

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Энап® раствор для инъекций 1,25 мг/мл

Международное непатентованное наименование: эналаприл / enalapril.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 мл раствора для инъекций (одна ампула) содержит 1,25 мг эналаприлата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: 1 мл раствора для инъекций (одна ампула) содержит 9 мг бензилового спирта (E1519) и 2,5 мг натрия.

Вспомогательные вещества перечислены в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций



Прозрачный, бесцветный раствор для инъекций, практически не содержащий частиц / механических включений.

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

Артериальная гипертензия, в случаях, когда лечение перорально невозможно.

4.2 Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Обычная доза препарата для лечения артериальной гипертензии – 1 ампула (1,25 мг) каждые 6 часов.

При переходе от терапии эналаприлом к терапии эналаприлатом обычная доза - 1 ампула (1,25 мг) каждые 6 часов.

Для пациентов, принимающих диуретики, начальная доза препарата - ½ ампулы (0,625 мг). Если через 1 час после введения терапевтический эффект неудовлетворителен, то такая же доза может быть введена повторно, а лечение продолжено через 6 часов полной дозой (1 ампула каждые 6 часов) (смотрите разделы 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Терапия эналаприлатом, как правило, продолжается 48 часов. Впоследствии лечение следует продолжить эналаприлом. При переходе от парентеральной формы терапии эналаприлатом к пероральной эналаприлом, рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг в день для пациентов, которые получали по 1 ампуле (1,25 мг) эналаприлата каждые 6 часов. При необходимости дозу можно увеличить. Для пациентов, изначально принимавших половинную дозу эналаприлата (0,625 мг), рекомендуемая доза при переходе на пероральную форму составляет 2,5 мг эналаприла в день.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с клиренсом креатинина > 0,5 мл/с (30 мл/мин, креатинин сыворотки до 265 мкмоль/л) назначают начальную дозу – 1 ампула (1,25 мг) каждые 6 часов.

Для пациентов с клиренсом креатинина < 0,5 мл/с (30 мл/мин, креатинин сыворотки > 265 мкмоль/л) начальная доза составляет ½ ампулы (0,625 мг). Если через 1 час после введения терапевтический эффект неудовлетворителен, то такая же доза может быть введена повторно, а по истечении 6 часов лечение может быть продолжено приемом:

полной дозы (1 ампула каждые 6 часов).

Пациенты на гемодиализе

Эналаприлат поддается диализу. Дозирование в те дни, когда диализ не проводится, следует корректировать в зависимости от реакции артериального давления (АД).

Для пациентов, находящихся на гемодиализе, рекомендуемая доза составляет $\frac{1}{2}$ ампулы (0,625 мг) каждые 6 часов.

Лица пожилого возраста

Доза эналаприлата должна соответствовать почечной функции (смотрите раздел 4.4).

Дети

Эналаприлат не рекомендован детям, поскольку сведения о его безопасности и / или эффективности для данной категории пациентов ограничены.

Способ применения

Энап раствор для инъекций вводят медленно, внутривенно, в течение как минимум 5 минут. Можно также назначать в виде разведения в 50 мл 50 мг/мл глюкозы, 9 мг/мл растворе натрия хлорида (физиологический раствор), 50 мг/мл глюкозы в 9 мг/мл растворе натрия хлорида или 50 мг/мл глюкозы в лактате Рингера.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к фармацевтической субстанции, любым вспомогательным веществам, перечисленным в разделе 6.1, или другим ингибиторам АПФ.

Ангioneвротический отек в анамнезе, связанный с предшествующим приемом ингибиторов АПФ.

Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.

Второй и третий триместры беременности (смотрите разделы 4.4 и 4.6).

Одновременное применение Энапа и алискиренсодержащих лекарственных средств противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (смотрите разделы 4.5 и 5.1).

Одновременный прием с комбинацией лекарственных средств сакубитрил / валсартан. Не следует начинать прием Энапа ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрил / валсартана (см. также разделы 4.4 и 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Симптоматическая гипотензия

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

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью, с нормальным или пониженным АД, применение эналаприлата может вызвать дополнительное снижение

давления. Данный эффект ожидаем и, как правило, не является показанием для отмены препарата. Если гипотензия становится симптоматической, то требуется снижение дозы и / или отмена диуретика, и / или эналаприлата. Если терапию диуретиками невозможно прекратить, то рекомендуется начать лечение с половинной дозы (½ ампулы) эналаприлата.

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

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск гипотензии, гиперкалиемии, нарушения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности).

Вследствие двойной блокады РААС комбинированное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (смотрите разделы 4.5 и 5.1).

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

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

Стеноз аортального или митрального клапана сердца / гипертрофическая кардиомиопатия

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

Нарушение функции почек

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

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

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

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии одной функционирующей почки, находящихся на лечении ингибиторами АПФ, существует повышенный риск развития гипотензии и почечной недостаточности. При этом снижение функции почек может проявляться только незначительными изменениями

уровня креатинина в сыворотке крови. У таких пациентов лечение должно начинаться с низких доз и под медицинским наблюдением; во время лечения необходимы тщательное титрование и контроль функции почек.

Трансплантация почки

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

Печеночная недостаточность

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

Нейтропения и агранулоцитоз

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

Гиперчувствительность и ангионевротический отек

Во время лечения ингибиторами АПФ, включая эналаприлат, в редких случаях, на любом этапе лечения может развиваться ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, глотки и / или гортани. В таких случаях препарат следует немедленно отменить. Для того чтобы до выписки пациента из больницы убедиться в том, что все симптомы исчезли, должен быть проведен соответствующий контроль. Даже в тех случаях, когда речь идет только об отеке языка, без дыхательной недостаточности, пациентам может потребоваться длительное наблюдение, так как терапия антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточна. Известны очень редкие случаи летального исхода из-за ангионевротического отека, связанного с отеком гортани и языка; у пациентов с отеком языка, глотки или гортани, особенно имеющих в анамнезе хирургию дыхательных путей, вероятно их обструкция. При ангионевротическом отеке языка, глотки или гортани, который может вызвать обструкцию дыхательных путей, следует безотлагательно начать соответствующее лечение, например, п/к введение раствора адреналина 1 : 1000 (0,3 - 0,5 мл), и предпринять меры по обеспечению свободной проходимости дыхательных путей. Получены сообщения о том, что темнокожие пациенты, получающие ингибиторы АПФ, имеют более высокую частоту случаев развития ангионевротического отека. Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе, несвязанным с лечением ингибиторами АПФ, имеют повышенный риск развития ангионевротического отека во время приема ингибиторов АПФ (смотрите раздел 4.3).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрил / валсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека. Лечение сакубитрил / валсартаном не следует начинать ранее, чем через 36 часов после последней дозы эналаприла. Лечение эналаприлом не следует начинать ранее, чем через 36 часов после последней дозы сакубитрил / 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 вильдаглиптина 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 афереза ЛППП

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

Пациенты, находящиеся на лечении методом гемодиализа

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

Гипогликемия

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

Кашель

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

Хирургические вмешательства и анестезия

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

Гиперкалиемия

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

Факторы риска гиперкалиемии включают почечную недостаточность, ухудшение функции почек, возраст (> 70 лет), сахарный диабет, интеркуррентные заболевания, в частности, обезвоживание, острую сердечную недостаточность, метаболический ацидоз и сопутствующее применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), добавок калия или калийсодержащих заменителей соли, или приём других лекарственных средств, способных приводить к повышению уровня калия в сыворотке крови (например, гепарин, ко-тримоксазол, также известный как триметоприм / сульфаметоксазол и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы рецепторов ангиотензина). Применение добавок калия, калийсодержащих заменителей соли или калийсберегающих диуретиков может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с нарушениями функции почек. Гиперкалиемия может привести к серьезной, иногда фатальной аритмии. Калийсберегающие диуретики и блокаторы 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).

Литий

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

Беременность и кормление грудью

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

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

Этнические особенности

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

Бензиловый спирт

Бензиловый спирт может вызывать аллергические реакции. Его не следует назначать новорожденным (до 4 недель). Введение лекарственных средств, содержащих бензиловый спирт, новорожденным или недоношенным новорожденным связано с синдромом фатальной асфиксии (симптомы включают резкий приступ затрудненного дыхания, гипотонию, брадикардию и сердечно-сосудистый коллапс). Минимальное количество бензинового спирта, при котором возникает интоксикация, неизвестно. По причине кумуляции детям младшего возраста (до 3 лет) не следует принимать лекарственные препараты, содержащие бензиловый спирт, более недели. Лекарственные препараты, содержащие бензиловый спирт, следует применять с

осторожностью во время беременности и кормления грудью, а также у пациентов с нарушениями функции печени или почек. Большие количества бензилового спирта могут накапливаться в организме пациента и вызывать метаболический ацидоз.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, что не оказывает влияния на уровень натрия в плазме крови.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Эналаприлат является метаболитом эналаприла, поэтому во время терапии эналаприлатом могут проявиться те же лекарственные взаимодействия, что и при приеме эналаприла.

Калийсберегающие диуретики, калиевые добавки или заменители калийсодержащих солей

Ингибиторы АПФ уменьшают вызванную диуретиками потерю калия. 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, эплеренон, 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, в таком случае применение лекарственных средств должно быть с осторожностью и с частым мониторингом уровня калия в сыворотке крови. (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.

Диуретики (тиазидные или петлевые диуретики)

Предшествующее лечение высокими дозами диуретиков может привести к гиповолемии и риску развития гипотензии (смотрите раздел 4.4). Гипотензивный эффект может быть снижен путем отмены диуретиков, компенсацией недостатка солей или жидкости в организме, также можно начать терапию с применения половинной дозы (½ ампулы) эналаприлата.

Другие антигипертензивные средства

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

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

Литий

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

Трициклические антидепрессанты / нейролептики / анестетики / наркотические средства

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

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС)

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

Препараты золота

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

Лекарственные средства, повышающие риск развития ангионевротического отека

Одновременное применение ингибиторов АПФ с комбинацией лекарственных средств 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).

Противодиабетические средства

Эпидемиологические исследования предполагают, что одновременное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулин,

противодиабетические препараты для приема внутрь) может приводить к заметному снижению уровня сахара в крови с риском развития гипогликемии. Это явление с наибольшей вероятностью может появиться у пациентов с повреждением почек в течение первых недель комбинированного лечения (смотрите разделы 4.4 и 4.8).

Алкоголь

Алкоголь усиливает гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут уменьшать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики и β -блокаторы

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

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Эпидемиологические данные относительно риска тератогенеза вследствие приема ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности не являются неопровержимыми, однако незначительное повышение риска не может быть исключено. 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 втором и третьем триместрах беременности оказывает фетотоксический эффект (снижение почечной функции, олигогидрамнион, замедленное окостенение черепа) и неонатальный токсический эффект (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (смотрите раздел 5.3).

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

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

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

Кормление грудью

Данные по фармакокинетике свидетельствуют об очень низких концентрациях в грудном молоке (смотрите раздел 5.2).

Несмотря на то, что эти концентрации считаются клинически незначимыми, применение Энапа не рекомендуется при грудном вскармливании недоношенных детей и в первые недели после родов из-за гипотетического риска воздействия на сердечно-сосудистую систему и почки в связи с отсутствием достаточного клинического опыта

применения. В более поздний период применение Энапа кормящими матерями может рассматриваться в случаях, когда лечение необходимо для матери, а ребенок наблюдается для выявления каких-либо побочных эффектов.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8 Нежелательные реакции

Эналаприлат является метаболитом эналаприла. Поэтому во время применения раствора для инъекций Энап могут возникнуть те же побочные эффекты, что и при применении таблеток Энап или других ингибиторов АПФ.

В ходе контролируемых клинических исследований эналаприлата у пациентов с гипертензией наиболее часто отмечалось такое побочное явление как гипотензия (1,8 %). Побочные эффекты, которые наблюдались более чем у 1 % пациентов, также включали головную боль (2,9 %) и тошноту (1,1 %), а в более редких случаях (у 0,5 % - 1 % пациентов) - инфаркт миокарда, повышенную утомляемость, головокружение, лихорадочное состояние, высыпания и констипацию.

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно Всемирной организации здравоохранения:

- 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 (не могут быть оценены по доступным данным).

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

Частота побочных эффектов перечислена по отдельным системам органов.

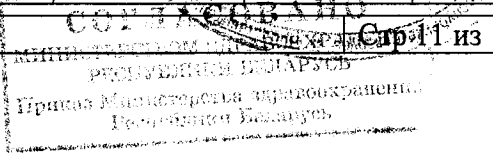
	очень частые	частые	нечастые	редкие	очень редкие	частота не известна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>			анемия (в т.ч. апластическая и гемолитическая)	нейтропения, гипогемоглобинемия, снижение гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, подавление деятельности костного мозга, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания		
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>						синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH)

Нарушения со стороны обмена веществ и питания			гипогликемия (смотрите раздел 4.4)			
Психические расстройства		депрессия	спутанность сознания, бессонница, нервозность	аномальные сновидения, нарушения сна		
Нарушения со стороны нервной системы	головокружение	головная боль, обмороки, изменение вкуса	сонливость, парестезия, вертиго			
Нарушения со стороны органа зрения	нечёткость зрения					
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			тиннитус			
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы		боль в груди, нарушения ритма, стенокардия, тахикардия	учащенное сердцебиение, инфаркт миокарда или церебрально-сосудистые осложнения *, возможно вторичные по отношению к чрезмерной гипотензии у пациентов с высоким риском (смотрите раздел 4.4)			
Сосудистые нарушения		гипотензия (в том числе ортостатическая гипотензия)	приливы жара к лицу и верхней половине тела, ортостатическая гипотензия	Синдром Рейно		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	кашель	диспноэ	ринорея, боль в горле, охриплость голоса, бронхоспазм / астма	инфильтраты легких, ринит, аллергический альвеолит / эозинофильная пневмония		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота	диарея, боль в животе	кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, констипация, анорексия, раздражение	стоматит / афтозное изъязвление, глоссит	кишечный ангионевротический отек	

28.01.2021

№ 2

Стр: 11 из 16



			желудка, сухость во рту, язва желудка и двенадцатиперстной кишки			
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярный либо холестатический гепатит, включая печеночный некроз, холестаз, включая желтуху		
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей **</i>		сыпь, гиперчувствительность / ангионевротический отек: получены сообщения об ангионевротическом отеке лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и / или гортани (смотрите раздел 4.4)	повышенное потоотделение, зуд, крапивница, алопеция	экссудативная многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пемфигус, эритродермия		
<i>Нарушения со стороны скелетных мышц и соединительной ткани</i>			мышечные спазмы			
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			дисфункция почек, почечная недостаточность, протеинурия	олигурия		
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы</i>			импотенция	гинекомастия		
<i>Осложнения общего характера и реакции в месте введения</i>	астения	утомляемость	недомогание, лихорадка			
<i>Изменения лабораторных показателей</i>		гиперкалиемия, гиперкреатинемия	повышение содержания мочевины в сыворотке, гипонатрием	повышение печеночных ферментов, повышение сывороточного		

			ия	билирубина		
--	--	--	----	------------	--	--

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

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

В случае возникновения тяжелых побочных эффектов лечение должно быть прекращено.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

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

4.9 Передозировка

Данные по передозировке у людей ограничены.

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

Иные симптомы: циркуляторный шок, электролитный дисбаланс, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, сильное сердцебиение, брадикардия, головокружение, чувство тревоги и кашель.

Рекомендуемое лечение: внутривенная инфузия физиологического раствора (нормальный солевой раствор). При необходимости также можно проводить лечение инфузией ангиотензина II и / или катехоламинов внутривенно. Если таблетки приняты недавно, то следует принять меры для предотвращения всасывания (например, рвота, промывание желудка, назначение абсорбентов и сульфата натрия). Эналаприлат может быть удален из общего кровотока путем гемодиализа (смотрите раздел 4.4). Гемодиализный клиренс эналаприлата составляет 0,63 мл/с (38 мл/мин) - 1,03 мл/с (62 мл/мин); концентрация эналаприлата в плазме крови после четырехчасового гемодиализа снижается на 45 – 57 %.

При брадикардии, не поддающейся лечению, показано лечение электрокардиостимулятором. Необходимо постоянно (продолжительно) контролировать основные показатели жизнедеятельности, уровень электролитов и концентрацию креатинина в сыворотке.

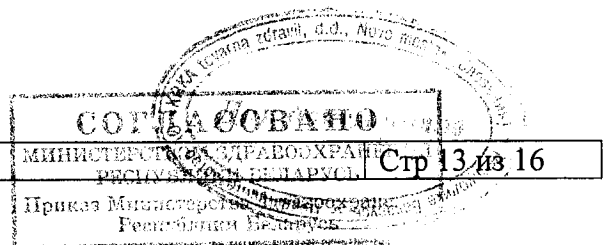
5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

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

Код АТХ: C09AA02.

5.1 Фармакодинамические свойства

Механизм действия



Эналаприлат ингибирует АПФ, катализирующий превращение ангиотензина I в ангиотензин II, что приводит к снижению концентрации последнего, усилению активности ренина в плазме и ослаблению секреции альдостерона.

Фармакодинамические эффекты

Антигипертензивный и гемодинамический эффекты эналаприлата у пациентов с повышенным артериальным давлением являются результатом дилатации резистентных сосудов и ослабления общего периферического сопротивления, что постепенно снижает АД. Частота сердечных сокращений и минутный объем сердца обычно остаются неизменными.

Время наступления терапевтического эффекта после внутривенного введения составляет 5 – 15 мин, максимальный эффект достигается через 1 – 4 ч и сохраняется до 6 ч.

Два крупных рандомизированных контролируемых испытания (ONTARGET (Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) изучили применение 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 2 типа, сопровождавшихся признаками повреждения органов - мишеней.

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

По сравнению с монотерапией эти исследования не показали значимого положительного влияния на функции почек и / или исход сердечно-сосудистых заболеваний и смертность, в то время как наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и / или 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 алискерена к стандартной терапии иАПФ или к блокаторам рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, хронической почечной недостаточностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование было прекращено досрочно из-за повышенного риска неблагоприятных исходов. Инсульт и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний наблюдались чаще в группе пациентов, принимавших алискирен, чем в группе плацебо. Также в группе, принимавшей алискирен, чаще наблюдались нежелательные побочные реакции (гиперкалиемия, гипотензия, почечная дисфункция).

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

Эналаприлат слабо абсорбируется после приема перорально и практически неактивен, поэтому его вводят только внутривенно.

Распределение

После в/в инъекции препарат быстро распределяется практически по всем тканям организма, самые высокие концентрации отмечаются в легких, почках и кровеносных сосудах. Подтверждения того, что терапевтические дозы проникают в мозг,

отсутствуют. Период полувыведения составляет 4 часа. Связь с белками плазмы крови 50 – 60 %.

8688 - 2018

Метаболизм

Эналаприлат не подвергается метаболизму, выводится на 100 % с мочой.

Выведение

Эналаприлат выделяется в основном почками путем комбинации клубочковой фильтрации и трубчатой секреции. Период полувыведения составляет около 35 часов.

Нарушение функции почек

Эффект эналаприла и эналаприлата у пациентов с почечной недостаточностью усиливается. Выведение замедляется; поэтому следует проводить коррекцию дозы в соответствии с функцией почек.

Эналаприлат может быть удален из системы кровообращения с помощью гемодиализа. Клиренс диализа эналаприлата составляет 1,03 мл/с (62 мл/мин).

Период лактации

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

5.3 Данные доклинической безопасности

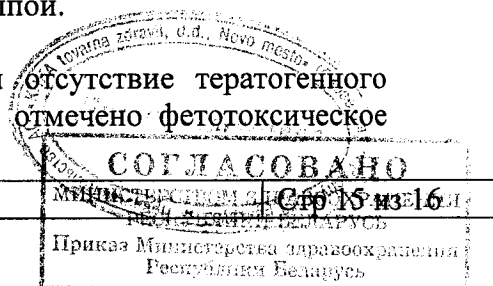
LD 50 для грызунов составила 300 – 600 мг/кг после внутрибрюшинного, > 1 г/кг после подкожного и около 900 мг/кг после внутривенного введения. Эналаприлат не оказал токсического эффекта у мышей после внутрибрюшинного и подкожного введений; LD 50 была > 7 г /кг и > 2 г/кг, соответственно. LD 50 эналаприлата для крыс после внутрибрюшинного и внутривенного введения не была окончательно определена и ориентировочно составила > 600 мг/кг.

Исследования токсичности продемонстрировали низкую токсичность эналаприла малеата даже после повторных введений; тем не менее, введение в течение длительного периода высоких доз препарата может привести к изменениям структуры и функций почек. Даже повторные внутривенные и внутримышечные дозы Энапа (производства KRKA) не оказали системного токсического эффекта; только повреждения в месте введения (кровеносные сосуды, мышцы) были несколько более выражены у животных, получавших эналаприлат, по сравнению с контрольной группой.

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

28.01.2021

№ 2



8688 - 2018

In vivo и *in vitro* тесты продемонстрировали отсутствие мутагенного действия эналаприла малеата и эналаприлата.

Данные о возможном карциногенном эффекте лекарственного средства отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

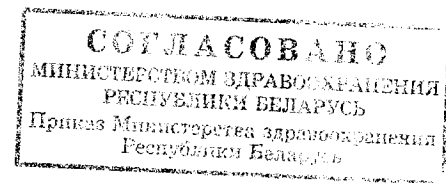
6.1 Перечень вспомогательных веществ

Бензиловый спирт (E1519)

Натрия хлорид

Натрия гидроксид (E524)

Вода для инъекций



6.2 Несовместимость

Эналаприлат для инъекций или инфузий не смешивают с амфотерицином В и фенитоином, так как возможно помутнение смеси или выпадение осадка.

6.3 Срок годности

3 года

Не использовать позже срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание упаковки

5 ампул по 1 мл раствора для инъекций в блистере в коробке с общей характеристикой лекарственного препарата.

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

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.

