

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

## ЕНАЛАПРИЛ-АСТРАФАРМ

(ENALAPRIL-ASTRAPHARM)

### **Склад:**

*діюча речовина:* enalapril;

1 таблетка містить еналаприлу малеату 10 мг, 20 мг;

*допоміжні речовини:*

для таблеток по 10 мг: лактоза, моногідрат; крохмаль картопляний; повідон; магнію стеарат; барвник «Азорубін» (кармоїзин) (Е 122);

для таблеток по 20 мг: лактоза, моногідрат; крохмаль картопляний; повідон; магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*таблетки по 10 мг:* таблетки рожевого кольору із вкрапленнями більш інтенсивного забарвлення, плоскоциліндричної форми зі скошеними краями і рискою;

*таблетки по 20 мг:* таблетки білого кольору плоскоциліндричної форми зі скошеними краями і рискою.

**Фармакотерапевтична група.**

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, монокомпонентні.

Код АТХ C09A A02.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Еналаприл-Астрафарм (еналаприлу малеат) – сіль малеїнової кислоти еналаприлу, похідної двох амінокислот, L-аланіну та L-проліну.

### **Механізм дії**

Ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ)– пептидилова дипептидаза, яка каталізує конверсію ангіотензину I у пресорну субстанцію ангіотензин II.

Після абсорбції еналаприл гідролізується до еналаприлату, який пригнічує АПФ. Пригнічення АПФ спричиняє зниження рівня у плазмі крові ангіотензину II, що призводить до збільшення активності реніну плазми крові (через пригнічення негативного зворотного зв'язку між активністю ангіотензину II і вивільненням реніну) і зменшення секреції альдостерону.

АПФ ідентичний до кінінази II. Таким чином, Еналаприл-Астрафарм також може блокувати розщеплення брадикініну, сильного вазодепресорного пептиду. Однак значення цього явища для терапевтичного ефекту препарату залишається нез'ясованим.

Механізм, завдяки якому еналаприл знижує артеріальний тиск, передусім пов'язують із пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Препарат може виявляти антигіпертензивний ефект навіть у пацієнтів з низькореніною гіпертензією.

Застосування препарату Еналаприл-Астрафарм у разі артеріальної гіпертензії сприяє зниженню артеріального тиску у пацієнтів у горизонтальному і вертикальному положеннях без істотного збільшення частоти серцевого ритму.

Симптоматична постуральна гіпотензія виникає нечасто. У деяких пацієнтів досягнення оптимального зниження артеріального тиску може потребувати кількох тижнів терапії. Раптова відміна препарату Еналаприл-Астрафарм не асоціювалася зі швидким підвищенням артеріального тиску.

Ефективне пригнічення активності АПФ зазвичай досягається через 2-4 години після перорального прийому разової дози еналаприлу. Початок антигіпертензивної активності зазвичай спостерігається через 1 годину, а пікове зниження артеріального тиску досягається через 4-6 годин після прийому препарату. Тривалість ефекту залежить від дози. Але у разі застосування у рекомендованих дозах антигіпертензивний та гемодинамічний ефекти зберігалися щонайменше протягом 24 годин.

У процесі досліджень у пацієнтів з есенціальною гіпертензією зниження артеріального тиску зазвичай супроводжується зменшенням периферичного опору артерій зі збільшенням серцевого викиду і незначним прискоренням серцевого ритму або без такого. Після застосування еналаприлу зазвичай збільшується нирковий кровотік; швидкість гломерулярної фільтрації зазвичай не змінюється. Ознак затримки натрію або води не виявлено. Однак у пацієнтів з низькими вихідними рівнями гломерулярної фільтрації ці рівні зазвичай підвищувалися.

Під час клінічних досліджень у пацієнтів з хворобою нирок, у тому числі хворих на цукровий діабет, після застосування еналаприлу спостерігали зменшення альбумінурії, екскреції із сечею IgG і загального протеїну сечі.

При сумісному прийомі з тіазидними діуретиками гіпотензивні ефекти препарату Еналаприл-Астрафарм щонайменше адитивні. Препарат може знизити або попередити розвиток тіазид-

індукованої гіпокаліємії.

У пацієнтів із серцевою недостатністю, які приймають серцеві глікозиди та діуретики, прийом перорального або ін'єкційного препарату Еналаприл-Астрафарм асоціювався зі зниженням периферичного опору та тиску крові. Серцевий викид збільшувався, а частота серцевих скорочень (зазвичай збільшена у пацієнтів із серцевою недостатністю) зменшувалася. Також знижувався тиск у кінцевих легневих капілярах. Покращувалася переносимість фізичного навантаження та зменшувалася тяжкість серцевої недостатності, оцінені за критеріями NYHA (New York Heart Association). Ці ефекти зберігалися протягом тривалого лікування.

У пацієнтів з легкою та помірною серцевою недостатністю еналаприл сповільнював прогресування дилатації/збільшення міокарда та серцевої недостатності, про що свідчили знижений кінцевий діастолічний та систолічний об'єм лівого шлуночка та покращена фракція викиду.

### *Клінічна фармакологія у дітей*

Досвід застосування еналаприлу дітям віком від 6 років з артеріальною гіпертензією обмежений. У процесі досліджень за участю дітей з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років з масою тіла  $\geq 20$  кг і швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ)  $> 30$  м<sup>2</sup> мл/хв/1,73м<sup>2</sup> пацієнти, які важили  $< 50$  кг, отримували 0,625, 2,5 або 20 мг еналаприлу на добу, і пацієнти, які важили  $\geq 50$  кг, отримували 1,25, 5 або 40 мг еналаприлу на добу. Прийом еналаприлу 1 раз на добу зменшував нижнє значення артеріального тиску залежно від дози.

### *Фармакокінетика.*

#### *Абсорбція*

Після перорального прийому еналаприл швидко всмоктується, максимальна концентрація еналаприлу в сироватці крові ( $C_{\max}$ ) досягається протягом 1 години після прийому внутрішньо. Ступінь всмоктування еналаприлу при прийомі таблеток внутрішньо становить приблизно 60 %. Наявність їжі у травному тракті не впливає на всмоктування перорального еналаприлу. Після всмоктування прийнятий внутрішньо еналаприл швидко та екстенсивно гідролізується до еналаприлату, потужного інгібітора АПФ.  $C_{\max}$  еналаприлату спостерігається приблизно через 4 години після прийому дози еналаприлу перорально.

Ефективний період напіввиведення еналаприлату після багаторазового перорального застосування становить 11 годин.

#### *Розподіл*

У межах усього діапазону терапевтичних концентрацій не більше 60 % еналаприлату зв'язується з білками сироватки крові.

#### *Біотрансформація*

За винятком перетворення на еналаприлат більше не існує жодного доказу значного метаболізму еналаприлу.

## *Виведення*

Еналаприлат виводиться головним чином нирками. Головними компонентами в сечі є еналаприлат, що становить приблизно 40 % дози, та незмінений еналаприл (приблизно 20 %).

## *Порушення функції нирок*

У пацієнтів з нирковою недостатністю збільшується експозиція до еналаприлу та еналаприлату. У пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 40-60 мл/хв) площа під кривою «концентрація-час» (AUC) еналаприлату в стабільному стані була приблизно у 2 рази більшою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок, після введення 5 мг 1 раз на добу. При тяжкій формі ниркової недостатності (кліренс креатиніну  $\leq 30$  мл/хв) AUC збільшувалася приблизно у 8 разів. При цьому рівні ниркової недостатності ефективний період напіввиведення еналаприлату подовжується, а час до досягнення стабільного стану збільшується (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Еналаприлат можна вивести із загального кровообігу за допомогою гемодіалізу. Кліренс еналаприлату при діалізі становить 62 мл/хв.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

- Лікування артеріальної гіпертензії.
- Лікування клінічно вираженої серцевої недостатності.
- Профілактика клінічно вираженої серцевої недостатності у пацієнтів із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду  $\leq 35$  %).

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до еналаприлу, до будь-якої допоміжної речовини або до будь-якого іншого інгібітора АПФ.

Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного із застосуванням інгібіторів АПФ.

Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.

Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Не слід застосовувати Еналаприл-Астрафарм із препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам із цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

Еналаприл не слід застосовувати в комбінації з інгібіторами неприлізину (наприклад із сакубітрілом). Не слід застосовувати еналаприл протягом 36 годин після переходу з/на прийом

сакубітрилу/валсартану, препарату, що містить інгібітор неприлізину (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### **Гіпотензивна терапія**

Супутній прийом гіпотензивних лікарських засобів може посилити гіпотензивний ефект еналаприлу. Супутній прийом із нітрогліцерином, іншими нітратами або іншими вазодилататорами може додатково знизити артеріальний тиск.

#### **Калійзберігаючі діуретики або добавки з калієм**

Інгібітори АПФ посилюють спричинену діуретиками втрату калію. Застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, тріамтерену або амілориду), харчових добавок, сольових замінників, що містять калій, або інших препаратів, які можуть підвищити рівень калію в сироватці крові (наприклад препаратів, до складу яких входить триметоприм), особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок, можуть призводити до значного підвищення рівня калію у сироватці крові.

#### ***Діуретики (тіазидні або петльові)***

Попереднє лікування діуретиками у великих дозах може призвести до зниження об'єму циркулюючої крові та підвищення ризику артеріальної гіпотензії на початку терапії еналаприлом (див. розділ «Особливості застосування»). Гіпотензивні ефекти можна зменшити шляхом припинення прийому діуретика, збільшення об'єму споживання солі чи застосування низької дози еналаприлу на початку терапії.

#### ***Протидіабетичні препарати***

Повідомлялося, що сумісне застосування інгібіторів АПФ та протидіабетичних препаратів (інсуліну, пероральних гіпоглікемічних засобів) може спричинити зниження рівня глюкози в крові з ризиком розвитку гіпоглікемії. Цей феномен найбільш вірогідний протягом перших тижнів сумісного прийому та у разі наявності у пацієнта ниркової недостатності (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

#### ***Літії***

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ і літію повідомлялося про оборотне підвищення рівня літію в сироватці крові та токсичність. Супутній прийом інгібіторів АПФ та тіазидних діуретиків може додатково збільшити рівень літію в сироватці крові та підвищити ризик інтоксикації літієм. Не рекомендується прийом еналаприлу з літієм, але якщо така комбінація необхідна для пацієнта, слід здійснити ретельний моніторинг рівня літію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

#### ***Трициклічні антидепресанти/нейролептики/анестетики/снодійні***

Супутній прийом певних анестетиків, трициклічних антидепресантів та нейролептиків з інгібіторами АПФ може призвести до додаткового зниження артеріального тиску (див. розділ

«Особливості застосування»).

### Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2

НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, можуть знижувати ефект діуретиків та інших антигіпертензивних препаратів. Тому гіпотензивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ може бути ослаблений НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2.

Одночасний прийом НПЗЗ, включаючи інгібітори ЦОГ-2, та антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ спричиняє адитивний ефект на підвищення калію сироватки крові та може призвести до порушення функції нирок. Зазвичай ці явища оборотні.

Зрідка можлива гостра ниркова недостатність, особливо у деяких пацієнтів із порушеннями функції нирок (наприклад, у пацієнтів літнього віку або у пацієнтів зі зниженим об'ємом циркулюючої крові, включаючи тих, хто приймає діуретики). Тому таку комбінацію слід вводити з обережністю пацієнтам із порушеннями функції нирок. Пацієнти повинні споживати достатню кількість рідини та знаходитися під ретельним контролем функції нирок на початку супутньої терапії та періодично протягом такого лікування.

### Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Подвійна блокада (наприклад, при додаванні інгібітору АПФ до антагоніста рецептора ангіотензину II) повинна обмежуватися тільки окремими випадками з ретельним контролем артеріального тиску, функції нирок і рівнів електролітів. Під час декількох досліджень повідомлялося, що у пацієнтів зі встановленим атеросклеротичним ураженням судин, серцевою недостатністю або діабетом з кінцевим ураженням органів подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи пов'язана з вищою частотою артеріальної гіпотензії, непритомних станів, гіперкаліємії і погіршення функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно із такою при застосуванні одного препарату, діючого на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

Не слід застосовувати Еналаприл-Астрафарм з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок ( $\text{ШКФ} < 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ ) (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

### Препарати золота

Зрідка повідомлялося про нітритоїдні реакції (симптоми, що включають набряк обличчя, нудоту, блювання та артеріальну гіпотензію) у пацієнтів, які лікувалися ін'єкційними препаратами золота (натрію ауротіомалат) та сумісно інгібітором АПФ, у тому числі еналаприлом.

### Інгібітори mTOR

Супутній прийом з інгібіторами mTOR (такими як темсиролімус, сиролімус, еверолімус) може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

### Інгібітори неприлізину

Одночасне застосування з інгібіторами неприлізину (наприклад із сакубітрілом) може

підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Симпатоміметики

Симпатоміметики можуть зменшувати антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ.

### Алкоголь

Алкоголь посилює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

### Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики та $\beta$ -блокатори

Еналаприл можна безпечно застосовувати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітиками та  $\beta$ -блокаторами.

### Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину

Повідомлялося, що у пацієнтів з підтвердженою атеросклеротичною хворобою, серцевою недостатністю або з цукровим діабетом з ураженням кінцевого органа супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину асоціюється з вищою частотою появи артеріальної гіпотензії, синкопе, гіперкаліємії та погіршення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно з такою при застосуванні тільки препарату РААС. Подвійна блокада (наприклад, комбінуванням інгібітора АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II) повинна обмежуватись індивідуально визначеними випадками та супроводжуватися ретельним моніторингом функції нирок, рівня калію та артеріального тиску.

## **Особливості застосування.**

### **Симптоматична гіпотензія**

Симптоматична гіпотензія рідко спостерігалась у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримують Еналаприл-Астрафарм, симптоматична гіпотензія розвивається частіше при гіповолемії, яка виникає, наприклад, внаслідок терапії діуретиками, обмеження вживання солі, у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, а також у хворих з діареєю або блюванням (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції»). Симптоматичну гіпотензію спостерігали й у пацієнтів із серцевою недостатністю, яка супроводжувалася або не супроводжувалася нирковою недостатністю. Симптоматична гіпотензія розвивалася частіше у пацієнтів з більш тяжкими формами серцевої недостатності, яким застосовували вищі дози петльових діуретиків, з гіпонатріємією або порушеннями функції нирок. Таким пацієнтам застосування препарату слід починати під наглядом лікаря. При зміні дози Еналаприлу-Астрафарм та/або діуретика нагляд повинен бути особливо ретельним. Аналогічним чином слід вести спостереження за пацієнтами з ішемічною хворобою серця, а також із захворюваннями судин мозку, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

При розвитку артеріальної гіпотензії хворому слід надати горизонтального положення та, якщо необхідно, ввести внутрішньовенно фізіологічний розчин. Транзиторна артеріальна гіпотензія при прийомі препарату Еналаприл-Астрафарм не є протипоказанням для подальшого прийому, який можна продовжувати зазвичай без ускладнень після нормалізації артеріального тиску

шляхом відновлення об'єму рідини.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю з нормальним або зниженим тиском препарат може додатково зменшити рівень артеріального тиску. Така реакція на прийом препарату очікувана та зазвичай не є підставою для припинення лікування. У разі, коли артеріальна гіпотензія стає резистентною до лікування, слід знизити дозу та/або припинити застосування діуретика та/або препарату Еналаприл-Астрафарм.

## **Аортальний або мітральний стеноз/гіпертрофічна кардіоміопатія**

Як і всі вазодилататори, інгібітори АПФ слід призначати з обережністю пацієнтам з обструкцією вихідного отвору лівого шлуночка та обструкцією шляху відтоку; їхнього прийому слід уникати у разі кардіогенного шоку та гемодинамічно значної обструкції.

## **Порушення функції нирок**

Пацієнтам із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) початкову дозу еналаприлу слід підбирати згідно з кліренсом креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування та дози») та надалі – з відповіддю на лікування. Для таких пацієнтів стандартною медичною практикою є регулярний контроль вмісту калію та рівня креатиніну.

Про порушення функції нирок повідомлялось у зв'язку з прийомом еналаприлу, що головним чином спостерігалось у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або із захворюваннями нирок, включаючи стеноз артерій нирок. При своєчасному виявленні та відповідному лікуванні ниркова недостатність, пов'язана з терапією еналаприлом, зазвичай носить оборотний характер.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією, у яких не було виявлено захворювання нирок до початку лікування, еналаприл сумісно з діуретиками спричиняв зазвичай незначне та скороминуче підвищення вмісту сечовини у крові та креатиніну у сироватці крові. У таких випадках може бути необхідним зменшення дози та/або відміна діуретика. Ця ситуація підвищує ймовірність наявного стенозу артерій нирок (див. розділ «Особливості застосування»: Реноваскулярна гіпертензія).

### Реноваскулярна гіпертензія

Існує підвищений ризик артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності, коли пацієнти з двобічним стенозом артерій нирок або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки лікуються інгібіторами АПФ. Втрата функції нирок можлива вже при мінімальних змінах рівня креатиніну в сироватці крові. Таким пацієнтам лікування слід розпочинати малими дозами під ретельним наглядом лікаря з обережним титруванням та моніторингом функції нирок.

### Трансплантація нирки

Немає досвіду щодо прийому препарату Еналаприл-Астрафарм пацієнтами, які недавно перенесли операцію з трансплантації нирки. Тому таким пацієнтам не рекомендовано застосування цього препарату.

### Печінкова недостатність

Рідко інгібітори АПФ асоціювались із синдромом, що розпочинається з холестатичної жовтяниці або гепатиту та прогресує до миттєвого некрозу печінки та (іноді) до летального наслідку. Механізм цього синдрому залишається нез'ясованим. Пацієнти, які приймають



інгібітори АПФ і у яких розвивається жовтяниця або помітне підвищення ферментів печінки, повинні припинити прийом інгібітора АПФ та знаходитися під відповідним медичним спостереженням.

### Нейтропенія/агранулоцитоз

У пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, повідомлялося про появу нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок та за відсутності інших ускладнюючих факторів нейтропенія виникала рідко. Еналаприл слід призначати дуже обережно пацієнтам із колагенозом судин, які проходять імуносупресивну терапію, лікування алопуринолом або прокаїнамідом, або при комбінації цих ускладнюючих факторів, особливо якщо вже існує порушення функції нирок. У деяких із цих пацієнтів розвивалися серйозні інфекції, які іноді не відповідали на інтенсивну терапію антибіотиками. При призначенні еналаприлу таким пацієнтам рекомендується періодичний моніторинг кількості лейкоцитів, а пацієнти повинні повідомляти про будь-який прояв інфекції.

### **Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк**

При застосуванні інгібіторів АПФ, у т. ч. Еналаприлу-Астрафарм, були описані поодинокі випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані, що виникав у різні періоди лікування. У цих випадках слід негайно припинити застосування препарату і встановити постійне спостереження за пацієнтом, щоб упевнитись у повному зникненні симптомів. Лише після цього спостереження можна припинити. Навіть тоді, коли відбувається набряк тільки язика без порушення дихання, пацієнти можуть потребувати подовженого спостереження, оскільки лікування антигістамінними препаратами та кортикостероїдами може бути недостатнім.

Дуже рідко повідомлялося про летальний наслідок через ангіоневротичний набряк гортані або набряк язика. У разі коли набряк локалізується в ділянці язика, голосової щілини або гортані, особливо у пацієнтів з хірургічними втручаннями на дихальних шляхах в анамнезі, може розвинути обструкція дихальних шляхів. Коли набряк поширюється на язик, глотку або гортань, що може спричинити обструкцію дихальних шляхів, слід негайно розпочати відповідну терапію, яка може включати підшкірне введення розчину адреналіну 1:1000 (0,3-0,5 мл) та/або заходи для забезпечення прохідності дихальних шляхів.

У пацієнтів негроїдної раси, які застосовували інгібітори АПФ, частіше виникав ангіоневротичний набряк порівняно з пацієнтами інших рас.

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, який не пов'язують із застосуванням інгібіторів АПФ, можуть мати підвищений ризик його виникнення і при лікуванні інгібітором АПФ (див. також розділ «Протипоказання»).

Сумісний прийом інгібіторів АПФ з інгібіторами mTOR (такими як темсиролімус, сиролімус, еверолімус) може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та інгібіторів неприлізину може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Анафілактоїдні реакції під час проведення гіпосенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилик

Зрідка у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ під час проведення гіпосенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилих, розвивались анафілактоїдні реакції, що могли бути загрозовими для життя пацієнтів. Подібних реакцій можна уникнути, якщо до початку гіпосенсибілізації тимчасово припинити прийом інгібітора АПФ.

#### Анафілактоїдні реакції протягом аферезу ліпопротеїдів низької щільності

Рідко у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ протягом аферезу ліпопротеїдів низької щільності з декстрану сульфатом, виникали анафілактоїдні реакції, що становили загрозу життю. Таких реакцій можна уникнути шляхом тимчасового припинення прийому інгібіторів АПФ перед кожним аферезом.

### **Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі**

У пацієнтів, які перебувають на діалізі із використанням мембран високої пропускної здатності (наприклад AN 69®) і застосовують одночасно інгібітор АПФ, іноді розвивалися анафілактоїдні реакції. Тому для таких пацієнтів рекомендується розглянути питання про застосування діалізних мембран іншого типу або гіпотензивного засобу іншої групи.

### **Гіпоглікемія**

**Пацієнтам із цукровим діабетом, які приймають пероральні антидіабетичні препарати або інсулін та починають терапію інгібітором АПФ, слід рекомендувати ретельно перевіряти рівень цукру в крові, особливо протягом перших декількох місяців супутнього застосування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).**

### **Кашель**

Повідомлялося про виникнення кашлю при лікуванні інгібіторами АПФ. Зазвичай кашель носить непродуктивний стійкий характер і припиняється після відміни препарату. Кашель унаслідок лікування інгібітором АПФ необхідно враховувати при диференційній діагностиці кашлю.

### **Проведення хірургічних операцій/анестезія**

Під час великих хірургічних операцій або при анестезії із застосуванням препаратів, які спричиняють артеріальну гіпотензію, еналаприл блокує утворення ангіотензину II вторинно до компенсаторного звільнення реніну. Якщо при цьому розвивається артеріальна гіпотензія, яку можна пояснити цими механізмами взаємодії, вона коригується шляхом збільшення об'єму рідини.

#### Гіперкаліємія

Протягом лікування інгібіторами АПФ, включаючи еналаприл, у деяких пацієнтів спостерігалось підвищення рівня калію в крові. Ризик виникнення гіперкаліємії підвищений у пацієнтів з нирковою недостатністю, з погіршеною функцією нирок, віком від 70 років, із цукровим діабетом, транзиторними станами, зокрема зневодненням, гострою серцевою декомпенсацією, метаболічним ацидозом та супутнім прийомом калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактону, еплеренону, тріамтерену або амілориду), при використанні

харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, а також у пацієнтів, які приймають інші препарати, що можуть спричинити підвищення калію в крові (таких як гепарин, препарати, до складу яких входить триметоприм).

Зокрема, прийом калійзберігаючих діуретиків, харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, пацієнтами з порушеннями функції нирок може призвести до значного підвищення рівня калію в крові. Гіперкаліємія може спричинити серйозні, інколи летальні, аритмії. Якщо супутній прийом еналаприлу та будь-якого з вищезгаданих препаратів вважається необхідним, їх слід застосовувати з обережністю, регулярно контролюючи вміст калію в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Лімії

Зазвичай комбінація літію та еналаприлу не рекомендована (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину

Комбінування інгібітора АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II слід обмежити індивідуально визначеними випадками, які супроводжуються ретельним моніторингом функції нирок, рівня калію та артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Лактоза

Еналаприл-Астрафарм містить лактозу, тому пацієнти з рідкісними спадковими порушеннями непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні приймати цей препарат. Еналаприл-Астрафарм містить менше ніж 200 мг лактози у таблетці.

-

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

### *Вагітність*

Препарат протипоказано застосовувати вагітним жінками або жінкам, які планують завагітніти (див. розділ «Протипоказання»). Якщо під час лікування цим препаратом підтверджується вагітність, його застосування слід негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенності внаслідок прийому інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності непереконливі, однак невелике підвищення ризику не можна виключити. Крім випадків, коли продовження прийому препарату вважається необхідним, пацієнток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативну антигіпертензивну терапію зі встановленим профілем безпеки для прийому у період вагітності. При виявленні вагітності прийом інгібіторів АПФ потрібно негайно припинити та, якщо необхідно, розпочати альтернативне лікування.

Інгібітори АПФ при застосуванні у II та III триместрах вагітності можуть спричиняти фетотоксичність (зниження функції нирок, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) або неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо прийом інгібіторів АПФ відбувався протягом II триместру вагітності, рекомендовано ультразвукове обстеження нирок та черепа.

За новонародженими, матері яких приймали інгібітори АПФ, потрібно ретельно спостерігати з метою виявлення у них артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

#### **Період годування груддю**

Обмежені дані свідчать про дуже низькі концентрації еналаприлу у грудному молоці (див. розділ «Фармакокінетика»). Хоча такі концентрації і вважаються клінічно незначущими, застосування препарату Еналаприл-Астрафарм не рекомендується у період годування груддю недоношених та немовлят у перші кілька тижнів після народження, оскільки існує гіпотетичний ризик ефектів з боку серцево-судинної системи та нирок, а також через недостатній досвід у цьому питанні. У випадку старших немовлят застосування препарату Еналаприл-Астрафарм у період годування груддю може розглядатись, якщо лікування необхідне для матері, а за дитиною будуть спостерігати щодо появи будь-яких побічних ефектів.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід взяти до уваги можливий розвиток запаморочення або підвищеної втомлюваності.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Вживання їжі не впливає на всмоктування таблеток Еналаприл-Астрафарм. Оскільки таблетка не ділиться, у разі призначення препарату у дозі менше 5 мг застосовують препарати еналаприлу з можливістю такого дозування.

Дозування потрібно добирати індивідуально відповідно до стану кожного пацієнта (див. розділ «Особливості застосування») та реакції артеріального тиску у відповідь.

## **Артеріальна гіпертензія**

Доза препарату становить від початкової 5 мг до максимальної 20 мг залежно від ступеня артеріальної гіпертензії та стану пацієнта (див. нижче). Еналаприл-Астрафарм приймають 1 раз на добу. При артеріальній гіпертензії легкого ступеня рекомендована початкова доза становить 5-10 мг.

У пацієнтів із дуже активованою РААС (наприклад із реноваскулярною гіпертензією, порушенням сольового та/або рідинного балансу, декомпенсацією серцевої функції або тяжкою артеріальною гіпертензією) можливе надмірне зниження артеріального тиску після прийому початкової дози. Таким пацієнтам рекомендується початкова доза 5 мг або нижче, а початок лікування повинен проходити під наглядом лікаря.

Попереднє лікування високими дозами діуретиків може призвести до дефіциту рідини та

ризикі виникнення артеріальної гіпотензії на початку терапії еналаприлом. Для таких пацієнтів рекомендується початкова доза 5 мг або нижче. При можливості лікування діуретиками слід припинити за 2-3 дні до початку лікування препаратом Еналаприл-Астрафарм. Слід перевіряти функцію нирок та рівень калію в сироватці крові.

Звичайна підтримуюча доза – 20 мг 1 раз на добу. Максимальна підтримуюча доза – 40 мг на добу.

### **Серцева недостатність/безсимптомна дисфункція лівого шлуночка**

Для лікування клінічно вираженої серцевої недостатності Еналаприл-Астрафарм слід застосовувати разом із діуретиками та, за необхідності, із препаратами наперстянки або β-блокаторами. Початкова доза препарату для пацієнтів із клінічно вираженою серцевою недостатністю або безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка становить 2,5 мг, при цьому застосування препарату необхідно проводити під ретельним медичним контролем для того, щоб встановити первинний вплив препарату на артеріальний тиск. У разі відсутності ефекту або після відповідної корекції симптоматичної гіпотензії, що виникла на початку лікування серцевої недостатності препаратом Еналаприл-Астрафарм, дозу слід поступово підвищувати до звичайної підтримуючої дози 20 мг, яку призначають одноразово або розподіляють на 2 прийоми залежно від того, що краще переносить пацієнт. Добір дози рекомендовано здійснювати впродовж 2-4 тижнів. Подібний терапевтичний режим ефективно зменшує показники летальності пацієнтів із клінічно вираженою серцевою недостатністю. Максимальна доза становить 40 мг на добу за 2 прийоми.

Таблиця 1

Пропонована титрація дози препарату Еналаприл-Астрафарм для пацієнтів із серцевою недостатністю/безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка

| Тиждень        | Доза, мг/добу                                                                    |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Тиждень 1      | з 1 по 3 день: 2,5 мг/добу* за 1 прийом<br>з 4 по 7 день: 5 мг/добу за 2 прийоми |
| Тиждень 2      | 10 мг/добу за 1 або 2 прийоми                                                    |
| Тиждень 3 та 4 | 20 мг/добу за 1 або 2 прийоми                                                    |

\* З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам з порушенням функції нирок або тим, хто приймає діуретики (див. розділ «Особливості застосування»).

Як до, так і після початку лікування препаратом Еналаприл-Астрафарм слід здійснювати ретельний контроль артеріального тиску і функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»), оскільки повідомлялося про артеріальну гіпотензію та (більш рідко) подальшу ниркову недостатність. Пацієнтам, які приймають діуретики, у разі можливості слід зменшити дозу до початку лікування препаратом Еналаприл-Астрафарм. Розвиток артеріальної гіпотензії після початкової дози Еналаприлу-Астрафарм не означає, що артеріальна гіпотензія буде зберігатися при тривалому лікуванні, та не свідчить про необхідність припинення прийому препарату. Слід також контролювати вміст калію у сироватці крові та функцію нирок.

Таблиця 2

#### Дозування при нирковій недостатності

Загалом повинен бути збільшений інтервал між прийомами еналаприлу і/або зменшене дозування препарату.

| Стан нирок                                                         | Кліренс креатиніну (КК), мл/хв | Початкова доза, мг/добу |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| Незначні порушення                                                 | $30 < \text{КК} < 80$ мл/хв    | 5-10 мг                 |
| Помірні порушення                                                  | $10 < \text{КК} \leq 30$ мл/хв | 2,5 мг                  |
| Виражені порушення. Зазвичай такі хворі знаходяться на гемодіалізі | $\text{КК} \leq 10$ мл/хв      | 2,5 мг у дні діалізу*   |

\*Див. розділ «Особливості застосування»: Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі.

Еналаприл видаляється шляхом гемодіалізу. Корекцію дозування у дні, коли гемодіаліз не проводиться, необхідно здійснювати залежно від рівня артеріального тиску.

#### Пацієнти літнього віку

Дозу слід коригувати залежно від функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Діти з артеріальною гіпертензією віком від 6 років

Досвід застосування еналаприлу дітям з артеріальною гіпертензією обмежений (див. розділи «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика», «Особливості застосування»).

Дітям, які можуть ковтати таблетки, дозу слід призначати індивідуально, відповідно до стану пацієнта, реакції артеріального тиску у відповідь на лікування та маси тіла пацієнта.

Рекомендована початкова доза становить 2,5 мг для пацієнтів з масою тіла від 20 до 50 кг та 5 мг – для пацієнтів із масою тіла  $\geq 50$  кг. Еналаприл-Астрафарм приймають 1 раз на добу.

Дозування слід коригувати залежно від потреби до максимального 20 мг на добу для пацієнтів з масою тіла від 20 до 50 кг та 40 мг – для пацієнтів з масою тіла  $\geq 50$  кг (див. розділи «Особливості застосування», «Діти»).

Еналаприл-Астрафарм не рекомендований для новонароджених та дітей із рівнем гломерулярної фільтрації  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> через відсутність даних.

#### Діти.

Застосовують дітям віком від 6 років.

Еналаприл-Астрафарм не рекомендований новонародженим і дітям з рівнем гломерулярної фільтрації  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> через відсутність даних.

#### **Передозування.**

Існують обмежені дані щодо передозування препарату. Основними ознаками передозування,

згідно з наявними даними, є виражена артеріальна гіпотензія, яка починається приблизно через 6 годин після прийому препарату і збігається з блокадою системи ренін-ангіотензин, і ступор. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторами АПФ, можуть включати циркуляторний шок, електролітний дисбаланс, ниркову недостатність, гіпервентиляцію легенів, тахікардію, прискорене серцебиття, брадикардію, запаморочення, тривожність та кашель. Рівні еналаприлату в плазмі крові, які перевищують у 100 і 200 разів максимальні рівні, що досягаються при прийомі терапевтичних доз, за повідомленнями, реєструвалися після прийому відповідно 300 мг і 440 мг еналаприлу.

Для лікування передозування рекомендуються внутрішньовенні інфузії ізотонічного розчину. При появі артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти в горизонтальне положення. Можна розглянути необхідність інфузій ангіотензину II та/або внутрішньовенного введення катехоламінів. Якщо препарат був прийнятий нещодавно, рекомендуються заходи з елімінації еналаприлату малеату (такі як штучне блювання, промивання шлунка, прийом абсорбентів та натрію сульфату). Еналаприлат може бути видалений із системного кровообігу шляхом гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»: *пацієнти, які перебувають на гемодіалізі*). При брадикардії, резистентній до терапевтичних засобів, показана терапія за допомогою кардіостимулятора. Слід постійно контролювати важливі показники життєдіяльності, концентрацій електролітів та рівень креатиніну в сироватці крові.

### ***Побічні реакції.***

При застосуванні препарату Еналаприл-Астрафарм у більшості випадків побічні ефекти були незначними, мали тимчасовий характер і не вимагали відміни терапії.

*З боку системи крові:* анемія (включаючи апластичну та гемолітичну), нейтропенія, зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення кісткового мозку, панцитопенія, лімфаденопатія, аутоімунні захворювання.

*З боку ендокринної системи:* синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.

*Метаболічні порушення:* гіпоглікемія (див. розділ «Особливості застосування»).

**З боку нервової системи і психіки: запаморочення, депресія, головний біль, сплутаність свідомості, сонливість, безсоння, нервозність, парестезія, вертиго, розлади сну, аномальні сновидіння.**

*З боку органів зору:* затуманення зору.

*З боку серцево-судинної системи:* артеріальна гіпотензія (включаючи ортостатичну гіпотензію), синкопе, біль за грудниною, порушення ритму, стенокардія, тахікардія, ортостатична гіпотензія, прискорене серцебиття, інфаркт міокарда або інсульт, можливо, внаслідок надмірного зниження тиску у пацієнтів з високим ризиком, феномен Рейно.

*З боку дихальної системи:* кашель, задишка, ринорея, біль у горлі та захриплість, бронхоспазм/астма, легеневі інфільтрати, риніт, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.

**З боку травного тракту: нудота, діарея, абдомінальний біль, зміна смаку,**

**кишкова непрохідність, панкреатит, блювання, диспепсія, запор, анорексія, подразнення шлунка, сухість у роті, пептичні виразки, стоматит/афтозні виразки, глосит, ангіоневротичний набряк кишечника.**

*З боку гепатобіліарної системи:* печінкова недостатність; гепатоцелюлярний або холестатичний гепатит; гепатит, включаючи некроз; холестаз (включаючи жовтяницю).

*З боку шкіри:* висипання, гіперчутливість/ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані, підвищене потовиділення, свербіж, кропив'янка, алопеція, множинна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, ексфоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, пемфігус, еритродермія.

Повідомлялося про розвиток складного симптомокомплексу, який включав деякі або всі з таких проявів: гарячка, серозит, васкуліт, міалгія/міозит, артралгія/артрит, позитивний тест на антинуклеарні антитіла, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілія і лейкоцитоз. Як побічні ефекти можуть також виникати висипання, фотосенсибілізація та інші реакції з боку шкіри.

*З боку сечовидільної системи:* порушення функції нирок, ниркова недостатність, протеїнурія, олігурія.

*З боку репродуктивної системи:* імпотенція, гінекомастія.

*Загальні порушення:* астенія, підвищена втомлюваність, м'язові судоми, припливи, дзвін у вухах, відчуття дискомфорту, гарячка.

**Лабораторні показники: гіперкаліємія, підвищення креатиніну в сироватці крові, підвищення сечовини у крові, гіпонатріємія, підвищення ферментів печінки, підвищення білірубіну в сироватці крові.**

**Термін придатності.** 3 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 2, 6, 9 або по 10 блістерів у коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**



ТОВ «АСТРАФАРМ».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 08132, Київська обл., Києво-Святошинський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного средства**

## **ЭНАЛАПРИЛ-АСТРАФАРМ**

**(ENALAPRIL-ASTRAPHARM)**

### **Состав:**

*действующее вещество:* enalapril;

1 таблетка содержит эналаприла малеата 10 мг или 20 мг;

*вспомогательные вещества:*

*для таблеток по 10 мг:* лактоза, моногидрат; крахмал картофельный; повидон; магния стеарат; краситель «Азорубин» (кармоизин) (Е 122);

*для таблеток по 20 мг:* лактоза, моногидрат; крахмал картофельный; повидон; магния стеарат.

**Лекарственная форма.** Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:*

*таблетки по 10 мг:* таблетки розового цвета с вкраплениями более интенсивного окрашивания, плоскоцилиндрической формы со скошенными краями и риской;

*таблетки по 20 мг:* таблетки белого цвета плоскоцилиндрической формы со скошенными краями и риской.

## **Фармакотерапевтическая группа.**

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, монокомпонентные.

Код АТХ C09A A02.

## **Фармакологические свойства.**

*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 остается 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 клубочковой фильтрации обычно не изменяется. Признаков задержки натрия или воды не выявлено. Однако у пациентов с низкими исходными уровнями клубочковой 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)  $> 30 \text{ м}^2 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$  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 ( $C_{\text{max}}$ ) 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 гидролизруется до эналаприлата, мощного ингибитора АПФ.  $C_{\text{max}}$  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.

## **Клинические характеристики.**

### ***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 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 (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 неприлизина

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 β-блокаторы

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

### Гиперкалиемиа

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. Гиперкалиемиа 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.

-

*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.

*Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

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

### ***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-Астрафарм 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<br>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.

| Состояние почек                                                     | Клиренс креатинина (КК), мл/мин | Начальная доза, мг/сут |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Незначительные нарушения                                            | $30 < \text{КК} < 80$ мл/мин    | 5-10 мг                |
| Умеренные нарушения                                                 | $10 < \text{КК} \leq 30$ мл/мин | 2,5 мг                 |
| Выраженные нарушения. Обычно такие больные находятся на гемодиализе | $\text{КК} \leq 10$ 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; холестаз (включая желтуху).

*Со стороны кожи:* высыпания, гиперчувствительность/ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани, повышенное потоотделение, зуд, крапивница, алоpecia, 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, 6, 9 или по 10 блистеров в коробке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.**

ООО «АСТРАФАРМ».

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

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