

## **Состав**

*действующее вещество:* эналаприла малеат;

1 таблетка содержит 20 мг эналаприла малеата;

*вспомогательные вещества:* натрия гидрокарбонат, лактоза, крахмал кукурузный, тальк, магния стеарат, железа оксид желтый (Е 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* круглые плоские таблетки светло-оранжевого цвета со скошенным краем и насечкой с одной стороны, с вкраплениями белого цвета на поверхности и в массе таблетки.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы АПФ.  
Код АТХ С09А А02.

## **Фармакодинамика**

Эналаприла малеат - соль малеиновой кислоты и эналаприла, производной двух аминокислот - L-аланина и L-пролина.

### *Механизм действия*

АПФ (АПФ) - пептидилова дипептидаза, которая катализирует конверсию ангиотензина I в прессорное субстанцию ангиотензин II. После абсорбции эналаприл гидролизует до эналаприлата, который ингибирует АПФ. Подавление АПФ приводит к снижению уровня в плазме крови ангиотензина II, что приводит к увеличению активности ренина плазмы (угнетением отрицательной обратной связи между активностью ангиотензина II и высвобождением ренина) и уменьшение секреции альдостерона.

АПФ идентично кининазы II. Таким образом, эналаприл также может блокировать расщепление брадикинина, сильного вазодепресорного пептида. Однако значение этого явления для терапевтического эффекта препарата остается невыясненным.

Механизм, благодаря которому эналаприл снижает артериальное давление, прежде всего связывают с угнетением активности ренин-ангиотензин-(РААС). Эналаприл может проявлять антигипертензивный эффект даже у пациентов с низкорениновой гипертензией.

Применение препарата Энап® в случае артериальной гипертензии приводит к снижению артериального давления у пациентов в горизонтальном и вертикальном положениях без существенного увеличения частоты сердечного ритма.

Симптоматическая постуральная гипотензия возникает нечасто. У некоторых пациентов достижения оптимального снижения АД может потребовать нескольких недель терапии. Внезапная отмена препарата Энап® НЕ ассоциировалась с быстрым повышением артериального давления.

Эффективное подавление активности АПФ обычно достигается через 2-4 часа после приема разовой дозы эналаприла. Начало антигипертензивного действия обычно наблюдается через 1 час, а пиковое снижение АД достигается через 4-6 ч после приема препарата. Продолжительность эффекта зависит от дозы. Но в случае применения в рекомендованных дозах антигипертензивный и гемодинамический эффекты сохранялись в течение не менее 24 часов.

В процессе гемодинамических исследований у пациентов с эссенциальной гипертензией снижение артериального давления обычно сопровождается уменьшением периферического сопротивления артерий с увеличением сердечного выброса и незначительным ускорением сердечного ритма или без такового. После применения эналаприла увеличивается почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации не изменяется. Признаков задержки натрия или воды не обнаружено. Однако у пациентов с низкими начальными уровнями клубочковой фильтрации эти уровни обычно повышались.

Во время краткосрочных клинических исследований у пациентов с нарушениями функции почек, с сахарным диабетом или без него, после применения эналаприла наблюдали уменьшение альбуминурии, экскреции с мочой IgG и общего протеина мочи.

При совместном приеме с тиазидными диуретиками гипотензивные эффекты препарата Энап® минимум аддитивные. Эналаприл может уменьшить или предупредить развитие индуцированной тиазидами гипокалиемии.

У пациентов с сердечной недостаточностью, принимающих сердечные гликозиды и диуретики, прием перорального или инъекционного препарата Энап® ассоциировался со снижением периферического сопротивления и давления

крови. Сердечный выброс увеличивался, а частота сердечных сокращений (обычно увеличена у пациентов с сердечной недостаточностью) уменьшалась. Также снижалось давление в конечных легочных капиллярах. Улучшалась переносимость физической нагрузки и уменьшалась тяжесть сердечной недостаточности, оценены по критериям NYHA (New York Heart Association). Эти эффекты сохранялись на протяжении длительного лечения.

У пациентов с легкой и умеренной сердечной недостаточностью эналаприл замедлял прогрессирование дилатации/увеличение массы миокарда и сердечной недостаточности, о чем свидетельствовали снижены конечное диастолическое и систолическое объемы левого желудочка и улучшенная фракция выброса.

Антигипертензивная терапия препаратом Энап® ведет к существенному регрессу гипертрофии левого желудочка с сохранением систолической функции левого желудочка.

Есть ограниченный опыт эффективного и безопасного применения препарата у детей с артериальной гипертензией в возрасте от 6 лет. В клиническое исследование было вовлечено 110 детей с артериальной гипертензией в возрасте от 6 до 16 лет с массой тела  $\geq 20$  кг, скорость клубочковой фильтрации в которых составляла  $> 0,5$  мл/сек/1,73 м<sup>2</sup>. Дети с массой тела  $< 50$  кг принимали 0,625 мг или 2,5 мг или 20 мг эналаприла 1 раз в сутки, а дети с массой тела  $\geq 50$  кг принимали 1,25 мг или 5 мг, или 40 мг эналаприла 1 раз в сутки. Снижение артериального давления зависело от дозы эффект был одинаковым во всех подгруппах дозирования (по возрасту, стадией Теннера, полу, расе). Результаты исследования указывают на то, что низкие дозы 0,625 мг и 1,25 мг, то есть в среднем 0,02 мг/кг в сутки, не предусматривают терапевтической эффективности. Максимальная доза составляла 0,58 мг/кг (40 мг) 1 раз в сутки. Профиль побочных явлений у детей не отличался от такового у взрослых пациентов.

## **Фармакокинетика**

### *Абсорбция*

Эналаприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта с достижением максимальной концентрации в сыворотке крови в течение 1 часа. Объем абсорбции составляет примерно 60%, на абсорбцию не влияет прием пищи. После абсорбции эналаприл быстро и экстенсивно гидролизуется до эналаприлата - сильного ингибитора АПФ. Максимальная концентрация эналаприлата в сыворотке крови достигается через 4 часа после приема дозы эналаприла. Эффективный период полувыведения для накопления эналаприлата

после многократного применения эналаприла составляет 11 часов. У пациентов с нормальной функцией почек равновесный уровень концентрации эналаприлата в сыворотке крови достигается через четыре дня лечения.

### *Распределение*

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

### *Метаболизм*

За исключением преобразования в эналаприлат, отсутствуют данные о значительном метаболизме эналаприла.

### *Вывод*

Эналаприлат выводится почками. Главными компонентами в моче является эналаприлат, который составляет примерно 40% дозы, и неизмененный эналаприл (примерно 20%).

### *Нарушение функции почек*

У пациентов с почечной недостаточностью увеличивается экспозиция эналаприла и эналаприлата. После введения 5 мг 1 раз в сутки у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 0,6-1 мл/сек) AUC эналаприлата в стабильном состоянии была примерно в 2 раза больше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. При тяжелой форме почечной недостаточности (клиренс креатинина 0,5 мл/сек) AUC увеличилась примерно в 8 раз. При этом уровень почечной недостаточности и эффективный период полувыведения эналаприлата удлиняется, а время достижения стабильного состояния увеличивается.

Эналаприлат можно вывести из общего кровообращения с помощью гемодиализа. Клиренс эналаприлата при диализе составляет 1,03 мл/с.

## **Показания**

- Лечение артериальной гипертензии.
- Лечение клинически выраженной сердечной недостаточности.
- Профилактика клинически выраженной сердечной недостаточности у пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса  $\leq 35\%$ ).

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к эналаприлу или к любым другим компонентам препарата, или другим ингибиторам АПФ.
- Наличие в анамнезе ангионевротического отека, связанного с предыдущим лечением ингибиторами АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Беременность или планирование беременности (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Не следует применять Энап® с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).
- Одновременное применение в комбинации с ингибиторами неприлизина (например с сакубитрилом) из-за повышенного риска ангионевротического отека. Препарат не следует применять в течение 36 часов после последнего приема сакубитрила/валсартана - препарата, содержащего ингибитор неприлизина, или после перехода с него на другой препарат (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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

### *Калийсберегающие диуретики добавки с калием или заменители соли калия*

Хотя уровень калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получающих эналаприл, может возникать гиперкалиемия. Применение калийсберегающих диуретиков (например спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорид), а также применение пищевых добавок или заменителей соли, содержащих калий, может привести к существенному повышению уровня калия в сыворотке крови. Следует также соблюдать осторожность при совместном применении эналаприла с другими препаратами, повышающими уровень калия в сыворотке крови, например триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающих диуретиков подобно амилорид. Поэтому комбинация эналаприла с вышеупомянутыми препаратами не рекомендуется. Если приведенные выше средства показаны в связи с гипокалиемией, их следует применять с осторожностью, регулярно определяя уровень калия в сыворотке крови (см. Раздел «Особенности применения»).

### Диуретики (тиазидные или петлевые диуретики)

Предварительное лечение диуретиками в высоких дозах может привести к снижению объема циркулирующей крови и повышению риска артериальной

гипотензии в начале терапии эналаприлом (см. Раздел «Особенности применения»). Гипотензивные эффекты можно уменьшить путем прекращения приема диуретика, увеличение объема потребления соли или розпочанаючи терапию с низкой дозы эналаприла.

### Другие антигипертензивные препараты

Сочетание эналаприла с другими антигипертензивными средствами может усилить гипотензивный эффект эналаприла. Сопутствующий прием с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами может дополнительно уменьшить артериальное давление.

### Противодиабетические препараты

Эпидемиологические исследования показали, что совместное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (например инсулина, пероральных противодиабетических средств) может вызвать снижение уровня глюкозы в крови с риском развития гипогликемии. Этот феномен наиболее вероятный течение первых недель совместного приема и при наличии у пациента почечной недостаточности (см. Разделы «Особенности применения», «Побочные реакции»).

### Литий

При одновременном применении ингибиторов АПФ и лития сообщали о обратные повышение уровня лития в сыворотке крови и токсичность. Одновременное применение ингибиторов АПФ и тиазидных диуретиков может дополнительно увеличить уровни лития в сыворотке крови и повысить риск интоксикации литием. Не рекомендуется прием эналаприла с литием, но если такая комбинация необходима для пациента, следует осуществлять тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови (см. Раздел «Особенности применения»).

### Трициклические антидепрессанты/нейролептики/анестетики/снотворные

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

### Нестероидные противовоспалительные средства, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2 (ингибиторы ЦОГ-2), могут снижать эффект диуретиков и других антигипертензивных препаратов. Поэтому гипотензивный эффект антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА II) или ингибиторов АПФ может быть ослаблен НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Одновременный прием НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, и АРА II или ингибиторов АПФ вызывает аддитивный эффект на повышение калия в сыворотке крови и может привести к нарушению функции почек. Обычно эти явления обратимы.

Изредка возможна острая почечная недостаточность, особенно у некоторых пациентов с нарушениями функции почек (у пациентов пожилого возраста или у пациентов с пониженным объемом циркулирующей крови, включая тех, кто принимает диуретики). Поэтому такую комбинацию следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями функции почек. Пациенты должны потреблять достаточное количество жидкости; следует тщательно контролировать функцию почек в начале сопутствующей терапии и периодически во время лечения.

#### Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Двойная блокада (например, при добавлении ингибитора АПФ к АРА II) должна ограничиваться только частными случаями с тщательным контролем АД, функции почек и уровня электролитов. Во время нескольких исследований сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим поражением сосудов, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с конечным поражением органов двойная блокада РААС связана с высокой частотой артериальной гипотензии, обморочных состояний, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с таковой при применении одного препарата, влияет на действие РААС. Не следует одновременно применять ингибиторы АПФ и АРА II пациентам с диабетической нефропатией.

Не следует применять Энап® с алискиреном пациентам с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (см. Разделы «Противопоказания» или «Особенности применения»).

#### Препараты золота

Изредка сообщали о нитритоидни реакции (симптомы, включающие отек лица, тошноту, рвоту и артериальной гипотензии) у пациентов, которые лечились инъекционными препаратами золота (натрия ауротиомалат) и совместно

ингибитором АПФ, в том числе эналаприлом.

### *Препараты, повышающие риск ангионевротического отека*

Одновременное применение с ингибиторами неприлизину (например с сакубитрилом) противопоказано в связи с повышенным риском возникновения ангионевротического отека (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### Ингибиторы mTOR

Сопутствующий прием с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (такими как темсиrolimus, сиролимус, эверолимус) и вилдаглиптином может привести к повышенному риску развития ангионевротического отека (см. Раздел «Особенности применения»).

### Симпатомиметики

Симпатомиметики могут уменьшить антигипертензивные эффекты ингибиторов АПФ.

### Алкоголь

Алкоголь усиливает гипотензивное действие ингибиторов АПФ.

### Ацетилсалициловая кислота, тромболитиков и $\beta$ -блокаторы

Эналаприл можно безопасно применять попутно с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитиками и  $\beta$ -блокаторами.

### Бисептол (триметоприм/сульфаметоксазол)

У пациентов, которые одновременно применяют ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), повышается риск возникновения гиперкалиемии (см. Раздел «Особенности применения»).

### Циклоспорин

Гиперкалиемия может возникать при одновременном применении ингибиторов АПФ с циклоспорином. Рекомендуется контролировать уровень калия в сыворотке крови.

### Гепарин

При одновременном применении ингибиторов АПФ с гепарином может возникнуть гиперкалиемия. Рекомендуется контролировать уровень калия в



сыворотке крови.

## **Особенности применения**

### Симптоматическая гипотензия

Симптоматическую гипотензию редко наблюдают у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией, получающих эналаприл, симптоматическая гипотензия развивается чаще при гиповолемии, которая возникает, например, в результате терапии диуретиками, ограничения потребления соли, у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у больных с диареей или рвотой (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»). Симптоматическую гипотензию наблюдали и у пациентов с сердечной недостаточностью, которая сопровождалась или не сопровождалась почечной недостаточностью. Симптоматическая гипотензия развивалась чаще у пациентов с более тяжелыми формами сердечной недостаточности, которым применяли высокие дозы петлевых диуретиков, с гипонатриемией или нарушениями функции почек. Таким пациентам следует начинать терапию препаратом Энап® под наблюдением врача. При изменении дозы препарата и/или диуретика контроль должен быть особенно тщательным. Аналогичным образом следует вести наблюдение за пациентами с ишемической болезнью сердца, а также с заболеваниями сосудов мозга, у которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

При развитии артериальной гипотензии больному следует придать горизонтальное положение и, если необходимо, ввести внутривенно физиологический раствор. Транзиторная артериальная гипотензия при приеме эналаприла не является противопоказанием для дальнейшего приема, который можно продолжать обычно без осложнений после нормализации артериального давления путем восстановления объема жидкости.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью с нормальным или пониженным давлением эналаприл может дополнительно уменьшить уровень артериального давления. Такая реакция на прием препарата является ожидаемой и обычно не является основанием для прекращения лечения. В случае, когда артериальная гипотензия становится резистентной к лечению, следует уменьшить дозу и/или прекратить лечение диуретиком и/или эналаприлом.

### Аортальный или митральный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия

Как и все вазодилататоры, ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью пациентам с обструкцией выходного отверстия левого желудочка и обструкцией пути оттока и избегать их применения в случае кардиогенного шока и гемодинамически значимой обструкции.

### Нарушение функции почек

Пациентам с нарушениями функции почек (клиренс креатинина  $<1,33$  мл/с) начальную дозу эналаприла следует подбирать в соответствии с клиренсом креатинина (см. Раздел «Способ применения и дозы») и далее - с учетом ответ на лечение. Для таких пациентов стандартной медицинской практикой является регулярный контроль содержания калия и уровня креатинина.

О нарушении функции почек сообщали в связи с приемом эналаприла, главным образом наблюдалось у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или с заболеванием почек, включая стеноз артерии почек. При своевременном выявлении и соответствующем лечении почечная недостаточность, связанная с терапией эналаприлом, обычно имеет обратимый характер.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, у которых не было обнаружено заболевание почек до начала лечения, эналаприл совместно с диуретиками вызывал обычно незначительное и преходящее повышение содержания мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови. В таких случаях может потребоваться снижение дозы и/или отмена диуретика. Эта ситуация повышает вероятность имеющегося стеноза артерии почек (см. Раздел «Особенности применения»: Реноваскулярная гипертензия).

### Реноваскулярная гипертензия

Существует повышенный риск артериальной гипотензии и почечной недостаточности, когда пациенты с двусторонним стенозом артерий почек или стенозом артерии единственной почки лечатся ингибиторами АПФ. Потеря функции почек возможна уже при минимальных изменениях уровня креатинина в сыворотке крови. Таким пациентам лечение следует начинать малыми дозами под тщательным врачебным наблюдением с осторожным титрованием и мониторингом функции почек.

### Трансплантация почки

Нет опыта применения препарата Энап® пациентам, которые недавно перенесли операцию по трансплантации почки. Поэтому этим пациентам не рекомендовано лечение препаратом Энап®.

### Печеночная недостаточность

Редко ингибиторы АПФ ассоциировались с синдромом, который начинается с холестатической желтухи или гепатита и прогрессирует к мгновенному некрозу печени и (иногда) летальному исходу. Механизм этого синдрома остается невыясненным. Пациенты, принимающие ингибиторы АПФ и у которых развивается желтуха или заметное повышение ферментов печени, должны прекратить прием ингибитора АПФ и находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

### Нейтропения/агранулоцитоз

У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, зафиксировано появление нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других осложняющих факторов нейтропения возникала редко.

Эналаприл назначают очень осторожно пациентам с коллагенозом сосудов, которые проходят иммуносупрессивную терапию, лечение аллопуринолом или прокаинамидом, или при комбинации этих усложняющих факторов, особенно если уже существует нарушение функции почек. В некоторых из этих пациентов развивались серьезные инфекции, которые иногда не отвечали на интенсивную терапию антибиотиками. При назначении эналаприла таким пациентам рекомендуется периодический мониторинг количества лейкоцитов. Пациенты должны сообщать о любых проявлениях инфекции.

### Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

При применении ингибиторов АПФ, в т.ч. эналаприла, было описано единичные случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани, который возникал в разные периоды лечения. В этих случаях следует немедленно прекратить лечение эналаприлом и установить постоянное наблюдение за состоянием пациента, чтобы убедиться в полном исчезновении симптомов. Лишь после этого наблюдения можно прекратить. Даже в случае отека только языка без нарушения дыхания пациенты могут потребовать удлиненного наблюдения, так как лечение антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточно.

Очень редко сообщали о летальном исходе ангионевротического отека гортани или отека языка. В случае, если отек локализуется в области языка, голосовой щели или гортани, особенно у пациентов с хирургическими вмешательствами на дыхательных путях в анамнезе, может развиться обструкция дыхательных путей. Когда является привлечение языка, глотки или гортани в процесс и это может привести к обструкции дыхательных путей, следует немедленно начать соответствующую терапию, которая может включать подкожное введение

раствора адреналина 1: 1000 (0,3-0,5 мл) и/или меры по обеспечению проходимости дыхательных путей.

В чернокожих пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, чаще возникал ангионевротический отек сравнению с пациентами других рас.

Пациенты с ангионевротический отек в анамнезе, не связывают с применением ингибиторов АПФ, могут иметь повышенный риск его возникновения и при лечении ингибитором АПФ (см. Раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/вальсартаном противопоказано в связи с повышенным риском возникновения ангионевротического отека. Применение сакубитрилу/валсартана нельзя начинать в течение 36 часов после приема последней дозы эналаприла. Терапию эналаприлом нельзя начинать в течение 36 часов после последней дозы сакубитрилу/валсартана (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптину может привести к повышенному риску развития ангионевротического отека, например отека дыхательных путей или языка, с нарушением дыхания или без него (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Необходимо соблюдать осторожность в начале применения рацекадотрилу, ингибиторов mTOR (например сиролимуса, эверолимуса, темсиролимусу) и вилдаглиптину пациентам, которые уже принимают ингибитор АПФ.

#### *Анафилактоидные реакции во время проведения гипосенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых*

Изредка у пациентов, получавших ингибиторы АПФ во время проведения гипосенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых, развивались анафилактоидные реакции, которые могли быть угрожающими для жизни пациентов. Подобных реакций можно избежать, если до начала гипосенсибилизации временно прекратить прием ингибитора АПФ.

#### *Анафилактоидные реакции в течение афереза липопротеидов низкой плотности*

Редко у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ в течение афереза липопротеидов низкой плотности с декстрана сульфатом, возникали анафилактоидные реакции, представляли угрозу жизни. Таких реакций можно

избежать путем временного прекращения приема ингибиторов АПФ перед каждым аферезом.

### Пациенты, находящиеся на гемодиализе

У пациентов, находящихся на диализе с использованием мембран высокой пропускной способности (например AN 69®) и применяют одновременно ингибитор АПФ, иногда развивались анафилактоидные реакции. Поэтому для таких пациентов рекомендуется рассмотреть вопрос о применении диализных мембран другого типа или гипотензивного средства другой группы.

### Гипогликемия

Пациентам с сахарным диабетом, принимающих пероральные противодиабетические препараты или инсулин и начинают терапию ингибитором АПФ, следует рекомендовать тщательно проверять уровень сахара в крови, особенно в первые несколько месяцев сопутствующего применения (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### Кашель

Сообщалось о возникновении кашля при лечении ингибиторами АПФ. Обычно кашель имеет непродуктивный устойчивый характер и прекращается после отмены препарата. Кашель вследствие лечения ингибитором АПФ необходимо учитывать при дифференциальной диагностике кашля.

### Проведение хирургических операций/анестезия

Во время больших хирургических операций или при анестезии с применением препаратов, вызывающих артериальную гипотензию, эналаприл блокирует образование ангиотензина II вторично к компенсаторному освобождению ренина. Если при этом развивается артериальная гипотензия, которую можно объяснить этими механизмами взаимодействия, она корректируется путем увеличения объема жидкости.

### Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, которые получали ингибиторы АПФ, в том числе эналаприл, наблюдалось повышение уровня калия в сыворотке крови. Риск возникновения гиперкалиемии повышен у пациентов с почечной недостаточностью, гипоальдостеронизм, нарушением функции почек, у пациентов в возрасте > 70 лет, пациентов с сахарным диабетом, преходящими состояниями, в частности обезвоживанием, острой сердечной декомпенсацией,

метаболическим ацидозом и у пациентов, попутно принимают калийсберегающие диуретики (например спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид) при использовании пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий; а также в случае приема других препаратов, которые могут вызвать повышение калия в крови (например гепарина, триметоприма или котримоксазолу, также известного как триметоприм/сульфаметоксазол, и особенно антагонистов альдостерона или блокаторов рецепторов ангиотензина). В частности, прием калийсберегающих диуретиков, пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий, у пациентов с нарушениями функции почек может привести к значительному повышению уровня калия в крови. Гиперкалиемия может вызвать серьезные, иногда летальные аритмии. Калийсберегающие диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина следует применять с осторожностью пациентам, которые получают ингибиторы АПФ, и регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### Литий

Обычно комбинация лития и эналаприла не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### Сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина

Комбинирование ингибитора АПФ с АРА II следует ограничить индивидуально определенными случаями, которые сопровождаются тщательным мониторингом функции почек, уровня калия и артериального давления (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### Применение детям

Опыт эффективности и безопасности применения у детей с гипертонической болезнью старше 6 лет ограничен, но по другим показаниям опыт отсутствует. Доступные ограничены фармакокинетические данные применения детям старше 2 месяцев (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»).

Эналаприл не рекомендуется детям по другим показаниям, чем артериальная гипертензия.

В связи с отсутствием данных о безопасности - эналаприл не рекомендуется новорожденным и педиатрическим пациентам со скоростью клубочковой фильтрации  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

### Беременность/период кормления грудью

Не следует начинать прием ингибиторов АПФ в период беременности. Пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные антигипертензивные препараты, обладающие утвержденным профилем безопасности для применения в период беременности. Если беременность установлена, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, если это необходимо, следует начать альтернативную терапию (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

### Расовая принадлежность

Эналаприл, как и другие ингибиторы АПФ, менее эффективно снижает артериальное давление у пациентов с артериальной гипертензией негроидной расы, чем у лиц других рас, что, возможно, объясняется низким уровнем ренина в плазме крови таких больных.

### Особые предупреждения относительно неактивных ингредиентов

Препарат Энап® содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными нарушениями галактозной недостаточности, с дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции нельзя применять этот препарат.

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

При управлении автотранспортом или работе с другими механизмами следует учитывать возможное развитие головокружения или повышенной утомляемости.

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

#### Беременность

Ингибиторы АПФ противопоказано применять беременным и женщинам, планирующим беременность (см. Раздел «Противопоказания»).

Пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативное антигипертензивное лечение, которое имеет утвержденный профиль

безопасности применения в период беременности. Если беременность установлена, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, если это возможно, начать альтернативную терапию.

Эпидемиологические заключения о риске тератогенности после воздействия ингибиторов АПФ в течение I триместра беременности не однозначны, однако нельзя исключать небольшого повышения риска. Известно, что применение ингибиторов АПФ во время II и III триместра беременности может вызвать развитие фетотоксичности (снижение функции почек, олигогидрамнион, ретардация окостенения черепа) и неонатальной токсичности (почечную недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если ингибиторы АПФ применяли во II триместре беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование функции почек и черепа.

Младенцев, матери которых принимали ингибиторы АПФ, следует тщательно проверять по артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

#### Период кормления грудью

Ограниченные фармакокинетические данные свидетельствуют об очень низкой концентрации в грудном молоке. Хотя такие концентрации и считаются клинически незначимыми, применение препарата Энап® не рекомендуется во время кормления грудью недоношенных и новорожденных в первые несколько недель после рождения, поскольку существует гипотетический риск эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и почек, а также из-за недостаточного опыта такого применения. Относительно младенцев постарше применения препарата Энап® в период кормления грудью может рассматриваться, если лечение необходимо для матери, а за ребенком будут наблюдать относительно появления каких-либо побочных эффектов.

#### **Способ применения и дозы**

Таблетки следует применять целыми с небольшим количеством воды независимо от приема пищи. Препарат следует принимать ежедневно в то же время. Не следует принимать две дозы одновременно.

Дозировка нужно подбирать индивидуально, в соответствии с состоянием каждого пациента (см. Раздел «Особенности применения») и реакции артериального давления в ответ.

#### Артериальная гипертензия



Доза препарата составляет от начальной 2,5 мг до максимальной 20 мг 1 раз в сутки в зависимости от степени артериальной гипертензии и состояния пациента. При артериальной гипертензии легкой степени рекомендуемая начальная доза составляет 5-10 мг.

У пациентов с очень активированной РААС (например с реноваскулярной гипертензией, нарушением солевого и/или жидкостного баланса, декомпенсацией сердечной функции или тяжелой артериальной гипертензией) возможно чрезмерное снижение артериального давления после приема начальной дозы. Таким пациентам рекомендуется начальная доза 5 мг или ниже, а в начале лечения пациент должен находиться под наблюдением врача.

Предшествующая терапия высокими дозами диуретиков может привести к дефициту жидкости и риска возникновения артериальной гипотензии в начале терапии эналаприлом. Для таких пациентов рекомендуется начальная доза 5 мг или ниже. При возможности терапию диуретиками следует прекратить за 2-3 дня до начала лечения Энап®. Для пациентов, которые не могут прекратить прием диуретиков перед началом терапии препаратом Энап®, начальная доза составляет 2,5 мг в виде однократной дозы. Следует контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови.

Обычная поддерживающая доза - 20 мг 1 раз в сутки. Максимальная поддерживающая доза составляет 40 мг в сутки однократно или в 2 приема.

#### Сердечная недостаточность/бессимптомная дисфункция левого желудочка

Для лечения клинически выраженной сердечной недостаточности эналаприл следует применять с диуретиками, а в случае необходимости - с препаратами наперстянки или бета-блокаторами. Начальная доза Энап® для пациентов с клинически выраженной сердечной недостаточностью или бессимптомной дисфункцией левого желудочка составляет 2,5 мг, при этом применение препарата необходимо проводить под наблюдением врача для того, чтобы установить первичное влияние препарата на артериальное давление. В случае отсутствия эффекта или после соответствующей коррекции симптоматической гипотензии, возникшей в начале лечения сердечной недостаточности эналаприлом, дозу следует постепенно повышать до обычной поддерживающей дозы 20 мг, которую принимают однократно или разделяют на 2 приема в зависимости от того, что лучше переносит пациент. Подбор дозы рекомендуется осуществлять в течение 2-4 недель. Подобный терапевтический режим эффективно уменьшает показатели летальности пациентов с клинически выраженной сердечной недостаточностью. Максимальная доза составляет 40 мг в сутки в 2 приема.

Таблица 1. Предлагаемое титрование дозы эналаприла для пациентов с сердечной недостаточностью/бессимптомной дисфункцией левого желудочка

<b>Неделя</b>	<b>Доза, мг/сут</b>
Неделя 1	с 1 по 3 день: 2,5 мг/сут* за 1 прием с 4 по 7 день: 5 мг/сут за 2 приема
Неделя 2	10 мг/сут за 1 или 2 приема
Неделя 3 та 4	20 мг/сут за 1 или 2 приема

\* С осторожностью следует применять препарат пациентам с нарушениями функции почек и тем, кто принимает диуретики (см. Раздел «Особенности применения»).

Как до, так и после начала лечения эналаприлом следует осуществлять тщательный контроль артериального давления и функции почек (см. Раздел «Особенности применения»), поскольку сообщалось о артериальной гипотензии и (реже) дальнейшую почечную недостаточность. Пациентам, принимающим диуретики, по возможности следует уменьшить дозу до начала лечения Энап®. Развитие артериальной гипотензии после начальной дозы эналаприла не означает, что артериальная гипотензия будет сохраняться при длительном лечении и не говорит о необходимости прекращения приема препарата. Следует также контролировать содержание калия в сыворотке крови и функцию почек.

#### Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью следует удлинить интервалы между приемами эналаприла и/или уменьшить дозы.

Таблица 2.

<b>Состояние почек</b>	<b>Клиренс креатинина (CrCL), мл/мин</b>	<b>Начальная доза, мг/сут</b>
Незначительные нарушения функции	$30 < CrCL < 80$ мл/мин	5-10 мг
Умеренные нарушения функции	$10 < CrCL \leq 30$ мл/мин	2,5 мг
Выраженные нарушения (обычно такие больные находятся на гемодиализе)	$CrCL \leq 10$ мл/мин	2,5 мг

\* См. «Особенности применения (Пациенты, находящиеся на гемодиализе)».

Эналаприл удаляется путем гемодиализа. Коррекцию дозы в дни, когда гемодиализ не проводится, необходимо осуществлять в зависимости от уровня артериального давления.

### Пациенты пожилого возраста

Дозу следует корректировать в зависимости от функции почек (см. Раздел «Особенности применения»).

### Дети с артериальной гипертензией в возрасте от 6 лет

Опыт клинического применения лекарственного средства Энап® детям с артериальной гипертензией ограничен (см. Разделы «Фармакодинамика», «Фармакокинетика» и «Особенности применения»).

Детям, которые могут глотать таблетки, дозу следует назначать индивидуально, в соответствии с состоянием пациента, реакции артериального давления в ответ на лечение и массы тела пациента. Рекомендованная начальная доза составляет 2,5 мг 1 раз в сутки для пациентов с массой тела от 20 кг до 50 кг и 5 мг 1 раз в сутки - для пациентов с массой тела  $\geq$  50 кг. Дозировка следует корректировать в зависимости от потребностей до максимальной дозы 20 мг/сут для пациентов с массой тела от 20 до 50 кг и 40 мг/сут - для пациентов с массой тела  $\geq$  50 кг (0,58 мг/кг массы тела) (см. раздел «Особенности применения»).

Энап® не рекомендуется для новорожденных и детей, у которых скорость клубочковой фильтрации составляет  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, из-за отсутствия данных.

## **Дети**

Применять детям в возрасте от 6 лет.

Энап® не рекомендуется новорожденным и детям, у которых скорость клубочковой фильтрации составляет  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, из-за отсутствия данных.

## **Передозировка**

Существуют ограниченные данные о передозировке у человека. Основными признаками передозировки, согласно имеющимся данным, является выраженная артериальная гипотензия, которая начинается примерно через 6 часов после приема препарата и совпадает с блокадой РААС, и ступор. Симптомы, связанные

с передозировкой ингибиторами АПФ, могут включать циркуляторный шок, электролитный дисбаланс, почечную недостаточность, гипервентиляцию легких, тахикардию, учащенное сердцебиение, брадикардию, головокружение, тревожность и кашель. Уровни эналаприлата в плазме крови, превышающие в 100 и 200 раз максимальные уровни, которые достигаются при приеме терапевтических доз, по сообщениям, регистрировались после приема соответственно 300 мг и 440 мг эналаприла.

Для лечения передозировки рекомендуются внутривенные инфузии изотонического раствора. При появлении артериальной гипотензии пациента следует положить в горизонтальное положение. По возможности следует сделать инфузию ангиотензина II и/или катехоламинов внутривенно. Если препарат был принят недавно, рекомендуются мероприятия по элиминации эналаприла малеата (такие как искусственное рвота, промывание желудка, прием абсорбентов и натрия сульфата). Эналаприлат может быть удален из системного кровообращения путем гемодиализа (см. Раздел «Особенности применения»). При брадикардии, резистентная к терапевтическим средствам, показана терапия с помощью кардиостимулятора. Следует постоянно контролировать важные показатели жизнедеятельности, концентрации электролитов и уровень креатинина в сыворотке крови.

## **Побочные реакции**

Побочные реакции классифицированы по частоте: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ), неизвестно (единичные сообщения).

В рамках каждой группы частот побочные реакции подаются в порядке убывания серьезности.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:*

Нечасто - анемия (включая апластической и гемолитической)

Редко - нейтропения, снижение гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, угнетение функции костного мозга, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные болезни.

*Со стороны эндокринной системы:*

неизвестно: синдром нарушения секреции АДГ.

*Со стороны метаболизма и пищеварения:*

неизвестно: гипогликемия у пациентов, больных сахарным диабетом, принимающих пероральные сахароснижающие средства или инсулин \*.

*Психические нарушения:*

Часто - депрессия

Нечасто - спутанность сознания, нервозность, бессонница

Редко - аномальные сновидения, нарушение сна.

*Со стороны нервной системы:*

Очень часто - головокружение

Часто - головная боль, обморок, изменение вкуса;

Нечасто - сонливость, парестезии, вертиго.

*Со стороны органов зрения:*

Очень часто - нечеткость зрения.

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата*

Нечасто - звон в ушах.

*Со стороны сердца:*

Часто - боль за грудиной, нарушение сердечного ритма, стенокардия, тахикардия

Нечасто - сердцебиение, инфаркт миокарда или церебрально-васкулярный инсульт, возможно, вторичный при чрезмерной артериальной гипотензии у пациентов с высоким риском \*\*

*Со стороны сосудистой системы:*

Часто - гипотензия (ортостатическая гипотензия)

Нечасто - приливы;

Редко - феномен Рейно.

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

Очень часто - кашель;

Часто - одышка

Нечасто - ринорея, боль в горле и охриплость, фарингит, бронхоспазм/астма;

Редко - инфильтрат легких, ринит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:*

Очень часто - тошнота;

Часто - диарея, боль в животе, изменение вкуса;

Нечасто - непроходимость кишечника, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, раздражение желудка, сухость во рту, язва;

Редко - стоматит/афтозные язвы, глоссит;

Очень редко - ангионевротический отек желудочно-кишечного тракта при одновременном применении ингибиторов АПФ, включая эналаприл.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:*

Редко - печеночная недостаточность, гепатит - гепатоцеллюлярный или холестатический, гепатонекроз, холестааз, включая желтуху.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:*

Часто - сыпь, повышенная чувствительность/ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани \*;

Нечасто - потоотделение, зуд, крапивница, алопеция

Редко - полиморфная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсикодермальный некролиз, пемфигус, эритродермия.

Сообщалось о комплексе симптомов, который включал некоторые или все из следующих проявлений: лихорадка, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, положительный результат на антинуклеарные антитела, повышение СОЭ, эозинофилия и лейкоцитоз. Могут возникать сыпь, фоточувствительность или другие дерматологические проявления.

Расстройства опорно-двигательного аппарата, соединительной ткани и костей:

Нечасто - судороги мышц.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:*

Нечасто - нарушение функции почек, почечная недостаточность, протеинурия

Редко - олигурия.

*Со стороны половой системы и молочных желез:*

Нечасто - импотенция

Редко - гинекомастия.

*Общие нарушения:*

Очень часто - астения

часто: повышенная утомляемость;

Нечасто - ощущение дискомфорта, лихорадка.

*Лабораторные показатели:*

часто: гиперкалиемия, повышение креатинина в сыворотке крови;

Нечасто - повышение мочевины в крови, гипонатриемия

Редко - повышение ферментов печени, билирубина в сыворотке крови.

Эти изменения обычно обратимы и нормализуются после отмены эналаприла. Со времени применения препарата в широкой клинической практике сообщалось об отдельных случаях нейтропении, тромбоцитопении, угнетение функции костного мозга, когда нельзя было исключить связь с применением препарата Энап®.

\* См. «Особенности применения»

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

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

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

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

КРКА, д.д., Ново место, Словения / KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

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

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения / Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).