

## **Состав**

*действующее вещество:* enalapril;

1 таблетка содержит эналаприла малеата 10 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза, моногидрат; крахмал картофельный; повидон; магния стеарат; краситель «Азорубин» (кармоизин) (E 122).

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки розового цвета с вкраплениями более интенсивного окрашивания, плоскоцилиндрической формы со скошенными краями и насечкой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, монокомпонентные.

Код АТХ C09A A02.

## **Фармакодинамика**

Эналаприл-Астрафарм (эналаприла малеат) – соль малеиновой кислоты эналаприла, производной двух аминокислот, L-аланина и L-пролина.

### Механизм действия

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) – пептидиловая дипептидаза, которая катализируется конверсией ангиотензина I в прессорную субстанцию ангиотензин II.

После абсорбции эналаприл гидролизуется до эналаприлата, угнетающего АПФ.

Угнетение АПФ вызывает снижение уровня в плазме крови ангиотензина II, что приводит к увеличению активности ренина плазмы крови (из-за угнетения негативной обратимой связи между активностью ангиотензина II и высвобождением ренина) и уменьшения секреции альдостерона.

АПФ идентичен кининазе II. Таким образом, Эналаприл-Астрафарм также может блокировать расщепление брадикинина, сильного вазодепрессорного пептида. Однако значение этого явления для терапевтического эффекта препарата

остаётся невыясненным.

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

Применение препарата Эналаприл-Астрафарм в случае артериальной гипертензии вызывает снижение артериального давления у пациентов в горизонтальном и вертикальном положениях без существенного увеличения частоты сердечного ритма.

Симптоматическая постуральная гипотензия возникает нечасто. У некоторых пациентов достижение оптимального снижения артериального давления может потребовать нескольких недель терапии. Внезапная отмена препарата Эналаприл-Астрафарм не ассоциировалась с быстрым повышением артериального давления.

Эффективное угнетение активности АПФ обычно достигается через 2-4 часа после перорального приема разовой дозы эналаприла. Начало антигипертензивной активности обычно наблюдается через 1 час, а пиковое снижение артериального давления достигается через 4-6 часов после приема препарата. Продолжительность эффекта зависит от дозы. Но в случае применения в рекомендованных дозах антигипертензивный и гемодинамический эффекты сохранялись как минимум в течение 24 часов.

В ходе 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 него. После применения эналаприла обычно увеличивается почечный кровоток; скорость гломерулярной фильтрации обычно не изменяется. Признаков задержки натрия или воды не выявлено. Однако у пациентов с низкими исходными уровнями гломерулярной фильтрации эти уровни обычно повышались.

Во время клинических исследований у пациентов с болезнью почек, в том числе больных сахарным диабетом, после применения эналаприла наблюдали уменьшение альбуминурии, экскреции с мочой IgG и общего протеина мочи.

При совместном приеме с тиазидными диуретиками гипотензивные эффекты препарата Эналаприл-Астрафарм по крайней мере аддитивные. Препарат может снизить или предупредить развитие тиазидиндуцированной гипокалиемии.

У пациентов с сердечной недостаточностью, которые принимают сердечные гликозиды и диуретики, прием перорального или инъекционного препарата Эналаприл-Астрафарм ассоциировался со снижением периферического сопротивления и давления крови. Сердечный выброс увеличивался, а частота сердечных сокращений (обычно увеличено у пациентов с сердечной недостаточностью) уменьшалась. Также снижалось давление в конечных легочных капиллярах. Улучшалась переносимость физической нагрузки и уменьшалась тяжесть сердечной недостаточности, оцененные по критериям NYHA (New York Heart Association). Эти эффекты сохранялись в течение длительного лечения.

У пациентов с легкой и умеренной сердечной недостаточностью эналаприл замедлял прогрессирование дилатации/увеличение миокарда и сердечной недостаточности, о чем свидетельствовали сниженный конечный диастолический и систолический объем левого желудочка и улучшенная фракция выброса.

#### *Клиническая фармакология у детей*

Опыт применения эналаприла детям с 6 лет с артериальной гипертензией ограничен. В ходе исследований при участии детей с артериальной гипертензией с 6 до 16 лет с массой тела  $\geq 20$  кг и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)  $> 30$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> пациенты, которые весили  $< 50$  кг, получали 0,625, 2,5 или 20 мг эналаприла в сутки, и пациенты, которые весили  $\geq 50$  кг, получали 1,25, 5 или 40 мг эналаприла в сутки. Прием эналаприла 1 раз в сутки уменьшал нижнее значение артериального давления в зависимости от дозы.

### **Фармакокинетика**

#### *Абсорбция*

После перорального приема эналаприл быстро всасывается, максимальная концентрация эналаприла в сыворотке крови (C<sub>max</sub>) достигается в течение 1 часа после приема внутрь. Степень всасывания эналаприла при приеме таблеток внутрь составляет приблизительно 60 %. Наличие еды в пищеварительном тракте не влияет на всасывание перорального эналаприла. После всасывания принятый внутрь эналаприл быстро и экстенсивно гидролизуется до эналаприлата, мощного ингибитора АПФ. C<sub>max</sub> эналаприлата наблюдается приблизительно через 4 часа после приема дозы эналаприла перорально.

Эффективный период полувыведения эналаприлата после многократного перорального применения составляет 11 часов.

## *Распределение*

В рамках всего диапазона терапевтических концентраций не более 60 % эналаприлата связывается с белками сыворотки крови.

## *Биотрансформация*

За исключением превращения на эналаприлат, больше не существует ни одного доказательства значительного метаболизма эналаприла.

## *Выведение*

Эналаприлат выводится главным образом почками. Главными компонентами в моче являются эналаприлат, составляющий приблизительно 40 % дозы, и неизмененный эналаприл (приблизительно 20 %).

## *Нарушение функции почек*

У пациентов с почечной недостаточностью увеличивается экспозиция к эналаприлу и эналаприлату. У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина 40-60 мл/мин) площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) эналаприлата в стабильном состоянии была приблизительно в 2 раза больше, чем у пациентов с нормальной функцией почек, после введения 5 мг 1 раз в сутки. При тяжелой форме почечной недостаточности (клиренс креатинина  $\leq$  30 мл/мин) AUC увеличивалась приблизительно в 8 раз. При этом уровни почечной недостаточности эффективный период полувыведения эналаприлата удлиняется, а время до достижения стабильного состояния увеличивается (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Эналаприлат можно вывести из общего кровообращения при помощи гемодиализа. Клиренс эналаприлата при диализе составляет 62 мл/мин.

## **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, к какому-нибудь вспомогательному веществу или к любому другому ингибитору АПФ.

Наличие в анамнезе ангионевротического отека, связанного с применением ингибиторов АПФ.

Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.

Беременность или планирование беременности (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Не следует применять Эналаприл-Астрафарм с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Эналаприл не следует применять в комбинации с ингибиторами неприлизина (например с сакубитрилом). Не следует применять эналаприл в течение 36 часов после перехода с/на прием сакубитрила/валсартана, препарата, содержащего ингибитор неприлизина (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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

### Гипотензивная терапия

Сопутствующий прием гипотензивных лекарственных средств может усилить гипотензивный эффект эналаприла. Сопутствующий прием с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами может дополнительно снизить артериальное давление.

### Калийсберегающие диуретики или добавки с калием

Ингибиторы АПФ усиливают вызванную диуретиками потерю калия. Применение калийсберегающих диуретиков (например спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида), пищевых добавок, солевых заменителей, содержащих калий, или других препаратов, которые могут повысить уровень калия в сыворотке крови (например препаратов, в состав которых входит триметоприм), особенно у пациентов с нарушением функции почек, могут приводить к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови.

### Диуретики (тиазидные или петлевые)

Предыдущее лечение диуретиками в больших 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, увеличения объема употребления соли или применения низкой дозы эналаприла в начале терапии.

### Противодиабетические препараты

Сообщалось, что совместное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулина, пероральных гипогликемических средств) может вызвать снижение уровня глюкозы в крови с риском развития гипогликемии. Этот феномен наиболее вероятный в течение первых недель совместного приема и в случае наличия у пациента почечной недостаточности (см. разделы «Особенности применения», «Побочные реакции»).

### Литий

При одновременном применении ингибиторов АПФ и лития сообщалось об обратном повышении уровня лития в сыворотке крови и токсичности. Сопутствующий прием ингибиторов АПФ и тиазидных диуретиков может дополнительно увеличить уровень лития в сыворотке крови и повысить риск интоксикации литием. Не рекомендуется прием эналаприла с литием, но если такая комбинация необходима для пациента, следует осуществить 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 (НПВС), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2

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

Одновременный прием НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2, и антагонистов рецепторов ангиотензина II или ингибиторов АПФ вызывает аддитивный эффект на повышение калия сыворотки 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 (например, у пациентов пожилого возраста или у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови, включая тех, кто принимает диуретики). Поэтому такую комбинацию следует вводить с осторожностью пациентам с нарушениями функции почек. Пациенты должны употреблять достаточное количество жидкости и находиться под тщательным контролем функции почек в начале сопутствующей терапии и периодически на протяжении такого лечения.

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

Двойная блокада (например, при добавлении ингибитора АПФ до антагониста рецептора ангиотензина II) должна ограничиваться только отдельными случаями с тщательным контролем артериального давления, функции почек и уровней электролитов. Во время нескольких исследований сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим поражением сосудов, сердечной недостаточностью или диабетом с конечным поражением органов двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы связана с высшей частотой артериальной гипотензии, обморочных состояний, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с таковой при применении одного препарата, действующего на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

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

### Препараты золота

Изредка сообщалось о нитритоидной реакции (симптомы, включающие отек лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию) у пациентов, которые лечились инъекционными препаратами золота (натрия ауротиомалат) и совместно ингибитором АПФ, в том числе эналаприлом.

### Ингибиторы mTOR

Сопутствующий прием с ингибиторами mTOR (такими как темсиролимус, сиролимус, эверолимус) может повышать риск возникновения ангионевротического отека (см. раздел «Особенности применения»).

## Ингибиторы неприлмзина

Одновременное применение с ингибиторами неприлизина (например с сакубитрилом) может повышать риск возникновения ангионевротического отека (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## Симпатомиметики

Симпатомиметики могут уменьшать антигипертензивные эффекты ингибиторов АПФ.

## Алкоголь

Алкоголь усиливает гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

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

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

## Сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина

Сообщалось, что у пациентов с подтвержденной атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или с сахарным диабетом с поражением конечного органа сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина ассоциируется с высшей частотой проявления артериальной гипотензии, синкопе, гиперкалиемии и ухудшением функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с таковой при применении только препарата РААС. Двойная блокада (например, комбинированием ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II) должна ограничиваться индивидуально определенными случаями и сопровождаться тщательным мониторингом функции почек, уровня калия и артериального давления.

## **Особенности применения**

### Симптоматическая гипотензия

Симптоматическая гипотензия редко встречалась у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией, получающих Эналаприл-Астрафарм, симптоматическая гипотензия развивается чаще при гиповолемии, возникающей, например, вследствие терапии диуретиками, ограничения употребления 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», «Побочные реакции»). Симптоматическую гипотензию наблюдали и у пациентов с сердечной недостаточностью, сопровождающейся или не сопровождающейся почечной недостаточностью. Симптоматическая гипотензия развивалась чаще у пациентов с более тяжелыми формами сердечной недостаточности, которым применяли высшие дозы петлевых диуретиков, с гипонатриемией или нарушениями функции почек. Таким пациентам применение препарата следует начинать под наблюдением врача. При изменении дозы Эналаприла-Астрафарм и/или диуретика наблюдение должно 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 препарата Эналаприл-Астрафарм 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 сниженным давлением препарат может дополнительно снизить уровень артериального давления. Такая реакция на прием препарата ожидаемая и обычно не является основанием для прекращения лечения. В случае, когда артериальная гипотензия становится резистентной к лечению, следует снизить дозу и/или прекратить применение диуретика и/или препарата Эналаприл-Астрафарм.

#### Аортальный или митральный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия

Как и все вазодилататоры, ингибиторы АПФ следует назначать с осторожностью пациентам с обструкцией выходного отверстия левого желудочка и обструкцией пути оттока; их приема следует избегать в случае кардиогенного шока и гемодинамически значительной обструкции.

#### Нарушения функции почек

Пациентам с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 80 мл/мин) начальную дозу эналаприла следует подбирать в соответствии с клиренсом креатинина (см. раздел «Способ применения и дозы») и далее – с ответом на лечение. Для таких пациентов стандартной медицинской практикой является

регулярный контроль содержания калия и уровня креатинина.

О нарушении функции почек сообщалось в связи с приемом эналаприла, что 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 носит обратимый характер.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, у которых не было выявлено заболевание почек до начала лечения, эналаприл совместно с диуретиками вызывал обычно незначительное и быстро проходящее повышение содержания мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови. В таких случаях может быть необходимым уменьшение 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 единой функционирующей 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 наблюдением врача с осторожным титрованием и мониторингом функции почек.

### Трансплантация почки

Нет опыта относительно приема препарата Эналаприл-Астрафарм пациентами, которые недавно перенесли операцию по трансплантации почки. Поэтому таким пациентам не рекомендовано применение этого препарата.

### 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, принимающих ингибиторы АПФ, сообщалось о появлении нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других осложняющих факторов нейтропения возникала редко. Эналаприл следует назначать очень осторожно пациентам с коллагенозом сосудов, которые проходят иммуносупрессантную терапию, лечение аллопуринолом или прокаинамидом, или при комбинации этих осложняющих факторов, особенно если уже существует нарушение функции почек. У 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, а пациенты должны сообщать о любом проявлении инфекции.

### Гиперчувствительность/ангионевротический отек

При применении ингибиторов АПФ, в т. ч. Эналаприла-Астрафарм, были описаны единичные случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани, возникающего в разные периоды лечения. В этих случаях следует немедленно прекратить применение препарата и установить постоянное наблюдение за пациентом, чтобы убедиться в полном исчезновении симптомов. Только после этого наблюдение можно прекратить. Даже тогда, когда происходит отек только языка без нарушения дыхания, пациенты могут потребовать дальнейшего наблюдения, так как лечение антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточным.

Очень редко сообщалось о летальном последствии из-за ангионевротического отека гортани или отека языка. В случае когда 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 отек распространяется на язык, глотку или гортань, что может вызвать обструкцию дыхательных путей, следует немедленно начать соответствующую терапию, которая может включать подкожное введение раствора адреналина 1:1000 (0,3-0,5 мл) и/или меры для обеспечения проходимости дыхательных путей.

У пациентов негроидной расы, которые применяли ингибиторы АПФ, чаще возникал ангионевротический отек по сравнению с пациентами других рас.

Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с применением ингибиторов АПФ, могут иметь повышенный риск его возникновения и при лечении ингибитором АПФ (см. также раздел «Противопоказания»).

Совместный прием ингибиторов АПФ с ингибиторами mTOR (такими как темсиролимус, сиролимус, эверолимус) может повышать риск возникновения ангионевротического отека.

Одновременное применение ингибиторов АПФ и ингибиторов неприлизина может повышать риск возникновения ангионевротического отека (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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

Изредка у пациентов, получающих 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, принимающих ингибиторы АПФ в течение афереза липопротеидов низкой плотности с декстраном сульфата, возникали анафилактоидные реакции, угрожающие 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 которые 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, принимающим пероральные антидиабетические препараты или инсулин и которые начинают терапию ингибитором АПФ, следует рекомендовать тщательно проверять уровни сахара в крови, особенно в течение первых нескольких 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 носит непродуктивный стойкий характер и прекращается после отмены препарата. Кашель вследствие лечения ингибитором АПФ необходимо учитывать при дифференциальной диагностике кашля.

## Проведение хирургических операций/анестезия

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

## Гиперкалиемия

В течение лечения ингибиторами АПФ, включая эналаприл, у некоторых пациентов наблюдалось повышение уровня калия в крови. Риск возникновения гиперкалиемии повышен у пациентов с почечной недостаточностью, с ухудшенной функцией почек, старше 70 лет, с сахарным диабетом, транзиторными состояниями, в частности обезвоживанием, острой сердечной декомпенсацией, метаболическим ацидозом и сопутствующим приемом калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида), при использовании пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий, а также у пациентов, принимающих другие препараты, которые могут вызвать повышение калия в крови (например, гепарин, препараты, в состав которых входит триметоприм). В частности, прием калийсберегающих диуретиков, пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий, пациентам с нарушениями функции почек может привести к значительному повышению уровня калия в крови. Гиперкалиемия может вызвать серьезные, иногда летальные аритмии. Если сопутствующий прием эналаприла и какого-либо из вышеперечисленных препаратов считается необходимым, их следует применять с осторожностью, регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## Литий

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

## Сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина

Комбинирование ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина 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»).

### Лактоза

Эналаприл-Астрафарм содержит лактозу, поэтому пациенты с редкими наследственными нарушениями непереносимости галактозы, недостаточностью лактозы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не должны принимать этот препарат. Эналаприл-Астрафарм содержит меньше чем 200 мг лактозы в таблетке.

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

При управлении автотранспортом или работе с другими механизмами следует принять во внимание возможное развитие головокружения или повышенной усталости.

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

#### Беременность

Препарат противопоказано применять беременным женщинам или женщинам, планирующим забеременеть. Если во время лечения этим препаратом подтверждается беременность, его применение следует немедленно прекратить и, если необходимо, заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным.

Эпидемиологические данные о риске тератогенности в результате приема ингибиторов АПФ в течение I триместра беременности неубедительны, однако небольшое повышение риска нельзя исключить. Кроме случаев, когда продолжение приема препарата считается необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативную антигипертензивную терапию с установленным профилем безопасности для приема в период беременности. При выявлении беременности прием ингибиторов АПФ нужно немедленно прекратить и, если необходимо, начать альтернативное лечение.

Ингибиторы АПФ при применении во II и III триместрах беременности могут вызывать фетотоксичность (снижение функции почек, олигогидрамнион, задержка осификации костей черепа) или неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если прием ингибиторов АПФ происходит в течение II триместра беременности, рекомендовано ультразвуковое обследование почек и черепа.

За новорожденными, матери которых принимали ингибиторы АПФ, нужно тщательно наблюдать с целью выявления у них артериальной гипотензии (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

### Период кормления грудью

Ограниченные данные свидетельствуют об очень низких концентрациях эналаприла в грудном молоке (см. раздел «Фармакокинетика»). Хотя такие концентрации и считаются клинически незначительными, применение препарата Эналаприл-Астрафарм не рекомендуется в период кормления грудью недоношенных и младенцев в первые несколько недель после рождения, так как существует гипотетический риск эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и почек, а также из-за недостаточного опыта в этом вопросе. В случае старших младенцев применение препарата Эналаприл-Астрафарм в период кормления грудью может рассматриваться, если лечение необходимо для матери, а за ребенком будут наблюдать на предмет появления каких-либо побочных эффектов.

### **Способ применения и дозы**

Прием еды не влияет на всасывание таблеток Эналаприл-Астрафарм. Так как таблетка не делится, в случае назначения препарата в дозе меньше 5 мг следует применять препараты эналаприла с возможностью такого дозирования.

Дозирование нужно подбирать индивидуально в соответствии с состоянием каждого пациента (см. раздел «Особенности применения») и реакцией артериального давления в ответ.

### Артериальная гипертензия

Доза препарата составляет от начальной 5 мг до максимальной 20 мг в зависимости от степени артериальной гипертензии и состояния пациента (см. ниже). Эналаприл-Астрафарм принимают 1 раз в сутки. При артериальной гипертензии легкой степени рекомендованная начальная доза составляет 5-10 мг.

У пациентов с очень активной РААС (например с реноваскулярной гипертензией, нарушением солевого и/или жидкостного баланса, декомпенсацией сердечной функции или тяжелой артериальной гипертензией) возможно чрезмерное падение артериального давления после приема начальной дозы. Таким пациентам рекомендуется начальная доза 5 мг или ниже, а начало лечения должно проходить под наблюдением врача.

Предыдущее лечение высокими дозами диуретиков может привести к дефициту жидкости и риску возникновения артериальной гипотензии в начале терапии эналаприлом. Для таких пациентов рекомендуется начальная доза 5 мг или ниже. При возможности лечение диуретиками следует прекратить за 2-3 дня до начала лечения препаратом Эналаприл-Астрафарм. Следует проверять 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.

#### Сердечная недостаточность/бессимптомная дисфункция левого желудочка

Для лечения клинически выраженной сердечной недостаточности Эналаприл-Астрафарм следует применять вместе с диуретиками и, при необходимости, препаратами наперстянки или  $\beta$ -блокаторами. Начальная доза препарата для пациентов с клинически выраженной сердечной недостаточностью или бессимптомной дисфункцией левого желудочка составляет 2,5 мг, при этом применение препарата необходимо проводить под тщательным медицинским контролем 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 препаратом Эналаприл-Астрафарм, дозу следует постепенно повышать до обычной поддерживающей дозы 20 мг, которую назначают однократно или разделяют на 2 приема в зависимости от того, что лучше переносит пациент. Подбор дозы рекомендовано 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 за 2 приема.

Таблица 1. Предлагаемая титрация дозы препарата Эналаприла-Астрафар для пациентов с сердечной недостаточностью/бессимптомной дисфункцией левого желудочка

Неделя	Доза, мг/сут
--------	--------------

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 и 4	20 мг/сут за 1 или 2 приема

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

Как до, так и после начала лечения препаратом Эналаприл-Астрафарм следует осуществлять тщательный контроль артериального давления и функции почек (см. раздел «Особенности применения»), так как сообщалось об артериальной гипотензии и (более редко) дальнейшей почечной недостаточности. Пациентам, принимающим диуретики, при возможности следует уменьшить дозу до начала лечения препаратом Эналаприл-Астрафарм. Развитие артериальной гипотензии после начальной дозы Эналаприла-Астрафарм не означает, что артериальная гипотензия будет сохраняться при длительном лечении, и не свидетельствует о необходимости прекращения приема препарата. Следует также контролировать содержание калия в сыворотке крови и функцию почек.

Таблица 2. Дозирование при почечной недостаточности

В общем должен быть увеличен интервал между приемами эналаприла и/или уменьшено дозирование препарата.

<b>Состояние почек</b>	<b>Клиренс креатинина (КК), мл/мин</b>	<b>Начальная доза, мг/сут</b>
Незначительные нарушения	30 < КК < 80 мл/мин	5-10 мг
Умеренные нарушения	10 < КК < 30 мл/мин	2,5 мг
Выраженные нарушения. Обычно такие больные находятся на гемодиализе	КК < 10 мл/мин	2,5 мг в дни диализа*

\*См. раздел «Особенности применения»: Пациенты, находящиеся на гемодиализе.

Эналаприл выделяется путем гемодиализа. Коррекцию дозирования 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 с 6 лет

Опыт применения эналаприла детям с артериальной гипертензией ограничен (см. разделы «Фармакодинамика», «Фармакокинетика», «Особенности применения»).

Детям, которые могут глотать таблетки, дозу следует назначать индивидуально, в соответствии с состоянием пациента, реакцией артериального давления в ответ на лечение и массой тела пациента. Рекомендованная начальная доза составляет 2,5 мг для пациентов с массой тела от 20 до 50 кг и 5 мг – для пациентов с массой тела  $\geq$  50 кг. Эналаприл-Астрафарм принимают 1 раз в сутки.

Дозирование следует корректировать в зависимости от потребности до максимального 20 мг в сутки для пациентов с массой тела от 20 до 50 кг и 40 мг – для пациентов с массой тела  $\geq$  50 кг (см. разделы «Особенности применения» и «Дети»).

Эналаприл-Астрафарм не рекомендован для новорожденных и детей с уровнем гломерулярной фильтрации  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> из-за отсутствия данных.

### **Дети**

Применяют детям с 6 лет.

Эналаприл-Астрафарм не рекомендован новорожденным и детям с уровнем гломерулярной фильтрации  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> из-за отсутствия данных.

### **Передозировка**

Существуют ограниченные данные о передозировке препарата. Основными признаками передозировки, согласно с данными, являются выраженная артериальная гипотензия, которая начинается приблизительно через 6 часов после приема препарата и совпадает с блокадой системы ренин-ангиотензин, и ступор. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторами АПФ, могут включать циркуляторный шок, электролитный дисбаланс, почечную недостаточность, гипервентиляцию легких, тахикардию, ускоренное сердцебиение, брадикардию, головокружение, тревожность и кашель. Уровни эналаприлата в плазме крови, превышающие в 100 и 200 раз максимальные уровни, достигающие 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. Можно рассмотреть необходимость инфузий ангиотензина II и/или внутривенного введения катехоламинов. Если препарат был принят недавно, рекомендуются меры по элиминации эналаприла малеата (такие как искусственная рвота, промывание желудка, прием абсорбентов и натрия сульфата). Эналаприлат может быть удален из системного кровообращения путем гемодиализа (см. раздел «Особенности применения»: пациенты, находящиеся на гемодиализе). При резистентной к терапевтическим средствам брадикардии показана терапия при помощи кардиостимулятора. Следует постоянно контролировать важные показатели жизнедеятельности, концентраций электролитов и уровень креатинина в сыворотке крови.

### **Побочные реакции**

При применении препарата Эналаприла-Астрафарм в большинстве случаев побочные эффекты были незначительными, имели временный характер и не требовали отмены терапии.

*Со стороны системы крови:* анемия (включая апластическую и гемолитическую), нейтропения, снижение гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, угнетение костного мозга, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.

*Со стороны эндокринной системы:* синдром нарушения секреции антидиуретического гормона.

*Метаболические нарушения:* гипогликемия (см. раздел «Особенности применения»).

*Со стороны нервной системы и психики:* головокружение, депрессия, головная боль, спутанность сознания, сонливость, бессонница, нервозность, парестезии, вертиго, расстройства сна, аномальные сновидения.

*Со стороны органов зрения:* затуманивание зрения.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* артериальная гипотензия (включая ортостатическую гипотензию), синкопе, боль за грудиной, нарушение ритма, стенокардия, тахикардия, ортостатическая гипотензия, ускоренное сердцебиение, инфаркт миокарда или инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения давления у пациентов с высоким риском, феномен Рейно.

*Со стороны дыхательной системы:* кашель, одышка, ринорея, боль в горле и охриплость, бронхоспазм/астма, легочные инфильтраты, ринит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

*Со стороны пищеварительного тракта:* тошнота, диарея, абдоминальная боль, изменение вкуса, кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, раздражение желудка, сухость во рту, пептические язвы, стоматит/афтозные язвы, глоссит, ангионевротический отек кишечника.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* печеночная недостаточность; гепатоцеллюлярный или холестатический гепатит; гепатит, включая некроз; холестаза (включая желтуху).

*Со стороны кожи:* высыпания, гиперчувствительность/ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани, повышенное потоотделение, зуд, крапивница, алопеция, множественная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пемфигус, эритродермия.

*Сообщалось о развитии сложного симптомокомплекса, включающего некоторые или все из таких проявлений:* лихорадка, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, положительный тест на антинуклеарные антитела, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз. Как побочные эффекты могут также возникать высыпания, фотосенсибилизация и другие реакции со стороны кожи.

*Со стороны мочевыделительной системы:* нарушения функции почек, почечная недостаточность, протеинурия, олигурия.

*Со стороны репродуктивной системы:* импотенция, гинекомастия.

*Общие нарушения:* астения, повышенная утомляемость, мышечные судороги, приливы, звон в ушах, ощущение дискомфорта, лихорадка.

*Лабораторные показатели:* гиперкалиемия, повышение креатинина в сыворотке крови, повышение мочевины в крови, гипонатриемия, повышение ферментов печени, повышение билирубина в сыворотке крови.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

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

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ООО «АСТРАФАРМ».

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

Украина, 08132, Киевская обл., Киево-Святошинский р-н, г. Вишневое, ул. Киевская, 6.

### **Источник инструкции**

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