

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****ЭНАП®-НЛ таблетки 10 мг/12,5 мг***Эналаприл/гидрохлортиазид (enalapril/hydrochlorothiazide)***2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

1 таблетка содержит эналаприла малеата 10 мг (что соответствует 7,64 мг эналаприла) и гидрохлортиазида 12,5 мг.

Вспомогательные вещества с известным действием

<i>Одна таблетка содержит:</i>	
Лактоза	123,58 мг
Натрий	1,4 мг

Вспомогательные вещества перечислены в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

Круглые, плоские таблетки белого цвета, со скошенными краями и насечкой на одной стороне. Насечка не предназначена для разламывания таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

4.2 Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Дозирование препарата основано главным образом на опыте применения его активного вещества эналаприла малеата.

Обычная доза - одна таблетка один раз в сутки. При необходимости доза может увеличиваться до двух таблеток один раз в сутки.

Для большинства пациентов 20 мг эналаприла малеата (в исключительных случаях 40 мг) или 50 мг гидрохлортиазида в сутки является достаточной дозой, поэтому рекомендовано принимать не более 2 таблеток препарата Энап®-НЛ в сутки. Если не достигается удовлетворительный терапевтический эффект, рекомендуется добавить другой лекарственный препарат или изменить терапию.

Предшествующая терапия диуретиками

Может наблюдаться симптоматическая гипотензия после приема начальной дозы, что более вероятно у больных с гиповолемией и/или с нарушением концентрации электролитов в результате предшествующей терапии диуретиками. Рекомендуется прекратить прием диуретиков за 2-3 дня до начала приема Энап®-НЛ.

Почечная недостаточность

Терапия тиазидными диуретиками может оказаться неадекватной у пациентов с почечной недостаточностью, а при клиренсе креатинина 0,5 мл/сек и менее тиазидные диуретики не эффективны. У пациентов с клиренсом креатинина от 0,5 мл/сек до 1,3 мл/сек лечение следует начинать с предварительного подбора доз отдельных действующих компонентов.

Пожилые пациенты

В клинических исследованиях эффективность и переносимость комбинации эналаприла малеата и гидрохлортиазида была одинаковой в группах пациентов пожилого возраста и более молодых пациентов.

Детский возраст

Безопасность и эффективность применения препарата у детей не установлены.

Не существует ограничений по продолжительности лечения препаратом Энап®-НЛ.

Способ применения

Препарат предназначен для приема внутрь.

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Гиперчувствительность к сульфонидам.
- Ангioneвротический отек в анамнезе, связанный с применением ингибиторов АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Анурия.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин).
- Стеноз почечных артерий.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6).
- Совместное применение Энап®-НЛ с алискиренсодержащими препаратами противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1).
- Одновременный прием с комбинацией лекарственных препаратов сакубитрил / валсартан. Не следует начинать прием препарата Энап®-НЛ ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила / валсартана (см. также разделы 4.4 и 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Эналаприла малеат и гидрохлортиазид

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

Как и при приеме других антигипертензивных препаратов у отдельных больных может наблюдаться симптоматическая артериальная гипотензия. Такое действие редко наблюдается у больных с неосложненной гипертонической болезнью и наиболее вероятно при нарушении водно-электролитного обмена (например, гиповолемия, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гипомагниемия или гипокалиемия), как следствие предшествующей терапии диуретиками, обильного солями питания, диализа, диареи или рвоты (см. разделы 4.5 и 4.8). У таких пациентов должно проводиться периодическое определение электролитов сыворотки крови.

С особой осторожностью следует применять препарат у пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, поскольку резкое снижение артериального

давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту. У пациентов с гипертензией и сердечной недостаточностью, с или без ассоциированной почечной недостаточности, наблюдалась симптоматическая гипотензия.

В случае развития гипотензии пациента следует поместить в положение «лежа на спине» и, при необходимости, назначить внутривенную инфузию физиологического раствора. Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего лечения. После нормализации артериального давления и восполнения объема циркулирующей плазмы, терапия препаратом может быть продолжена в меньших дозах (возможно также только с одним активным веществом).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Существуют данные, что совместное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II и алискирена повышает риск развития гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Следовательно, двойная блокада РААС с применением ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) или алискирена не рекомендована (см. разделы 4.5 и 5.1).

В случаях, когда совместное применение абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны назначаться одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

Нарушение функции почек

Фиксированные комбинации эналаприла и гидрохлортиазида не следует назначать пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина $< 1,3$ мл/сек или 80 мл/мин и $> 0,5$ мл/сек или 30 мл/мин) до тех пор, пока путем подбора не будет определена доза индивидуальных активных компонентов, соответствующая дозам в комбинированном препарате.

У некоторых больных с артериальной гипертензией без явных признаков заболевания почек, принимающих эналаприл совместно с мочегонными средствами, может развиваться незначительное преходящее увеличение концентрации мочевины и уровня креатинина в сыворотке крови (см. подраздел «Особые указания и меры предосторожности при применении; Эналаприл малеат; Нарушение функции почек; Гидрохлортиазид; Нарушение функции почек» в разделе 4.4). Если это происходит во время терапии комбинацией эналаприла и гидрохлортиазида, то лечение должно быть прекращено. В дальнейшем возможно возобновление терапии в меньших дозах или назначение компонентов препарата по отдельности.

Эта ситуация увеличивает вероятность развития стеноза почечной артерии (см. подраздел «Особые указания и меры предосторожности при применении; Эналаприл малеат; реноваскулярная артериальная гипертензия» в разделе 4.4).

Гиперкалиемия

При комбинированном лечении эналаприлом и диуретиками в низких дозах не может быть исключена вероятность гиперкалиемии.

Литий

Одновременное применение лития с эналаприлом и диуретиками не рекомендовано (см. раздел 4.5).

Эналаприла малеат

Аортальный стеноз / гипертрофическая кардиомиопатия

Как и все вазодилататоры ингибиторы АПФ должны назначаться с особой осторожностью у пациентов с обструкцией выносящего тракта левого желудочка; следует избегать их применения при кардиогенном шоке и гемодинамически значимой обструкции.

Нарушение функции почек

Сообщалось о почечной недостаточности, связанной с приемом эналаприла, которая в основном наблюдалась у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или почечной недостаточностью, включая стеноз почечной артерии. При своевременном и адекватном лечении почечная недостаточность, связанная с терапией эналаприлом, обычно обратима (см. раздел 4.2 и подраздел «Особые указания и меры предосторожности при применении; Эналаприл малеат и гидрохлортиазид; Нарушение функции почек; Гидрохлортиазид; Нарушение функции почек» в разделе 4.4).

Реноваскулярная артериальная гипертензия

Существует повышенный риск гипотензии и почечной недостаточности у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки при лечении ингибиторами АПФ. Нарушение почечной функции может наблюдаться при слабовыраженном изменении уровня креатинина в сыворотке крови. У таких пациентов терапия должна быть начата под строгим медицинским надзором и контролем функции почек.

Трансплантация почки

Нет данных о применении эналаприла у пациентов с трансплантацией почки. Поэтому лечение эналаприлом не рекомендуется.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Применение эналаприла не показано пациентам, нуждающимся в диализе при почечной недостаточности. Гиперчувствительность, анафилактоидные реакции (отеки лица, гиперемия, гипотензия и одышка) были зарегистрированы у больных, находящихся на гемодиализе с использованием мембран высокого потока (например, AN 69) и одновременно получающих лечение ингибиторами АПФ. Следует избегать указанного сочетания. При необходимости проведения гемодиализа пациента вначале следует перевести на лекарственный препарат другого класса, подходящий для данного частного случая, или необходимо применять альтернативные мембраны.

Нарушение функции печени

В редких случаях применение ингибиторов АПФ было связано с синдромом, который начинался с холестатической желтухи или гепатита и продолжался до молниеносного некроза печени и (иногда) смерти. Механизм этого синдрома не изучен. Если у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, развивается желтуха или значительно повышается уровень печеночных ферментов, следует прекратить применение ингибиторов АПФ и наблюдать у специалиста (см. подраздел «Особые указания и меры предосторожности при применении; Гидрохлортиазид; нарушение функции печени» в разделе 4.4).

Нейтропения / агранулоцитоз

У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, отмечались нейтропения / агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек без каких-либо осложняющих факторов нейтропения наблюдалась очень редко. Эналаприл следует применять с особой осторожностью у пациентов с коллагенозами сосудов, принимающих иммунодепрессанты, аллопуринол или прокаинамид, или при комбинации этих осложняющих факторов, особенно при наличии нарушений функции почек в анамнезе. У некоторых из таких пациентов развивались серьезные инфекции, которые в некоторых случаях были устойчивы к интенсивной антибактериальной терапии. При применении эналаприла у таких пациентов необходимо осуществлять периодический мониторинг лейкоцитов, и данные пациенты должны сообщать о любых признаках инфекции.

Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку они ингибируют высвобождение альдостерона. Эффект обычно незначительный у пациентов с нормальной функцией почек. Факторы риска развития гиперкалиемии включают почечную недостаточность, ухудшение функции почек, возраст (> 70 лет), сахарный диабет, сопутствующие осложнения, в частности обезвоживание, острую сердечную недостаточность, метаболический ацидоз и одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, эплеренона, триамтерена, амилорида), калия или калий-содержащих заменителей соли, или использование других лекарственных препаратов, увеличивающих уровень калия в сыворотке крови (например, гепарин, триметоприм или ко-тримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол, и особенно антагонисты альдостерона, или блокаторы рецепторов ангиотензина). Применение добавок калия, калий-содержащих 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 ангиотензиновых рецепторов следует использовать с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, а также следует контролировать уровень калия в сыворотке и функцию почек (смотрите раздел 4.5).

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные антидиабетические препараты или инсулин, начинающих терапию ингибиторами АПФ, необходимо осуществлять тщательный мониторинг на наличие гипогликемии, особенно во время первого месяца одновременной терапии (см. подраздел «Особые указания и меры предосторожности при применении; Гидрохлортиазид; метаболические и эндокринные эффекты» в разделе 4.4 и раздел 4.5).

Гиперчувствительность / ангионевротический отек

Во время лечения ингибиторами АПФ, включая эналаприл малеат, в редких случаях на любом этапе лечения может развиваться ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, глотки и/или гортани. В таких случаях следует немедленно отменить прием эналаприла и наблюдать за состоянием пациента до полного разрешения симптомов.

Даже в случаях ангионевротического отека только языка без респираторного дистресса, пациентам может потребоваться длительное наблюдение, поскольку лечение антигистаминами и кортикостероидами может быть недостаточным. Очень редко ангионевротический отек языка и гортани может иметь летальный исход. Пациенты с ангионевротическим отеком языка, глотки или гортани, вероятно, испытают обструкцию дыхательных путей, особенно те, у кого было хирургическое вмешательство дыхательных путей в анамнезе. При ангионевротическом отеке языка, глотки или гортани, который может вызывать обструкцию дыхательных путей, необходимо незамедлительно назначить адреналин (0,3 – 0,5 мл подкожно раствор адреналина в соотношении 1:1000) и обеспечить свободную проходимость дыхательных путей.

У пациентов негроидной расы, принимающих ингибиторы АПФ, вероятность развития ангионевротического отека выше по сравнению с пациентами другого расового происхождения.

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

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

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и вилдаглиптином может привести к повышенному риску ангионевротического отека (например, отечность дыхательных путей или языка, с или без нарушения дыхания) (см. раздел 4.5). Следует проявлять осторожность при применении рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и вилдаглиптина у пациента, уже принимающего 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 проведения ЛПНП-афереза

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

Кашель

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

Хирургия/анестезия

У пациентов, подвергающихся крупному хирургическому вмешательству, или во время анестезии препаратами, вызывающими гипотензию, эналаприл может блокировать образование ангиотензина II вторично к компенсаторному высвобождению ренина. Гипотензия, связанная с данным механизмом, может быть скорректирована путем увеличения объема крови (см. раздел 4.5).

Беременность

Ингибиторы АПФ не следует начинать принимать во время беременности. Если продолжение терапии ингибитором АПФ не считается необходимым, пациенты, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативные антигипертензивные методы лечения, которые имеют установленный профиль безопасности для использования во время беременности. Когда диагностируется беременность, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить, и, при необходимости, следует начать альтернативную терапию (см. разделы 4.3 и 4.6).

Этнические различия

Как и все остальные ингибиторы АПФ, эналаприл, вероятно, менее эффективен при снижении артериального давления у пациентов негроидной расы, что возможно связано с более высокой распространенностью состояний с низким уровнем ренина у гипертензивных пациентов негроидной расы.

Гидрохлортиазид

Нарушение функции почек

Выбор тиазидов в качестве диуретической терапии может быть не подходящим для пациентов с нарушениями функции почек и неэффективным при уровне креатинина 30 мл/мин или ниже (т.е. при умеренной или тяжелой почечной недостаточности) (см. раздел 4.2 и подраздел «Особые

указания и меры предосторожности при применении; Эналаприла малеат и гидрохлортиазид; Нарушение функции почек; Эналаприла малеат; Нарушение функции почек» в разделе 4.4).

Нарушение функции печени

Тиазиды следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени или прогрессирующим заболеванием печени, поскольку незначительные изменения электролитного баланса могут приводить к развитию печеночной комы (см. подраздел «Особые указания и меры предосторожности при применении; Эналаприла малеат; Нарушение функции печени» в разделе 4.4).

Метаболические и эндокринные эффекты

Терапия тиазидными диуретиками может привести к нарушению толерантности к глюкозе. При этом может потребоваться коррекция дозы противодиабетических средств, включая инсулин (см. подраздел «Особые указания и меры предосторожности при применении; Эналаприла малеат; Пациенты с сахарным диабетом» в разделе 4.4).

Увеличение уровня холестерина и триглицеридов также может быть связано с терапией тиазидными диуретиками, однако при применении низких доз диуретиков (12,5 мг) подобный эффект минимален или вовсе отсутствует. Кроме того, в клинических исследованиях с 6 мг гидрохлортиазида не наблюдалось клинически значимого влияния на глюкозу, холестерин, триглицериды, натрий, магний или калий.

У некоторых пациентов терапия тиазидными диуретиками может приводить к гиперурикемии и/или обострению подагры. Это влияние на гиперурикемию, по-видимому, дозозависимо и не является клинически значимым при дозе 6 мг гидрохлортиазида. Кроме того, эналаприл может увеличивать мочевую кислоту и, таким образом, ослаблять гиперурикемический эффект гидрохлортиазида.

Для любого пациента, получающего диуретическую терапию, периодическое определение сыровоточных электролитов должно проводиться через соответствующие промежутки времени.

Тиазиды (включая гидрохлортиазид) могут вызывать дисбаланс жидкости или электролита (гипокалиемию, гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз). Предупреждающими признаками дисбаланса жидкости или электролита являются ксеростомия, жажда, слабость, летаргия, сонливость, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная усталость, гипотензия, олигурия, тахикардия и желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота и рвота.

Хотя гипокалиемию может развиваться во время использования тиазидных диуретиков, одновременная терапия эналаприлом может снизить гипокалиемию, вызванную диуретиками. Риск гипокалиемии является наибольшим у пациентов с циррозом печени, у пациентов с оживленным диурезом, недостаточным потреблением электролитов и у пациентов, получающих сопутствующую терапию кортикостероидами или АКТГ (см. раздел 4.5).

Гипонатриемию может возникать у пациентов с отеками в жаркую погоду. Дефицит хлоридов обычно мягкий и обычно не требует лечения.

Тиазидные диуретики могут уменьшать экскрецию кальция с мочой и вызвать незначительное и преходящее повышение уровня кальция в сыворотке крови. Выраженная гиперкальциемия может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза. Прием тиазидных диуретиков должен быть прекращен до проведения тестов по оценке паратиреоидной функции.

Тиазиды увеличивают экскрецию магния в моче, что может привести к гипомagneзмии.

Анти-допинговый тест

Гидрохлортиазид, содержащийся в лекарственном препарате, может давать положительный аналитический результат при проведении допинг-теста.

Гиперчувствительность

У пациентов, принимающих тиазидные диуретики, могут наблюдаться реакции гиперчувствительности с наличием или без аллергической астмы в анамнезе. Так же сообщалось об обострении или активации системной красной волчанки.

Немеланомный рак кожи

В двух эпидемиологических исследованиях на основании данных Датского национального реестра онкологических заболеваний, был выявлен повышенный риск развития немеланомного рака кожи (НМРК) (базальноклеточной карциномы (БКК) и плоскоклеточной карциномы (ПСК)) после применения более высоких суммарных доз гидрохлортиазида.

Фотосенсибилизирующее действие гидрохлортиазида может расцениваться как возможный механизм развития НМРК. Пациентов, принимающих гидрохлортиазид, следует проинформировать о риске развития НМРК, необходимости регулярной проверки кожных покровов на наличие новых очагов и необходимости незамедлительно сообщать о любых подозрительных новообразованиях на коже. Для снижения риска развития рака кожи пациентам следует сообщить о возможных профилактических мерах, таких как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а в случае воздействия необходимо применять адекватную защиту кожных покровов. Необходимо в кратчайшие сроки обследовать подозрительные поражения кожных покровов, включая гистологическое исследование биопсийного материала. У пациентов, ранее перенесших НМРК, также может потребоваться пересмотреть необходимость применения гидрохлортиазида (см. раздел 4.8).

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды или производные сульфонамида, могут вызывать идиосинкразические реакции, приводящие к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, острой кратковременной миопией и острой закрытоугольной глаукомой. Симптомы включают потерю остроты зрения или боль в глазах, которые возникают, как правило, в течение нескольких часов или недель после начала приема лекарственного препарата. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При проявлении симптомов необходимо как можно скорее прекратить прием препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут быть аллергические реакции на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Острые поражения дыхательных путей

Сообщалось об очень редких тяжелых случаях острых поражений дыхательных путей, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), наблюдавшихся после приема гидрохлортиазида. Отек легких, как правило, развивался в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлортиазида. Первоначальные симптомы включали одышку, лихорадку, нарушение функции легких и гипотензию. При подозрении на ОРДС следует отменить препарат и назначить соответствующее лечение. Гидрохлортиазид не следует назначать пациентам с ОРДС после приема гидрохлортиазида в анамнезе.

Особые предостережения относительно вспомогательных веществ

Лактоза

Энап®-НЛ содержит лактозу, поэтому противопоказан пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа или нарушение всасывания глюкозы-галактозы.

Натрий

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну таблетку, то есть его можно считать «не содержащим натрия».

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Эналаприла малеат и гидрохлортиазид

Другие антигипертензивные препараты

Одновременное применение данных препаратов может усиливать гипотензивное действие эналаприла и гидрохлортиазида. При одновременном применении с нитроглицерином и другими нитратами, или другими вазодилататорами, может более значительно снижаться артериальное давление.

Данные клинических испытаний показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостерон-системы (РААС) путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с более высокой частотой побочных эффектов, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение почечной функции (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с использованием одного агента, воздействующего на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Препараты лития

Одновременное применение диуретиков, ингибиторов АПФ и препаратов лития может привести к развитию литиевой интоксикации, поскольку эналаприл и гидрохлортиазид уменьшают выведение лития. Сопутствующее применение тиазидных диуретиков с ингибиторами АПФ может дополнительно увеличить уровень лития и повысить риск его токсичности.

Совместное применение не рекомендуется, но, если комбинация окажется необходимой, следует провести тщательный мониторинг уровней лития в сыворотке (см. раздел 4.4.). Перед использованием таких препаратов ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов может снижать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ или уменьшать мочегонный, натрийуретический и антигипертензивный эффекты диуретиков. Однако в клиническом исследовании фармакологии у пациентов с гипертонической болезнью, получавших индометацин или сулиндак одновременно с эналаприлом, не было доказательств снижения антигипертензивного действия эналаприла.

Кроме того, было установлено, что НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) и ингибиторы АПФ оказывают аддитивный эффект на повышение уровня калия в сыворотке, в то время как функция почек может ухудшаться, особенно у пациентов с нарушениями почечной функции. Данные эффекты обратимы.

Редко может возникать острая почечная недостаточность, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек (таких как пожилые люди или пациенты с гиповолиемией, в том числе при диуретической терапии).

Эналаприла малеат

Калийсберегающие диуретики, калиевые добавки или заменители калийсодержащих солей

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 также 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 гипокалиемии может быть показан совместный прием данных препаратов, при этом следует соблюдать осторожность с частым мониторингом уровня калия в сыворотке крови (смотрите раздел 4.4).

Диуретики (тиазид и петлевые диуретики)

Предшествующее лечение высокими дозами диуретиков может привести к истощению объема и риску развития гипотензии в начале терапии эналаприлом (см. разделы 4.2 и 4.4). Гипотензивный эффект может быть снижен при прекращении приема диуретика или путем увеличения объема потребляемой соли.

Трициклические антидепрессанты/антипсихотические препараты/анестетики

Совместное применение различных анестетиков, трициклических антидепрессантов и антипсихотических препаратов с ингибиторами АПФ может приводить к дальнейшему снижению артериального давления (см. раздел 4.4).

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут уменьшать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ, для подтверждения эффекта пациенты должны наблюдаться специалистом (см. раздел 4.5).

Противодиабетические средства (пероральные гипогликемические средства и инсулин)

Эпидемиологические исследования предполагают, что одновременное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулин, пероральные гипогликемические препараты) может приводить к усилению эффекта снижения уровня глюкозы в крови с риском гипогликемии. Этот симптом с наибольшей вероятностью может появиться в течение первых недель комбинированного лечения и у пациентов с повреждением почек (см. раздел 4.8). Долгосрочные клинические исследования с эналаприлом не подтвердили эти выводы и, следовательно, не исключают применение эналаприла у больных сахарным диабетом. При этом рекомендовано наблюдение данных пациентов.

Алкоголь

Алкоголь усиливает антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Антациды

Антациды могут снижать биодоступность ингибиторов АПФ.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики и бета-блокаторы

Эналаприл можно безопасно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитиками и бета-блокаторами.

Золото

Нитритоидные реакции (симптомы включают гиперемию лица, тошноту, рвоту и гипотензию) в редких случаях были зарегистрированы у пациентов, к которым применялась терапия с инъекционным золотом (натрия ауротиомалатом) и с сопутствующей терапией ингибиторами АПФ, включая эналаприл.

Лекарственные препараты, повышающие риск развития ангионевротического отека

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

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

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)

Пациенты, принимающие ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), могут подвергаться повышенному риску гиперкалиемии (смотрите раздел 4.4).

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.

Гидрохлортиазид

Недеполяризующие миорелаксанты

Тиазиды могут увеличивать восприимчивость к тубокурарину.

Алкоголь, барбитураты или опиоидные анальгетики

Может происходить потенцирование ортостатической гипотензии.

Противодиабетические препараты (пероральные препараты и инсулин)

Может потребоваться коррекция дозы противодиабетических препаратов (см. раздел 4.8).

Холестирамин и холестипольные смолы

Анионообменные смолы могут снижать абсорбцию гидрохлортиазида. Как холестирамин, так и холестипольные смолы в равных дозах связываются с гидрохлортиазидом и уменьшают поглощение гидрохлортиазида из желудочно-кишечного тракта на 85% и 43%, соответственно.

Препараты, удлиняющие QT интервал (например, хинидин, прокаинамид, амиодарон, соталол)

Увеличивают риск развития желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Гликозиды наперстянки

Гипокалиемия может повышать чувствительность или усиливать реакцию сердца на токсические эффекты наперстянки (например, повышенная раздражительность желудочка).

Кортикостероиды, АКГГ

Одновременное применение с тиазидными диуретиками может приводить к усиленному электролитному истощению, в частности, к гипокалиемии.

Калийуретические диуретики (например, фуросемид), карбеноксолон или злоупотребление слабительными средствами

Гидрохлортиазид может увеличивать потерю калия и/или магния.

Прессорные амины (например, адреналин)

Тиазиды могут уменьшать ответную реакцию на действие прессорных аминов.

Цитостатики (например, циклофосфамид, метотрексат)

Тиазиды могут снижать почечную экскрецию цитотоксических препаратов и усиливать их миелосупрессивный эффект.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Ингибиторы АПФ

Применение ингибиторов АПФ не рекомендуется во время первого триместра беременности (см. раздел 4.4). Применение ингибиторов АПФ противопоказано во время второго и третьего триместров беременности (см. 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. За исключением случаев, когда продолжение лечения ингибиторами АПФ считается необходимым, пациенты, 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 у женщин во время второго и третьего триместров беременности оказывает фетотоксический эффект (снижение почечной функции, олигогидрамнион, замедленное окостенение черепа) и неонатальный токсический эффект (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3). Может произойти материнский олигогидрамнион, предположительно представляющий собой пониженную функцию почек плода, и привести к контрактурам конечностей, черепно-лицевой деформации и развитию гипопластического легкого.

Если применение ингибиторов АПФ произошло во втором триместре беременности, то рекомендуется провести ультразвуковой контроль функции почек и черепа. Новорожденных, чьи матери принимали ингибиторы АПФ, следует тщательно наблюдать по поводу гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Гидрохлортиазид

Существует ограниченный опыт применения гидрохлортиазида в период беременности, особенно во время первого триместра. Исследования на животных являются недостаточными.

Гидрохлортиазид проникает через плаценту.

Основываясь на фармакологическом механизме его действия, применение гидрохлортиазида во время второго и третьего триместров беременности может нарушить фетоплацентарную диффузию и вызвать у плода и новорожденного такие эффекты, как желтуха, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопения.

Гидрохлортиазид не следует применять при гестационном отеке, гестационной гипертензии или преэклампсии из-за риска снижения объема плазмы и возникновения плацентарной гипоперфузии, без положительного действия на течение заболевания.

Гидрохлортиазид не следует применять при гипертонической болезни у беременных женщин, за исключением редких ситуаций, когда другое лечение не может быть назначено.

Лактация

Эналаприл

Ограниченные данные по фармакокинетике свидетельствуют об очень низкой концентрации в грудном молоке (см. раздел 5.2). Несмотря на то, что эти концентрации считаются клинически незначимыми, применение Энап®-НЛ 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 прием Энап®-НЛ кормящими матерями может рассматриваться в случаях, когда лечение необходимо для матери, а ребенок наблюдается для выявления каких-либо побочных эффектов.

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид в небольших количествах выделяется в материнское молоко. Тиазиды в высоких дозах, вызывающие интенсивный диурез, могут препятствовать выработке молока. Применение препарата Энап®-НЛ во время грудного вскармливания не рекомендуется. Если препарат применяется во время лактации, следует поддерживать как можно более низкие дозы.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При управлении автомобилем или работе с механизмами следует помнить о том, что при гипотензивной терапии иногда возникают головокружение и усталость (см. раздел 4.8).

4.8 Нежелательные реакции

Нежелательные реакции, зарегистрированные при приеме эналаприла и гидрохлортиазида по отдельности, во время клинических исследований или в пострегистрационном периоде, классифицируются по частоте:

- 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 не известна (частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

В рамках каждой группы нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения тяжести.

Частота побочных эффектов перечислена для отдельных системно-органных классов.

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

- частота не известна: немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома) $\pm$,*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

- нечастые: анемия (включая апластическую и гемолитическую);
- редкие: нейтропения, снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения, угнетение костного мозга, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.

Нарушения со стороны эндокринной системы

- частота неизвестна: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH).

Нарушения метаболизма и питания

- частые: гипокалиемия, повышение уровня холестерина, повышение триглицеридов, гиперурикемия;
- нечастые: гипогликемия (см. раздел 4.4), гипомагниемия, подагра;
- редко: повышение уровня глюкозы в крови;
- очень редкие: гиперкальциемия (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны нервной системы и психические расстройства

- частые: головная боль, депрессия, обморок, изменение вкуса;
- нечастые: нарушение сознания, бессонница, сонливость, нервозность, парестезии, головокружение, снижение либидо;
- редкие: аномальные сновидения, нарушения сна, парезы (в связи с гипокалиемией).

Нарушения со стороны органа зрения

- очень частые: расфокусированное зрение;
- частота неизвестна: хориоидальный выпот.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

- нечастые: тиннитус.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

- очень частые: головокружение;
- частые: артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, нарушения ритма, тахикардия, боль в грудной клетке;
- нечастые: гиперемия, ощущение сердцебиения, инфаркт миокарда или инсульт, вероятность вторичного возникновения избыточной гипотензии у пациентов в группе высокого риска (см. раздел 4.4);
- редкие: феномен Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

- очень частые: кашель;
- частые: одышка;
- нечастые: ринорея, боль в горле и охриплость, бронхоспазм / астма;
- редкие: инфильтрат в легких, респираторный дистресс (включая пневмонит и отек легких), ринит, аллергический альвеолит / эозинофильная пневмония;
- очень редкие: острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

- очень частые: тошнота;
- частые: диарея, боль в животе;
- нечастые: непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, раздражение желудка, сухость во рту, язвенная болезнь желудка, метеоризм;
- редкие: стоматит / афтозные язвы, глоссит;
- очень редкие: кишечный отек.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы

- редкие: печеночная недостаточность, некроз печени (может быть фатальным), гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический), желтуха, холецистит (в частности, у пациентов с желчнокаменной болезнью в анамнезе).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

- частые: сыпь (экзантема), гиперчувствительность/ангионевротический отек (ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани) (см. раздел 4.4);

- нечастые: зуд, обильное потоотделение, алоpecia, крапивница;
- редкие: мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пурпура, кожная красная волчанка, эритродермия, пузырчатка.

Зарегистрированный симптомокомплекс: лихорадка, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, положительный тест на антинуклеарные антитела (ANA), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз. Так же могут возникать сыпь, фоточувствительность и другие дерматологические проявления.

Нарушения со стороны скелетных мышц и соединительной ткани

- частые: мышечные спазмы;
- нечастые: боль в суставах.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

- нечастые: нарушение функции почек, почечная недостаточность, протеинурия;
- редкие: олигурия, интерстициальный нефрит.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы

- нечастые: импотенция;
- редкие: гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

- очень частые: астения;
- частые: боль в груди, усталость;
- нечастые: недомогание, лихорадка.

Лабораторные показатели

- частые: гиперкалиемия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови;
- нечастые: повышение уровня мочевины в сыворотке крови, гипонатриемия;
- редкие: повышение активности «печеночных» ферментов и билирубина.

* Побочные эффекты наблюдались при применении дозировки гидрохлортиазида 12,5 мг и 25 мг.

** Частота мышечных спазмов в основном относилась к дозировке гидрохлортиазида 12,5 мг и 25 мг, в то время как частота возникновения данных явлений редкость, т. к. относится к дозировке 6 мг.

± Немеланомный рак кожи: на основании имеющихся данных эпидемиологических исследований была выявлена кумулятивная дозозависимая взаимосвязь между гидрохлортиазидом и НМРК (см. раздел 4.4 и 5.1).

В случае возникновения тяжелых побочных эффектов лечение должно быть прекращено.

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. Просим медицинских работников сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях и недостатке эффективности.

4.9 Передозировка

Не существует информации о лечении передозировки фиксированной комбинацией эналаприла и гидрохлортиазида. Терапия с фиксированной комбинацией эналаприла и гидрохлортиазида должна быть прекращена, и пациент должен находиться под тщательным наблюдением. Первые

меры включают провоцирование рвоты и/или промывание желудка для немедленного удаления препарата. Лечение является симптоматическим и поддерживающим - для устранения обезвоживания, электролитного дисбаланса и гипотензии следует использовать установленные процедуры.

Эналаприла малеат

Наиболее характерными симптомами передозировки, о которых сообщалось на сегодняшний день, является гипотензия, возникающая примерно через шесть часов после приема таблеток, одновременно с блокадой системы ренин-ангиотензин и оцепенением. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать циркуляторный шок, дисбаланс электролитов, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, учащение сердцебиения, брадикардию, головокружение, беспокойство и кашель. Уровни эналаприлата в сыворотке крови в 100 и 200 раз выше после приема 300 мг и 440 мг эналаприла малеата, соответственно, по сравнению с результатами после приема терапевтических доз.

Рекомендуемая терапия передозировки - внутривенная инфузия нормального солевого раствора. Если возникает гипотензия, пациент должен быть помещен в противошоковое положение. Если возможно, можно также рассмотреть лечение инфузией ангиотензина II и/или внутривенных катехоламинов. Если прием препарата произошел недавно, нужно предпринять меры, направленные на устранение эналаприла малеата (например, рвота, промывание желудка, введение абсорбентов и сульфат натрия). Эналаприлат, активный метаболит эналаприла, может быть удален гемодиализом (см. раздел 4.4). Применение электрокардиостимулятора показано для терапии резистентной брадикардии. Жизненно важные признаки, концентрация электролитов в сыворотке и концентрация креатинина должны контролироваться постоянно.

Гидрохлортиазид

Наиболее часто встречающиеся признаки и симптомы передозировки связаны со снижением уровня электролитов: гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия и обезвоживание (следствие избыточного диуреза). В случае если одновременно был назначен дигиталис, то гипокалиемия может привести к обострению сердечной аритмии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Вещества, действующие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы АПФ в комбинации с диуретиками. Код АТХ: [C09BA02].

Механизм действия

Эналаприл является ингибитором АПФ. В организме он быстро метаболизируется в эналаприлат, который является сильным ингибитором АПФ. Основные эффекты ингибирования АПФ: снижение концентрации ангиотензина II и альдостерона в циркулирующей крови, ингибирование активности тканевого ангиотензина II, увеличение высвобождения ренина, стимуляция вазодепрессорной калликреин-кининовой системы, подавление симпатической нервной системы, увеличение высвобождения простагландинов и релаксирующего фактора из эндотелия сосудов.

Фармакодинамические эффекты

Эналаприл также блокирует распад брадикинина - активного сосудорасширяющего пептида. Однако роль этого явления в терапевтическом действии препарата пока не ясна. В то время как механизм, посредством которого эналаприл снижает кровяное давление, считается, главным образом, супрессия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая играет важную роль в регуляции кровяного давления, эналаприл оказывает антигипертензивное действие также и у пациентов с низким содержанием ренина.

Пиковый эффект от эналаприла наблюдается через 6 – 8 часов после приема. Действие препарата сохраняется до 24 часов, что позволяет принимать его один – два раза в сутки.

Гидрохлортиазид - диуретическое и антигипертензивное средство, которое увеличивает активность ренина плазмы крови. Хотя эналаприл сам по себе является антигипертензивным препаратом даже для больных с артериальной гипертензией, имеющих низкий уровень ренина, сопутствующее применение гидрохлортиазида у таких пациентов приводит к еще большему снижению артериального давления. Поэтому одновременное использование ингибитора АПФ и гидрохлортиазида целесообразно в тех случаях, когда применение каждого из этих лекарственных средств по отдельности недостаточно эффективно. Совместное назначение этих препаратов делает возможным достижение лучшего терапевтического эффекта при более низких дозах эналаприла и гидрохлортиазида, а также снижает побочные действия.

Антигипертензивный эффект данной комбинации обычно продолжается до 24 часов, поэтому достаточно принимать препарат один – два раза в сутки.

Клиническая эффективность и безопасность

Два крупных рандомизированных контролируемых исследования (ONTARGET (Телмисартан моноформа и в комбинации с Рамиприлом, глобальное исследование конечных точек) и VA NEPHRON-D (Исследование нефропатии при диабете, проводимое департаментом США по делам ветеранов) изучили использование ингибиторов АПФ в комбинации с блокаторами рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET было проведено с участием пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями сосудов головного мозга, или сахарным диабетом II 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 гипотонии. 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 алискирена к стандартной терапии иАПФ или к блокаторам рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом II 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).

Немеланомный рак кожи. На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований, наблюдается кумулятивная дозозависимая связь между гидрохлортиазидом и НМРК. Одно исследование включало популяцию, состоящую из 71 533 случаев базальноклеточной карциномы и 8 629 случаев плоскоклеточного рака, соответствующих 1 430 833 и 172 462 контрольным группам населения, соответственно. Использование высоких доз гидрохлортиазида (кумулятивно ≥ 50 000 мг) было связано со скорректированным OR в 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) для базальноклеточной карциномы и 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) для плоскоклеточного рака. Четкая взаимосвязь доза-ответ наблюдалась как для базальноклеточной карциномы, так и для плоскоклеточного рака. Другое исследование показало возможную связь между раком губы (SCC) и воздействием HCTZ: 633 случая рака губы были сопоставлены с 63 067 контрольными группами населения, используя стратегию выборки с учетом риска. Зависимость кумулятивная доза-ответ была продемонстри-

рована со скорректированным значением OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), увеличивающимся до OR 3,9 (3,0-4,9) для высокой кумулятивной дозы (~ 25 000 мг) и OR 7,7 (5,7-10,5) для самой высокой кумулятивной дозы (~ 100 000 мг) (см. также раздел 4.4).

5.2 Фармакокинетические свойства

Эналаприл

Абсорбция

Эналаприл быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта; максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в течение одного часа; через 4 часа концентрация быстро падает. Объем всасывания составляет около 60 %, при этом прием пищи влияния на абсорбцию не оказывает. Эналаприл метаболизируется до активного метаболита эналаприлата в печени. Пик концентрации эналаприлата в сыворотке крови наблюдается через 3 - 4 часа после приема эналаприла внутрь. У пациентов с нормальной функцией почек равновесная концентрация эналаприлата в сыворотке крови достигается через четыре дня после начала лечения.

Распределение

Эналаприлат проникает в большинство тканей организма, попадая в основном в легкие, почки и кровеносные сосуды; тем не менее, нет доказательств того, что при применении в терапевтических дозах препарат попадает в мозг. Период полураспределения составляет 4 часа. От 50 % до 60 % препарата связывается с белками плазмы крови. Эналаприл и эналаприлат проникают через плацентарный барьер и выделяются с грудным молоком.

Биотрансформация

За исключением преобразования в эналаприлат не имеется доказательств иного существенного пути метаболизма эналаприла.

Выведение

Эналаприлат выделяется в основном почками. Основными компонентами в моче являются эналаприлат (около 40 % дозы) и неизмененный эналаприл. Экскреция происходит путем комбинации клубочковой фильтрации и тубулярной секреции. Почечный клиренс эналаприла и эналаприлата составляют 0,005 мл/сек (18 л/час) и 0,00225 – 0,00264 мл/сек (8,1 – 9,5 л/час), соответственно. Экскреция происходит в несколько этапов. Длительный период полувыведения указывает на сильную связь между эналаприлатом и сывороточным АПФ. При назначении многократных доз эналаприла малеата эффективный период полувыведения из сыворотки крови составляет 11 часов. Период полувыведения эналаприлата составляет 35 часов.

Эналаприлат может быть удален из кровотока гемодиализом или перитонеальным диализом. Гемодиализный клиренс эналаприлата составляет 0,63 – 1,03 мл/сек (38 - 62 мл/мин); концентрация эналаприлата в сыворотке крови после 4-х часового гемодиализа уменьшается на 45% - 57%.

Гидрохлортиазид

Абсорбция

Гидрохлортиазид всасывается главным образом в двенадцатиперстной кишке и в проксимальном отделе тонкой кишки. Степень всасывания составляет 70% и увеличивается на 10% при приеме с пищей. Уровень максимальной сывороточной концентрации достигается в течение 1,5 - 5 часов.

Распределение

Объем распределения составляет около 3 л/кг. Связывание с белками плазмы составляет около 40%. Препарат накапливается в эритроцитах, механизм аккумуляции неизвестен. Гидрохлортиа-

зид эффективно проникает через плацентарный барьер и накапливается в амниотической жидкости. Уровень гидрохлортиазида в женском грудном молоке очень низок.

Биотрансформация

Гидрохлортиазид не метаболизируется, более чем 95% в неизменном виде выводится с мочой.

Выведение

Экскреция происходит в результате тубулярной секреции. Почечный клиренс гидрохлортиазида у здоровых людей и больных артериальной гипертензией составляет приблизительно 5,58 мл/сек (335 мл/мин). Элиминация является двухфазной. Период полувыведения из плазмы крови составляет около 2,5 ч, а период полувыведения из организма - от 5,6 до 14,8 часов.

Лактация

После однократной дозы препарата 20 мг, принятой внутрь, средняя пиковая концентрация эналаприла в грудном молоке через 4 - 6 часов после приема составила 1,7 мкг/л (в диапазоне от 0,54 до 5,9 мкг/л), эналаприлата - 1,7 мкг/л (в диапазоне от 1,2 до 2,3 мкг/л); при этом пики отмечались в разное время в течение 24 часов. На основании данных о пиковых концентрациях в молоке, ожидаемое максимальное поступление для ребенка, находящегося только на грудном вскармливании, составляет 0,16 % материнской дозы с поправкой на вес. У женщины, которая принимала эналаприл в ежедневной дозе 10 мг перорально в течение 11 месяцев, пиковая концентрация эналаприла в грудном молоке составляла 2 мкг/л через 4 часа после приема препарата, а пиковый уровень концентрации эналаприлата - 0,75 мкг/л примерно через 9 часов после приема. Общие средние концентрации эналаприла и эналаприлата, измеренные в молоке за 24 часовой период, составили 1,44 мкг/л и 0,63 мкг/л, соответственно. Также показано, что у одной из кормящих матерей уровень эналаприлата в грудном молоке не определялся (был < 0,2 мкг/л) через 4 часа после однократного приема 5 мг эналаприла, а также не определялся после приема 10 мг эналаприла у двух других кормящих женщин.

Одновременное применение эналаприла и гидрохлортиазида не влияет на биодоступность и фармакокинетику препаратов по-отдельности.

5.3 Данные доклинической безопасности

Эффекты в неклинических исследованиях наблюдались только при экспозициях, которые считались достаточно превышающими максимальное воздействие на человека, что мало значимо для клинического применения.

Токсикологические исследования у мышей и крыс показали более низкую острую токсичность комбинации эналаприла и гидрохлортиазида по сравнению с эналаприла малеатом. Значения LD₅₀ при пероральном применении комбинации превышают 5 г/кг у мышей и крыс. Длительное введение указанной комбинации вызывало изменения функции почек и морфологическое повреждение желудочно-кишечного тракта.

Исследования репродуктивной токсичности у лабораторных животных продемонстрировали фетотоксические эффекты эналаприла малеата и гидрохлортиазида, вводимых либо отдельно, либо в комбинации.

Мутагенность комбинации эналаприла и гидрохлортиазида не установлена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

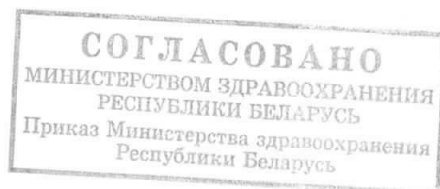
Натрия гидрокарбонат

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Крахмал прежелатинизированный





Тальк
Магния стеарат

6.2 Несовместимость

Не применимо

6.3 Срок годности

3 года

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке с целью защиты от влаги.
Не требуется особых температурных условий хранения.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

10 таблеток в блистере (ОПА/А1/ПВХ пленка и алюминиевая фольга). 2, 3 или 6 блистеров с листком-вкладышем в картонной пачке.

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.

