терапевтических дозах.

Лечение

Для лечения при передозировке рекомендуется внутривенная инфузия физиологического раствора. При развитии артериальной гипотензии, пациента следует уложить в противошоковое положение. При наличии возможности следует рассмотреть вопрос об инфузии ангиотензина II и/или о внутривенном введении катехоламинов. Если с момента приема прошло немного времени, следует принять меры, направленные по удалению эналаприла малеата (например, рвота, промывание желудка, прием абсорбентов и сульфата натрия).

Эналаприлат поддается выведению из общего кровообращения путем гемодиализа (см. раздел 4.4). Терапия кардиостимуляторами показана для лечения устойчивой брадикардии. При этом необходим непрерывный контроль жизненно важных показателей, а также показателей концентрации электролитов и креатинина в сыворотке крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ).

Код АТХ: C09AA02.

Эналаприла малеат представляет собой соль малеиновой кислоты и эналаприла, производного двух аминокислот: L-аланина и L-пролина.

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) является пептидил-дипептидазой, которая катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, обладающий вазопрессорным действием. После всасывания эналаприла малеат гидролизуетсЯ с образованием эналаприлата, который ингибирует АПФ. Ингибирование АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II в плазме, что, в свою очередь, приводит к повышению активности ренина в плазме (вследствие устранения эффекта отрицательной обратной связи на высвобождение ренина) и снижению секреции альдостерона.

По своей структуре АПФ не отличается от кининазы II. Таким образом, препарат Эналаприл может также блокировать распад брадикинина - мощного вазодилататора. Однако роль, которую это играет в терапевтическом действии эналаприла, еще предстоит выяснить.

Механизм действия

Хотя полагают, что механизм снижения артериального давления под действием препарата Эналаприл обусловлен преимущественно подавлением ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эналаприл оказывает гипотензивный эффект даже у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, у которых уровень ренина является низким.

Фармакодинамическое действие

Прием эналаприла пациентами с гипертензией приводит к снижению артериального давления (АД) как в положении лежа, так и стоя, без существенного повышения частоты сердечных сокращений.

Симптоматическая постуральная гипотензия встречается редко. У некоторых пациентов достижение оптимального уровня снижения АД может потребовать нескольких недель терапии. Резкая отмена препарата Эналаприл не вызывает стремительного подъема артериального давления.

Эффективное подавление активности АПФ обычно наблюдается в течение 2 - 4 часов после однократного приема внутрь эналаприла малеата. Начало гипотензивного эффекта обычно наблюдается в течение 1 ч, максимальное снижение АД достигается в течение 4 - 6 часов после приема. Продолжительность действия зависит от дозы - в рекомендуемых количествах гипотензивные и гемодинамические эффекты препарата сохраняются, по меньшей мере, в течение 24 часов.

В исследованиях гемодинамики у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией снижение АД сопровождалось снижением периферического сопротивления в артериях с увеличением сердечного выброса при минимальных изменениях частоты сердечных сокращений или без таковых. После введения эналаприла наблюдалось усиление почечного кровотока, а скорость клубочковой фильтрации оставалась неизменной, признаков задержки натрия или воды не наблюдалось. Однако у пациентов со сниженной клубочковой фильтрацией отмечалось повышение данного показателя.

В краткосрочных клинических исследованиях с участием пациентов, страдающих сахарным диабетом и без диабета, а также с нарушением функции почек после приема эналаприла наблюдалось снижение альбуминурии, протеинурии, экскреции IgG с мочой. 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 при приеме внутрь или его введения в виде инъекции снижает периферическое сопротивление и АД. Сердечный выброс повышался, в то время как частота сердечных сокращений (как правило, повышенная у больных с сердечной недостаточностью) снижалась; также снижалось давление в капиллярах легких. Терапия эналаприлом снижает тяжесть сердечной недостаточности и улучшает переносимость физических нагрузок. При длительном лечении эти эффекты сохранялись.

У пациентов с легкой или умеренной сердечной недостаточностью препарат замедляет прогрессирование дилатации/гипертрофии сердца и сердечной недостаточности, определяемых по уменьшению конечного диастолического и систолического объемов в левом желудочке, а также по увеличению его фракции выброса.

Клиническая эффективность и безопасность

В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании с плацебо-контролем (исследование SOLVD, посвященное профилактике) наблюдались пациенты с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка < 35 %). 4228 пациентов были рандомизированы и получали либо плацебо (n=2117), либо эналаприла малеат (n=2111). В группе участников, принимавших плацебо, у 818 пациентов развилась сердечная недостаточность, либо они скончались (38,6 %), а в группе

пациентов, принимавших эналаприла малеат имели место 630 таких случаев (29,8 %) (снижение риска 29 %; 95 % ДИ 21-36 %; $p < 0,001$). 518 пациентов в группе участников, принимавших плацебо (24,5 %), и 434 пациента в группе участников, принимавших эналаприла малеат (20,6 %), умерли либо были госпитализированы по поводу вновь развившейся сердечной недостаточности или же по поводу ее усугубления (снижение риска 20 %; 95 % ДИ 9-30 %; $p < 0,001$).

В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании с плацебо-контролем (исследование SOLVD, посвященное лечению) наблюдались пациенты с симптомной застойной сердечной недостаточностью, вызванной систолической дисфункцией (фракция выброса < 35 %). 2569 пациентов, у которых проводилось лечение, общепринятое при сердечной недостаточности, были рандомизированы в группу участников, принимавших плацебо ($n = 1284$) или в группу, получавшую эналаприл ($n = 1285$). В группе участников, принимавших плацебо, имели место 510 летальных исходов (39,7 %), а, для сравнения, в группе участников, принимавших эналаприла малеат - 452 (35,2 %) (снижение риска: 16 %; 95 % ДИ 5-26%; $p = 0,0036$). В группе участников, принимавших плацебо, имел место 461 случай летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии, а, для сравнения, в группе участников, принимавших эналаприл - 399 случаев (снижение риска: 18 %; 95 % ДИ: 6-28 %; $p < 0,002$); причиной этого является, прежде всего, снижение количества летальных исходов по причине прогрессирующей сердечной недостаточности (251 в группе участников, принимавших плацебо, по сравнению с 209 в группе участников, принимавших эналаприл, снижение риска: 22 %, 95 % ДИ: 6-35 %). Уменьшилось количество пациентов, умерших или госпитализированных по поводу усугубления сердечной недостаточности (736 в группе участников, принимавших плацебо, и 613 в группе участников, принимавших эналаприл; снижение риска: 26 %; 95 % ДИ: 18-34 %; $p < 0,0001$). В общей сложности в исследовании SOLVD эналаприла малеат снижал риск развития инфаркта миокарда у пациентов с дисфункцией левого желудочка на 23 % (95 % ДИ: 11-34 %; $p < 0,001$), а риск госпитализации по причине нестабильной стенокардии - на 20 % (95 % ДИ: 9-29 %, $p < 0,001$).

Совместное применение ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II было исследовано в двух крупных, рандомизированных, контролируемых исследованиях (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone и в комбинации с Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET представляло собой исследование, проведенное у пациентов с сердечно-сосудистой или цереброваскулярной патологией в анамнезе либо с сахарным диабетом 2 типа, сопровождающимся признаками поражения органа-мишени. VA NEPHRON-D представляло собой исследование, проведенное у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. В данных исследованиях значимого благоприятного воздействия на исход почечной и/или сердечно-сосудистой патологии, а также на смертность от нее не выявлено, в то время как по сравнению с монотерапией имел место повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной патологии и/или артериальной гипотензии. Учитывая сходство фармакодинамических свойств, данные результаты применимы также в отношении других ингибиторов АПФ и антагонистов рецептора ангиотензина II.

По этой причине у пациентов с диабетической нефропатией одновременно применять ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II не следует.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) представляло собой исследование, проведенное для проверки преимуществ применения алискирена в качестве дополнения к стандартной терапии ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистым заболеванием или у пациентов, страдающих обоими заболеваниями. Это исследование было прекращено досрочно из-за повышенного риска нежелательных исходов. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульты в группе участников, принимавших алискирен, были более частыми чем в группе участников, получавших плацебо, а нежелательные реакции и серьезные нежелательные реакции, являющиеся важными (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и дисфункция почек), были более частыми в группе участников, принимавших алискирен, чем в группе участников, получавших плацебо.

Пациенты педиатрического профиля

В отношении пациентов педиатрического профиля старше 6 лет, страдающих артериальной гипертензией, опыт применения препарата ограничен. В одном клиническом исследовании с участием 110 пациентов педиатрического профиля в возрасте 6-16 лет, страдающих артериальной гипертензией, пациенты с массой тела ≥ 20 кг и степенью клубочковой фильтрации > 30 мл/мин/1,73 м², а также пациенты с массой тела < 50 кг получали 0,625 мг, 2,5 мг или 20 мг эналаприла малеата в сутки; пациенты с массой тела > 50 кг получали 1,25 мг, 5 мг или 40 мг эналаприла малеата в сутки. При приеме эналаприла малеата один раз в сутки артериальное давление снижалось в зависимости от дозы. Адекватная зависимость гипотензивного эффекта эналаприла от дозы наблюдалась во всех подгруппах (возраст, стадия полового созревания по шкале Таннера, пол, этническая принадлежность). Однако, самые низкие дозы (0,625 мг и 1,25 мг), соответствующие, в среднем, 0,02 мг/кг/сутки, устойчивого гипотензивного эффекта не оказывали. Максимальная доза, подвергнутая изучению, составила 0,58 мг/кг/сутки (до 40 мг). Профиль нежелательных реакций у детей не отличался от такового у взрослых.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Эналаприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта; максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в течение 1 часа. Степень всасывания составляет около 60 %, при этом прием пищи влияния на абсорбцию не оказывает.

После всасывания эналаприл быстро и полностью гидролизуется до эналаприлата – мощного ингибитора АПФ. Пик концентрации эналаприлата в сыворотке крови наблюдается через 4 часа после приема эналаприла внутрь.

Эффективный период полувыведения накопленного эналаприлата после многократного приема эналаприла составляет 11 часов. У пациентов с нормальной функцией почек стабильная концентрация эналаприлата в сыворотке крови достигается через 4 дня после начала лечения.

Распределение

В терапевтическом диапазоне значений концентрации степень связывания эналаприлата с белками сыворотки крови составляет 60 %.

Биотрансформация

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 40 % дозы, и неизмененный эналаприл (около 20 %).

Нарушение функции почек

Воздействие эналаприла и эналаприлата у пациентов с почечной недостаточностью усиливается. У пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 40 - 60 мл/мин) после приема 5 мг препарата один раз в день значение AUC эналаприлата приблизительно в два раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек; тогда как при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) значение AUC повышается приблизительно в 8 раз; эффективный период полувыведения эналаприлата удлиняется, время достижения стабильного состояния увеличивается (см. раздел 4.2).

Эналаприлат может быть удален из системного кровообращения с помощью гемодиализа. Клиренс диализа эналаприлата составляет 62 мл/мин.

Дети

Фармакокинетическое исследование с множественной дозой было проведено у 40 мальчиков и девочек с артериальной гипертензией в возрасте от 2 месяцев до 16 лет после ежедневного перорального введения 0,07 - 0,14 мг/кг эналаприла малеата. Не было никаких существенных различий в фармакокинетике эналаприлата у детей по сравнению с имеющимися данными для взрослых. Результаты указывают на повышение значения AUC (при нормировании дозы в расчете на массу тела) с возрастом; однако повышение значения AUC не наблюдалось при нормировании дозы в расчете на площадь поверхности тела. В стационарном состоянии средний эффективный период полувыведения всего поступившего эналаприлата составил 14 часов.

Период кормления грудью

После однократного приема внутрь дозы 20 мг пятью женщинами после родов, средний максимальный уровень эналаприла в молоке был равен 1,7 мкг/л (от 0,54 до 5,9 мкг/л) через 4 - 6 часов после введения дозы. Средний максимальный уровень эналаприлата был 1,7 мкг/л (диапазон от 1,2 до 2,3 мкг/л). Пики концентрации определялись в разное время в течение 24-часового периода.

Среднее значение максимальной концентрации эналаприлата составляло 1,7 мкг/л (в диапазоне от 1,2 до 2,3 мкг/л); концентрация достигала максимального значения в разное время в течение 24 часов. Используя данные о пиковых показателях концентрации в молоке, предполагаемое максимальное потребление вещества младенцем, находящимся исключительно на грудном вскармливании, составит около 0,16 % от количества, принимаемого матерью с поправкой на массу тела.

У женщины, принимавшей внутрь по 10 мг эналаприла в день в течение 11 месяцев, пик его концентрации составил 2 мкг/л через 4 часа после приема препарата, а пик

концентрации эналаприлата - 0,75 мкг/л примерно через 9 часа после приема. Общее количество эналаприла и эналаприлата, измеренное в молоке в течение 24 часов, составило 1 мкг/л и 0,63 мкг/л молока соответственно.

Спустя 4 часа после однократного приема 5 мг эналаприла одной матерью и 10 мг эналаприла двумя матерями уровень эналаприлата в грудном молоке находился ниже предела обнаружения ($< 0,2$ мкг/л); уровни эналаприла не определялись.

5.3 Данные доклинической безопасности

Данные, полученные в ходе доклинических стандартных исследований фармакологической безопасности, исследований токсичности при многократном применении, генотоксичности и канцерогенного потенциала, а также токсичности в отношении репродуктивной системы, не свидетельствуют об особой опасности препарата для человека.

Исследования репродуктивной токсичности показывают, что эналаприл не оказывает влияния на фертильность и репродуктивную функцию крыс и не обладает тератогенным действием. В исследовании, в котором самкам крыс вводили дозу перед спариванием и во время беременности, во время лактации наблюдалось повышение случаев смертности крысят. Было показано, что данное химическое соединение проникает через плаценту и выделяется в молоко. Было показано, что ингибиторы АПФ, как класс, при применении во втором или третьем триместре беременности оказывают фетотоксичное действие (наносит вред плоду и/или приводят к его смерти).

6 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

лактоза моногидрат

крахмал 1500 (крахмал кукурузный частично прежелатинизированный)

кукурузный крахмал

натрия гидрокарбонат

магния стеарат

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света и влаги месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

1, 2, 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (№ 10х1, № 10х2, № 10х3, № 10х6).

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении

Нет особых требований к утилизации.

6.7 Условия отпуска

По рецепту врача.

7 ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»,
Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, 222518
тел.+375(177)735612, 731156, e-mail: market@borimed.com

8 НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ № 16/11/1000

9 ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ 04.09.2002

10 ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА