ЛП-№(000411)-(РГ-RU) от 30.10.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Энап Р, 1,25 мг/мл, раствор для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эналаприлат.

1 мл раствора содержит 1,25 мг эналаприлата (в виде дигидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензиловый спирт – 9 мг, натрия хлорид и натрия гидроксид (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Бесцветный прозрачный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Энап Р показан к применению у взрослых для лечения артериальной гипертензии в случаях, когда прием лекарственных средств внутрь невозможен.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Обычная доза составляет 1,25 мг (1 мл – 1 ампула) препарата каждые 6 часов.

При переходе с лечения эналаприлом (прием внутрь) на лечение препаратом Энап Р обычная доза составляет 1 ампулу (1,25 мг) каждые 6 часов.

Для пациентов, получающих диуретическую терапию, начальная доза препарата Энап Р составляет ½ ампулы (0,625 мг). При отсутствии адекватного клинического ответа через 1 час можно повторить введение той же дозы и продолжить лечение полной дозой через 6 часов (по 1 ампуле (1,25 мг) каждые 6 часов) (см. разделы 4.3., 4.4., 4.5. и 5.1.).

Лечение препаратом Энап Р, как правило, продолжают в течение 48 часов. Затем лечение должно быть продолжено с применением эналаприла. При переходе с парентерального лечения препаратом Энап Р на прием эналаприла внутрь рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг в сутки для пациентов, которым ранее вводились обычные дозы (1,25 мг – 1 ампула) препарата Энап Р каждые 6 часов. При необходимости дозу можно увеличить. Для пациентов, лечение которых проводилось вдвое сниженной начальной дозой 0,625 мг

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

(0,5 мл – ½ ампулы) препарата Энап Р, рекомендуемая начальная доза эналаприла при переходе на прием внутрь составляет 2,5 мг в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с клиренсом креатинина (КК) > 0,5 мл/с (> 30 мл/мин, концентрация креатинина в сыворотке крови не превышает 265 мкмоль/л) начальная доза составляет 1,25 мг (1 мл – 1 ампула) препарата Энап Р каждые 6 часов.

Для пациентов с КК < 0,5 мл/с (< 30 мл/мин, концентрация креатинина в сыворотке крови > 265 мкмоль/л) начальная доза составляет 0,625 мг (0,5 мл – ½ ампулы). При отсутствии адекватного клинического эффекта через 1 час можно повторить введение той же дозы, и продолжить лечение стандартной дозой 1,25 мг (1 мл – 1 ампула) через 6 часов (по 1 ампуле каждые 6 часов).

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Эналаприлат выводится из организма с помощью гемодиализа. Доза в дни без гемодиализа должна быть скорректирована в зависимости от уровня АД.

Для пациентов, находящихся на гемодиализе, доза препарата Энап Р составляет 0,625 мг (0,5 мл – ½ ампулы) каждые 6 часов в течение 48 часов.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста доза эналаприлата должна соответствовать функции почек (см. раздел 4.4.).

Дети и подростки

Препарат Энап Р не рекомендован для применения у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет, т. к. безопасность и эффективность не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Энап Р, раствор для внутривенного введения, следует вводить внутривенно медленно, в течение не менее 5 минут. Препарат Энап Р также можно назначать в виде инфузии: необходимую дозу препарата можно развести в 50 мл 5 % раствора глюкозы, 0,9 % растворе натрия хлорида, 5 % растворе глюкозы в 0,9 % растворе натрия хлорида или 5 % растворе глюкозы в растворе Рингера лактат.

Инструкцию по приготовлению раствора см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к эналаприлату, к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1. или другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).
- Ангионевротический отек в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов АПФ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4. и 4.6.).
- Одновременное применение с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Одновременное применение с комбинацией валсартан + сакубитрил. Терапию препаратом Энап Р не следует начинать ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.4. и 4.5.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Симптоматическая артериальная гипотензия

Симптоматическая артериальная гипотензия развивается редко у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. Артериальная гипотензия со всеми клиническими проявлениями может наблюдаться после первого применения препарата Энап Р у пациентов с гиповолемией, в результате терапии диуретиками, бессолевой диеты, диареи, рвоты или гемодиализа (см. раздел 4.5. и 4.8.). Развитие симптоматической артериальной гипотензии более вероятно у пациентов с тяжелой степенью сердечной недостаточности вследствие применения высоких доз диуретиков, гипонатриемии или нарушения функции почек. У этих пациентов лечение следует начинать под наблюдением врача вплоть до оптимальной коррекции дозы препарата Энап Р и/или диуретика. Аналогичная тактика может применяться к пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) или цереброваскулярными заболеваниями, у которых резкое выраженное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью и нормальным или низким АД возможно дополнительное его снижение при применении препарата Энап Р. Этот эффект является предсказуемым и обычно не является основанием для прекращения терапии. Если артериальная гипотензия сопровождается клиническими симптомами, следует уменьшить дозы и/или отменить диуретик и/или препарат Энап Р. Если лечение диуретиками нельзя отменить, рекомендуется начать лечение с половинной дозой (0,5 мл – ½ ампулы) препарата Энап Р.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В случае развития выраженной артериальной гипотензии пациенту следует придать горизонтальное положение с приподнятыми ногами и при необходимости внутривенно ввести 0,9 % раствор натрия хлорида.

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием к дальнейшему лечению препаратом Энап Р после стабилизации АД и объема циркулирующей крови (ОЦК).

Двойная блокада ренинангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Одновременное применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) или алискирена сопровождается более высокой частотой развития нежелательных реакций, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность (ОПН)). По этой причине двойная блокада РААС с помощью комбинированной терапии ингибиторами АПФ, АРА II или алискирена не рекомендована (см. разделы 4.5. и 5.1.).

Если терапия путем двойной блокады РААС считается абсолютно необходимой, она должна проводиться только под наблюдением специалиста и при тщательном контроле функции почек, содержания электролитов и АД.

Одновременное применение эналаприла (эналаприлата) с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) противопоказано. Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Аортальный или митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП)

Как и все вазодилататоры, ингибиторы АПФ следует применять осторожно у пациентов с клапанной обструкцией и гипертрофией выносящего тракта левого желудочка. Не следует назначать пациентам с кардиогенным шоком и гемодинамически значимой обструкцией левого желудочка.

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью (КК < 1,33 мл/с) начальную дозу препарата Энап Р следует подбирать, в первую очередь, с учетом КК (см. раздел 4.2.) и затем – клинического ответа на лечение. У таких пациентов следует регулярно контролировать содержание калия и концентрацию креатинина в сыворотке крови.

У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и заболеванием почек, включая стеноз почечной артерии, при лечении препаратом Энап Р возможно развитие почечной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

недостаточности. Изменения обычно были обратимы в случае своевременной диагностики и надлежащего лечения.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, у которых не обнаруживалось заболеваний почек до начала лечения, наблюдалось незначительное и преходящее увеличение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови при применении препарата Энап Р одновременно с диуретиком. В таких случаях может потребоваться снижение дозы препарата Энап Р и/или отмена диуретика. Подобная ситуация указывает на возможность скрытого стеноза почечной артерии (см. раздел 4.4., подраздел «Реноваскулярная гипертензия»).

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки при лечении ингибиторами АПФ повышен риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности. На снижение функции почек могут указывать только незначительные изменения сывороточной концентрации креатинина. У таких пациентов лечение следует начинать с малых доз под тщательным наблюдением врача. Необходимо осторожно титровать дозу и контролировать функцию почек во время лечения.

Трансплантация почки

Опыт применения препарата Энап Р у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует. Поэтому лечение таких пациентов препаратом Энап Р не рекомендуется.

Нарушение функции печени

В редких случаях терапия ингибиторами АПФ сопровождалась развитием синдрома, начинающегося с холестатической желтухи и гепатита вплоть до развития фульминантного некроза печени и (иногда) смерти. Механизм развития этого синдрома неизвестен. При появлении желтухи или значительном повышении сывороточной активности «печеночных» ферментов необходимо немедленно прекратить лечение ингибитором АПФ, тщательно наблюдать за пациентом и при необходимости провести лечение.

Нейтропения и агранулоцитоз

У пациентов, применявших ингибиторы АПФ, описаны случаи нейтропении и агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек в отсутствие других осложнений нейтропения развивается редко. Препарат Энап Р необходимо с очень большой осторожностью применять у пациентов с заболеваниями соединительной ткани (в том числе с системной красной волчанкой, склеродермией),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

одновременно получающих иммуносупрессивную терапию, аллопуринол или прокаинамид, а также с сочетанием этих факторов, особенно при существующих нарушениях функции почек. У таких пациентов могут развиваться тяжелые инфекции, не поддающиеся интенсивной антибиотикотерапии. Если пациенты все же принимают препарат Энап Р, то рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Пациент должен быть предупрежден о том, что в случае появления каких-либо признаков инфекции необходимо немедленно обратиться к врачу.

Гиперчувствительность/ангионевротический отек

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, включая препарат Энап Р, зарегистрированы сообщения о развитии ангионевротического отека лица, конечностей, губ, голосовых складок и/или гортани в любое время после начала лечения. В этом случае следует немедленно отменить препарат Энап Р и наблюдать за состоянием пациента до полного исчезновения симптомов. Даже в случае наличия отека только языка, когда возникает только затруднение глотания без респираторного дистресс-синдрома, пациентам может потребоваться длительное наблюдение, так как применение антигистаминных средств и глюкокортикостероидов может оказаться недостаточным.

Ангионевротический отек гортани или языка может быть в очень редких случаях фатальным. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей, особенно после операции на дыхательных путях в анамнезе. При наличии отека языка, голосовых складок или гортани показана соответствующая терапия, которая может включать в себя: подкожное введение 0,1 % раствора эпинефрина (адреналина) (0,3–0,5 мл) и/или меры, направленные на восстановление проходимости дыхательных путей (интубация или трахеостомия).

Среди пациентов негроидной расы, получающих терапию ингибитором АПФ, частота развития ангионевротического отека выше, чем среди пациентов другой расовой принадлежности.

Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с ингибиторами АПФ, имеют повышенный риск развития ангионевротического отека при приеме любого ингибитора АПФ (см. раздел 4.3.).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с комбинацией валсартан + сакубитрил противопоказано в связи с повышением риска развития ангионевротического отека. Лечение комбинацией валсартан + сакубитрил не следует начинать ранее, чем через 36 часов после последней дозы эналаприлата. Терапию эналаприлатом не следует начинать ранее, чем через 36 часов после последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. также разделы 4.3. и 4.5.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Тканевые активаторы плазминогена

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптином может приводить к повышению риска развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка с нарушением дыхания или без него) (см. раздел 4.5.). Следует соблюдать осторожность при начале терапии рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптином у пациентов, уже применяющих ингибиторы АПФ.

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых

У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых, в редких случаях развивались угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для профилактики таких реакций необходимо временно прекратить прием ингибитора АПФ перед каждой процедурой десенсибилизации.

Анафилактоидные реакции во время проведения афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза)

У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время проведения ЛПНП-афереза с использованием декстран сульфата, в редких случаях развивались угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Развития данных реакций можно избежать, если до начала каждой процедуры ЛПНП-афереза временно отменить ингибитор АПФ.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Гиперчувствительность, аллергические (анафилактоидные) реакции были зарегистрированы у пациентов, находящихся на диализе с применением высокопроточных полиакрилонитриловых мембран (например, AN 69) и получавших одновременное лечение ингибитором АПФ. При необходимости проведения гемодиализа целесообразно применять диализные мембраны другого типа либо гипотензивные препараты другой группы.

Гипогликемия

У пациентов с сахарным диабетом, получающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови (см. раздел 4.5.).

Кашель

При применении препарата Энап Р может возникнуть «сухой», непродуктивный, длительный кашель, который исчезает после прекращения применения ингибиторов АПФ,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

что необходимо учитывать при дифференциальном диагнозе кашля на фоне применения ингибитора АПФ.

Хирургическое вмешательство, общая анестезия

При обширных хирургических вмешательствах или проведении общей анестезии с применением средств, вызывающих артериальную гипотензию, ингибиторы АПФ могут блокировать образование ангиотензина II в ответ на компенсаторное высвобождение ренина. Если при этом развивается выраженное снижение АД, объясняемое подобным механизмом, его можно корректировать введением плазмозаменителей.

Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, так как они ингибируют высвобождение альдостерона. У пациентов с нормальной функцией почек данный эффект обычно незначительный. Факторами риска развития гиперкалиемии являются: почечная недостаточность, гипоальдостеронизм, пожилой возраст (старше 70 лет), сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (снижение ОЦК, острая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, метаболический ацидоз), одновременное применение калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли и применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин, триметоприм или ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы рецепторов ангиотензина). Применение препаратов калия, калийсодержащих заменителей соли или калийсберегающих диуретиков, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному повышению содержания калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может привести к серьезным нарушениям сердечного ритма, иногда с летальным исходом.

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, следует с осторожностью применять калийсберегающие диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина, а также контролировать содержание калия в сыворотке крови и функцию почек (см. раздел 4.5.)

Одновременное применение перечисленных выше препаратов необходимо проводить с осторожностью под контролем функции почек и содержания калия в сыворотке крови.

Литий

Одновременное применение солей лития и препарата Энап Р не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Во время беременности не следует начинать лечение ингибиторами АПФ. За исключением случаев, когда продолжение терапии ингибитором АПФ считается необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны перейти на другие варианты гипотензивной терапии с установленным профилем безопасности во время беременности. В случае диагностики беременности лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и начать другое лечение (см. разделы 4.3. и 4.6.).

В период грудного вскармливания не рекомендуется применять эналаприлат (см. разделы 4.3. и 4.6.).

Этнические особенности

Препарат Энап Р, как и другие ингибиторы АПФ, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас (возможно, из-за более высокой распространенности состояний с низким уровнем ренина).

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на каждую дозу (1,25 мг – 1 мл), то есть, по сути, не содержит натрия.

Бензиловый спирт

1 мл (1 ампула) препарата Энап Р содержит 9 мг бензилового спирта, поэтому его не следует применять у недоношенных детей или новорожденных. Бензиловый спирт может вызывать токсические и анафилактоидные реакции у детей грудного возраста и детей до 3 лет.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Эналаприлат представляет собой метаболит эналаприла. Следовательно, во время лечения эналаприлатом могут возникать те же взаимодействия, как и во время лечения эналаприлом.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие пищевые добавки или калийсодержащие заменители пищевой соли

Ингибиторы АПФ уменьшают потерю калия, связанную с применением диуретиков. Хотя содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получающих эналаприл (эналаприлат), может возникнуть гиперкалиемия.

Одновременное применение эналаприла (эналаприлата) и калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей, а также применение других препаратов, способствующих

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин), может привести к гиперкалиемии.

Следует также соблюдать осторожность при одновременном применении эналаприла (эналаприлат) с другими препаратами, повышающими содержание калия в сыворотке крови, такими как триметоприм и ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик (такой как амилорид). Поэтому комбинация эналаприла (эналаприлата) с вышеуказанными препаратами не рекомендуется.

При необходимости одновременного применения следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать сывороточное содержание калия (см. раздел 4.4.).

Циклоспорин

Одновременное применение с ингибиторами АПФ может увеличивать риск развития гиперкалиемии. Рекомендуется проведение мониторинга содержания калия в сыворотке крови.

Гепарин

Гиперкалиемия может возникнуть при одновременном применении ингибиторов АПФ с гепарином. Рекомендуется проведение мониторинга содержания калия в сыворотке крови.

Диуретики (тиазидные или «петлевые»)

Предшествующая терапия высокими дозами диуретиков может привести к уменьшению ОЦК и увеличению риска развития артериальной гипотензии во время начала терапии эналаприлатом (см. раздел 4.4.). Антигипертензивное действие можно уменьшить путем отмены диуретика, увеличения потребления воды или поваренной соли, а также при условии начала лечения эналаприлатом половинной дозой (0,5 мл – ½ ампулы) препарата Энап Р.

Другие гипотензивные препараты

Одновременное применение других гипотензивных препаратов с эналаприлатом может усилить антигипертензивное действие.

Одновременное применение нитроглицерина и других нитратов или других вазодилататоров может дополнительно снижать АД.

Литий

При одновременном применении ингибиторов АПФ с препаратами лития наблюдали преходящее повышение сывороточного содержания лития и развитие интоксикации литием. Применение тиазидных диуретиков может привести к дополнительному повышению сывороточного содержания лития и риска интоксикации литием при одновременном применении ингибиторов АПФ. Одновременное применение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

эналаприлата с литием не рекомендуется. При необходимости применения такой комбинации следует тщательно контролировать сывороточное содержание лития.

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики), анестетики, наркотические средства

Одновременное применение некоторых анестезирующих средств, трициклических антидепрессантов и антипсихотических средств (нейролептиков) с ингибиторами АПФ может привести к дополнительному снижению АД (см. раздел 4.4.).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Одновременное длительное применение НПВП может ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

НПВП (в том числе селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)) и ингибиторы АПФ оказывают аддитивный эффект в отношении повышения содержания калия в сыворотке крови, что может привести к ухудшению функции почек, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Этот эффект обратим. В редких случаях возможно развитие ОПН, особенно у пациентов с нарушением функции почек (например, у пациентов пожилого возраста или с выраженной гиповолемией, в том числе на фоне применения диуретиков).

Перед началом терапии необходимо восполнить ОЦК. Во время лечения рекомендуется контролировать функцию почек после начала сопутствующей терапии и периодически в последующий период.

Препараты золота

При применении ингибиторов АПФ, в том числе эналаприлата, у пациентов, получающих внутривенно препарат золота (натрия ауротиомалат), были описаны нитритоидные реакции (симптомы включают гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию).

Комбинация валсартан +сакубитрил

Одновременное применение ингибиторов АПФ и комбинации валсартан + сакубитрил противопоказано, поскольку это связано с повышением риска развития ангионевротического отека (см. раздел 4.3. и 4.4.).

Рацекадотрил, ингибиторы mTOR (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус) и вилдаглиптин

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптином может приводить к повышению риска развития ангионевротического отека (см. раздел 4.4.).

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Эпидемиологические исследования дают основания предполагать, что одновременное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулин и гипогликемические средства для приема внутрь) может приводить к усилению гипогликемического эффекта с риском развития гипогликемии. Чаще гипогликемия развивается в первые недели терапии у пациентов с нарушенной функцией почек (см. разделы 4.4. и 4.8.).

Этанол

Этанол усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Тканевые активаторы плазминогена

В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут уменьшить антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики и бета-адреноблокаторы

Безопасно одновременное применение эналаприлата с ацетилсалициловой кислотой (в качестве антиагрегантного средства), тромболитиками и бета-адреноблокаторами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не рекомендуется (см. раздел 4.4.). Применение ингибиторов АПФ во втором и третьем триместре беременности противопоказано (см. раздел 4.3. и 4.4.).

Эпидемиологические данные относительно риска тератогенного воздействия вследствие применения ингибиторов АПФ в течение первого триместра беременности не были убедительны, однако нельзя исключить незначительное повышение риска. Если продолжение терапии ингибитором АПФ считается необходимым, пациенткам, планирующим беременность, следует назначить альтернативные гипотензивные препараты с установленным профилем безопасности для применения при беременности.

При подтверждении беременности лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативную терапию.

Известно, что применение ингибиторов АПФ во втором и третьем триместрах оказывает фетотоксическое воздействие у человека (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление окостенения костей черепа) и приводит к неонатальной токсичности (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Развитие олигогидрамниона, предположительно обусловленное снижением функции почек плода, может приводить к контрактурам конечностей, деформациям костей лицевого черепа и гипоплазии легких.

При применении ингибитора АПФ во втором триместре беременности рекомендуется проводить ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и костей черепа плода.

Новорожденных, матери которых принимали во время беременности ингибиторы АПФ, следует тщательно наблюдать на предмет развития артериальной гипотензии (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Лактация

Ограниченные фармакокинетические данные демонстрируют очень низкие концентрации эналаприлата в грудном молоке (см. раздел 5.2.).

Несмотря на то, что эти концентрации считаются клинически незначимыми, применение препарата Энап Р не рекомендовано 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. При необходимости лечения кормящей матери, ребенок которой более старшего возраста, можно рассмотреть возможность применения препарата Энап Р. Ребенок должен находиться под врачебным наблюдением на предмет развития каких-либо нежелательных эффектов.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать возможность развития головокружения или утомляемости.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В контролируемых клинических исследованиях с применением эналаприлата наиболее часто встречающейся нежелательной реакцией у пациентов с артериальной гипертензией была артериальная гипотензия (1,8 %). Также нежелательными реакциями, которые возникали более чем у 1 % пациентов, были головная боль (2,9 %) и тошнота (1,1 %). Более редкими нежелательными реакциями, которые возникли у 0,5–1 % пациентов, были инфаркт миокарда, утомляемость, головокружение, лихорадка, сыпь и запор.

Резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

возникновения определить невозможно). Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Нарушение со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто – анемия (включая апластическую и гемолитическую);

редко – нейтропения, снижение гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.

Эндокринные нарушения:

частота неизвестна – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушение метаболизма и питания:

нечасто – гипогликемия (см. раздел 4.4.).

Психические нарушения:

часто – депрессия;

нечасто – бессонница, нервозность;

редко – необычные сновидения, нарушение сна.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – головокружение;

часто – головная боль, обморок, изменение вкуса;

нечасто – сонливость, парестезия, вертиго, спутанность сознания.

Нарушения со стороны органа зрения:

очень часто – нечеткость зрительного восприятия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

нечасто – шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца:

часто – боль в груди, нарушение ритма, стенокардия, тахикардия;

нечасто – ощущение сердцебиения, инфаркт миокарда*, возможно вторичный по отношению к выраженной артериальной гипотензии у пациентов, относящихся к группе высокого риска.

Нарушения со стороны сосудов:

часто – артериальная гипотензия;

нечасто – ощущение приливов к коже лица, ортостатическая гипотензия, инсульт*, возможно вторичный по отношению к выраженной артериальной гипотензии у пациентов, относящихся к группе высокого риска;

редко – синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

очень часто – кашель;

часто – одышка;

нечасто – ринорея, боль в горле, охриплость, бронхоспазм/бронхиальная астма;

редко – инфильтраты в легких, ринит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

Желудочно-кишечные нарушения:

очень часто – тошнота;

часто – диарея, боль в животе;

нечасто – кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, раздражение желудка, сухость слизистой оболочки полости рта, пептическая язва;

редко – стоматит/афтозные язвы, глоссит;

очень редко – ангионевротический отек кишечника.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

редко – печеночная недостаточность, гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический), некроз печени (возможно с летальным исходом), холестаз (включая желтуху).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей**:*

часто – кожная сыпь, реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек, в т. ч. ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани;

нечасто – повышенное потоотделение, кожный зуд, крапивница, алопеция;

редко – мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пемфигус, эритродермия.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

нечасто – мышечные судороги.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто – нарушение функции почек, почечная недостаточность, протеинурия;

редко – олигурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

нечасто – импотенция;

редко – гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

очень часто – астения;

часто – повышенная утомляемость;

нечасто – чувство дискомфорта, лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

часто – гиперкалиемия, повышение концентрации креатинина в плазме крови;

нечасто – повышение концентрации мочевины в плазме крови, гипонатриемия;

редко – повышение активности «печеночных» ферментов в сыворотке крови, повышение сывороточной концентрации билирубина.

* Показатели частоты встречаемости были сопоставимы с таковыми в группе плацебо и группах активного контроля в клинических исследованиях.

** Сообщалось о симптомокомплексе, который может включать некоторые или все из перечисленных симптомов: лихорадка, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, положительный тест на антинуклеарные антитела (ANA), повышение СОЭ, эозинофилия и лейкоцитоз. Могут также возникать кожная сыпь, фотосенсибилизация или другие кожные реакции.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: https://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: + 375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна»

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Тел.: + 374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am, letters@pharm.am

Веб-сайт: http://www.pharm.am

Кыргызская Республика

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

Тел.: + 996 (312) 21 92 86

Адрес эл. почты: dlsmi@pharm.kg

Веб-сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Имеются ограниченные данные по передозировке у человека.

Симптомы

Наиболее характерными симптомами передозировки являются: выраженная артериальная гипотензия, начиная с 6 часов после приема таблеток, параллельно с блокадой РААС и ступор. Симптомы передозировки включают циркуляторный шок, электролитные нарушения, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, ощущение сердцебиения, брадикардию, головокружение, тревожность и кашель.

Лечение

Рекомендуемым лечением передозировки является внутривенная инфузия 0,9 % раствора натрия хлорида. В соответствующих случаях можно также рассмотреть возможность внутривенной инфузии ангиотензина II и/или внутривенного введения катехоламинов. Если таблетки были приняты недавно, следует принять меры по предотвращению всасывания (например, рвота, промывание желудка, назначение абсорбентов и натрия сульфата). Эналаприлат может быть удален из общего кровотока путем гемодиализа (см. раздел 4.4.). Клиренс эналаприлата при гемодиализе составляет от 0,63 мл/с (38 мл/мин) до 1,03 мл/с (62 мл/мин); концентрации эналаприлата в сыворотке крови после четырехчасового гемодиализа снижаются на 45–57 %.

При брадикардии, резистентной к терапии, показана кардиостимуляция. Необходимо постоянно контролировать основные показатели жизнедеятельности, содержание электролитов и концентрацию креатинина в сыворотке крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Код АТХ: С09АА02

Механизм действия

Эналаприлат ингибирует АПФ, который катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II. Ингибирование АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II, увеличению активности ренина в плазме крови и снижению секреции альдостерона.

Фармакодинамические эффекты

Антигипертензивное действие и гемодинамические эффекты эналаприлата у пациентов с повышенным АД являются результатом расширения резистентных сосудов и снижения общего периферического сопротивления (ОПСС), что постепенно приводит к снижению АД. Частота сердечных сокращений и сердечный выброс, как правило, остаются прежними.

Время наступления терапевтического эффекта после внутривенного введения составляет 5–15 минут, достигает максимума через 1–4 часа, сохраняется около 6 часов.

В двух крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследованиях (ONTARGET (Продолжение лечения телмисартаном в режиме монотерапии и в комбинации с рамиприлом – глобальное исследование конечной точки) и VA NEPHRON-D (Нефропатия при сахарном диабете – исследование, проведенное Управлением по делам ветеранов)) изучили применение ингибитора АПФ в комбинации с АРА II.

ONTARGET представляло собой исследование, проведенное с участием пациентов с наличием в анамнезе сердечно-сосудистого заболевания или нарушения мозгового кровообращения или сахарным диабетом 2 типа, сопровождающиеся признаками поражения органов-мишеней. VA NEPHRON-D представляло собой исследование с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

В этих исследованиях не продемонстрировано какое-либо значительное положительное влияние на исходы со стороны почек и/или сердечно-сосудистой системы и смертность, тогда как по сравнению с монотерапией наблюдался повышенный риск развития гиперкалиемии, ОПН и/или артериальной гипотензии. Учитывая сходные фармакодинамические свойства препаратов, эти результаты также относятся к другим ингибиторам АПФ и АРА II.

Поэтому ингибиторы АПФ и АРА II противопоказано применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

ALTITUDE (Исследование применения алискирена при сахарном диабете 2 типа с использованием конечных точек, связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почек) представляло собой исследование, цель проведения которого состояла

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

оценить преимущества добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или АРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистым заболеванием или с обоими состояниями. Исследование было досрочно прекращено в связи с повышенным риском нежелательных исходов. Смерть по причине сердечно-сосудистых заболеваний и инсульт были зарегистрированы как в группе алискирена, так и в группе плацебо, а нежелательные реакции и серьезные нежелательные реакции, представляющие интерес, (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушение функции почек) чаще отмечались в группе алискирена, чем в группе плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Эналаприлат плохо всасывается после приема внутрь и практически неактивен, поэтому вводится только внутривенно.

Распределение

После внутривенного введения быстро распределяется в большинстве тканей, наиболее высокие концентрации достигаются в легких, почках и кровеносных сосудах. Период полураспределения составляет 4 часа. Связь с белками плазмы крови составляет 50–60 %.

Биотрансформация

Эналаприлат не метаболизируется. Выводится 100 % почками.

Элиминация

Эналаприлат выводится преимущественно почками путем комбинации клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Период полувыведения (T½) составляет около 35 часов.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью экспозиция эналаприлата увеличивается. Выведение замедляется, следовательно, коррекция дозы препарата должна проводиться в соответствии с функцией почек.

Эналаприлат может быть удален из системного кровотока путем гемодиализа. Клиренс эналаприлата при гемодиализе оставляет 1,03 мл/с (62 мл/мин).

Период грудного вскармливания

После приема внутрь однократной дозы 20 мг у пяти женщин после родов средний пиковый уровень эналаприла в молоке составил 1,7 мкг/л (в диапазоне от 0,54 до 5,9 мкг/л) через 4–6 часов после приема препарата. Средний пиковый уровень эналаприлата составлял 1,7 мкг/л (диапазон от 1,2 до 2,3 мкг/л); пики возникали в разное

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

время в течение 24-часового периода. При использовании данных по пиковому уровню в молоке предполагаемое максимальное потребление у ребенка, находящегося исключительно на грудном вскармливании, будет около 0,16 % от дозы с поправкой на массу тела матери. У женщин, принимавших эналаприл в дозе 10 мг внутрь ежедневно на протяжении 11 месяцев, отмечались пиковые уровни эналаприла в молоке, равные 2 мкг/л, через 4 часа после приема препарата и пиковые уровни эналаприлата, равные 0,75 мкг/л, примерно через 9 часов после применения препарата. Общее количество эналаприла и эналаприлата, измеренное в молоке в течение 24-часового периода, составило 1,44 мг/л и 0,63 мкг/л молока, соответственно. Уровни эналаприлата в молоке были неопределяемыми (< 0,2 мкг/л) через 4 часа после приема однократной дозы эналаприла 5 мг у одной матери и 10 мг у двух матерей; уровни эналаприла не были определены.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бензиловый спирт

Натрия хлорид

Натрия гидроксид

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с амфотерицином В и фенитоином, поскольку смесь может стать мутной или может образоваться осадок.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мл препарата в ампуле из прозрачного стекла (тип I). На ампулу нанесены цветная точка и два цветных кодировочных кольца.

По 5 ампул помещают в блистер из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. 1 блистер упаковывают в пачку картонную вместе с листком-вкладышем.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Стерильно! Для приготовления раствора для внутривенного введения 1,25 мг (1 мл – 1 ампула) препарат Энап Р разводят в 20–50 мл 5 % раствора декстрозы (глюкозы) или 0,9 % раствора натрия хлорида.

Приготовленный раствор должен быть бесцветным и прозрачным.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994-70-70

Факс: +7 (495) 994-70-78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto» (Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.by

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Тел.: + 374 11 560011

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21365
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Веб-сайт: www.krka.biz

Кыргызская Республика

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане

720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А

Тел.: + 996 (312) 66 22 50

Адрес эл. почты: info.kg@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000411)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 2 ноября 2021 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Энап Р доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.