ЛП-№(001148)-(РГ-RU) от 02.10.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Энап-НЛ, 12,5 мг + 10 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: гидрохлоротиазид + эналаприл

Каждая таблетка содержит 12,5 мг гидрохлоротиазида и 10 мг эналаприла (в виде малеата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, натрий (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые, плоские таблетки белого цвета с риской на одной стороне и фаской.

Риска не предназначена для разделения на равные части.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Энап-НЛ показан к применению у взрослых для лечения артериальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 1 таблетка 1 раз в сутки.

В случае необходимости доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы – 2 таблетки 1 раз в сутки.

Если потребуется изменение дозы одного из действующих веществ в составе комбинированного препарата Энап-НЛ (например, в связи с вновь диагностированным заболеванием, изменением состояния пациента или лекарственным взаимодействием), необходим индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

Предшествующее лечение диуретиками

После первого приема препарата Энап-НЛ может развиться симптоматическая артериальная гипотензия. Такой эффект наиболее вероятен у пациентов с нарушением

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

водно-электролитного баланса вследствие предшествующей терапии диуретиками. Прием диуретиков следует прекратить за 2–3 дня до начала терапии препаратом Энап-НЛ.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Тиазиды могут оказаться недостаточно эффективными диуретиками у пациентов с нарушением функции почек, а при снижении клиренса креатинина (КК) до 30 мл/мин или ниже (т. е. при почечной недостаточности средней или тяжелой степени) являются неэффективными.

У пациентов с КК > 30 мл/мин, но < 80 мл/мин препарат Энап-НЛ должен применяться только после предварительного подбора доз каждого из компонентов препарата.

При почечной недостаточности (КК > 30 мл/мин, но < 80 мл/мин) рекомендуемая начальная доза эналаприла при применении его в монотерапии составляет от 5 мг до 10 мг.

Пациенты пожилого возраста

Результаты, полученные в ходе клинических исследований эффективности и безопасности одновременного применения эналаприла и гидрохлоротиазида, были сходными у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) и более молодых пациентов с артериальной гипертензией. Не требуется подбора начальной дозы препарата Энап-НЛ для пациентов пожилого возраста.

Дети

Препарат противопоказан к применению у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет.

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к эналаприлу, гидрохлоротиазиду или к другим производным сульфонамида, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Анурия.
- Ангионевротический отек в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а также наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Одновременное применение с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и (или) с умеренными или тяжелыми

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) (см. раздел 4.5.).

- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Одновременное применение с ингибиторами неприлизина (нейтральной эндопептидазы), например, сакубитрилом. При переходе на ингибиторы неприлизина и препараты сакубитрила/валсартана следует прекратить прием препарата Энап-НЛ как минимум за 36 часов до приема первой дозы данных препаратов (см. разделы 4.4., 4.5.).
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Нарушения функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин).
- Нарушения функции печени тяжелой степени (> 9 баллов по шкале Чайлд-Пью).
- Рефрактерная гипокалиемия.
- Рефрактерная гипонатриемия.
- Рефрактерная гиперкальциемия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; состояния после трансплантации почки; аортальный или митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; ишемическая болезнь сердца или цереброваскулярные заболевания; почечная недостаточность; угнетение костномозгового кроветворения; системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.), иммуносупрессивная терапия, лечение с применением аллопуринола или прокаинамида, или комбинация указанных осложняющих факторов (риск развития нейтропении и агранулоцитоза); печеночная недостаточность; сахарный диабет; гиперкалиемия; одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями поваренной соли; одновременное применение с препаратами лития; ангионевротический отек в анамнезе; одновременное проведение процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза) с использованием декстран сульфата; одновременное проведение десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых; гемодиализ с использованием высокопроточных мембран (таких как AN69); состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе при терапии диуретиками, соблюдении диеты с ограничением поваренной соли, диализе, диарее или рвоте), и гипонатриемия; применение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

во время больших хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии; применение у пациентов негроидной расы; гипокалиемия; гипонатриемия; гиперкальциемия; увеличение интервала QT на ЭКГ; одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ; одновременное применение лекарственных препаратов, способных вызывать гипокалиемию, сердечных гликозидов; аллергические реакции на пенициллин в анамнезе; гиперпаратиреоз; гиперурикемия, подагра, немеланомный рак кожи в анамнезе (см. подраздел «Особые указания»).

Особые указания

Гидрохлоротиазид

Метаболические и эндокринные эффекты

Терапия тиазидами может нарушать толерантность к глюкозе. В ряде случаев может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств, включая инсулин.

Тиазиды могут снижать выведение кальция почками и вызвать кратковременное и незначительное повышение содержания кальция в сыворотке крови. Выраженная гиперкальциемия может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза. В связи с влиянием тиазидов на метаболизм кальция их прием может искажать результаты исследования функции паращитовидных желез, поэтому перед исследованием функции паращитовидных желез тиазидный диуретик должен быть отменен.

Повышение концентрации холестерина и триглицеридов в крови также может быть связано с терапией тиазидными диуретиками, однако при дозе гидрохлоротиазида 12,5 мг подобные эффекты не наблюдались или носили незначительный характер.

У некоторых пациентов терапия тиазидными диуретиками может приводить к развитию гиперурикемии и (или) обострению течения подагры. Однако эналаприл может увеличивать выведение мочевой кислоты почками и тем самым ослаблять гиперурикемический эффект гидрохлоротиазида.

Заболевания печени

Тиазидные диуретики следует с осторожностью применять пациентам с нарушением функции печени или прогрессирующим заболеванием печени, поскольку даже небольшие изменения водно-электролитного баланса могут привести к «печеночной» коме.

Антидопинговый тест

Гидрохлоротиазид может приводить к ложноположительным аналитическим результатам при проведении антидопингового теста.

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Лекарственные препараты на основе сульфонамида или производных сульфонамида, могут вызвать идиосинкразическую реакцию в виде хориоидального выпота с дефектом поля зрения, транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомами этих нарушений являются неожиданное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые в типичных случаях возникают в течение от нескольких часов до нескольких недель после начала применения препарата. Если не проводится терапия, острая закрытоугольная глаукома может привести к потере зрения. Основное лечение состоит в как можно более быстрой отмене гидрохлоротиазида. Необходимо иметь в виду, что, если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное консервативное или хирургическое лечение. К факторам риска развития острой закрытоугольной глаукомы можно отнести сведения об аллергии к сульфонамидам или пенициллину в анамнезе.

Немеланомный рак кожи (НМРК)

В эпидемиологических исследованиях наблюдался повышенный риск немеланомного рака кожи (базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы) в связи с увеличением суммарной (накопленной) дозы гидрохлоротиазида. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида.

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид, должны быть осведомлены о риске развития НМРК. Таким пациентам следует рекомендовать соблюдать профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и искусственных ультрафиолетоывых лучей. Пациенты должны регулярно осматривать свои кожные покровы с целью выявления любых новых подозрительных поражений и незамедлительно сообщать о них врачу. У пациентов с НМРК в анамнезе рекомендуется пересмотреть целесообразность применения гидрохлоротиазида (см. раздел 4.8.).

Острая респираторная токсичность

После приема гидрохлоротиазида были зарегистрированы очень редкие случаи развития тяжелой острой респираторной токсичности тяжелой степени, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Отек легких обычно развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлоротиазида. В начале заболевания симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение состояния легких и артериальную гипотензию. При подозрении на ОРДС необходимо отменить препарат Энап-НЛ и провести соответствующее лечение. Гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам, у которых ранее наблюдался ОРДС после приема гидрохлоротиазида или другого тиазидного диуретика.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Эналаприл

Аортальный или митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией пути оттока из левого желудочка.

Печеночная недостаточность

Применение ингибиторов АПФ редко было связано с развитием синдрома, начинающегося с холестатической желтухи или гепатита и прогрессирующего до фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм данного синдрома не изучен. При появлении желтухи или значительном повышении активности «печеночных» трансаминаз на фоне применения ингибиторов АПФ следует отменить прием ингибитора АПФ и назначить соответствующую вспомогательную терапию. Пациент должен находиться под соответствующим наблюдением.

Хирургические вмешательства/общая анестезия

Во время больших хирургических вмешательств или проведения общей анестезии с применением средств, вызывающих антигипертензивный эффект, эналаприлат блокирует образование ангиотензина II, вызываемое компенсаторным высвобождением ренина. Если при этом развивается выраженное снижение АД, объясняемое подобным механизмом, его можно корректировать увеличением объема циркулирующей крови.

Реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек

При применении ингибиторов АПФ, включая эналаприл, наблюдались редкие случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и (или) гортани, возникавшие в разные периоды лечения. В очень редких случаях сообщалось о развитии интестинального отека. В таких случаях следует немедленно прекратить прием эналаприла и тщательно наблюдать за состоянием пациента с целью контроля и коррекции клинических симптомов. Даже в тех случаях, когда наблюдается только отек языка без развития респираторного дистресс-синдрома, пациентам может потребоваться длительное наблюдение, поскольку терапия антигистаминными средствами и кортикостероидами может быть недостаточной.

Очень редко сообщалось о летальном исходе по причине ангионевротического отека, связанного с отеком гортани или отеком языка. Отек языка, голосовых складок или гортани может приводить к обструкции дыхательных путей, особенно у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах дыхания. В тех случаях, когда отек локализуется в области языка, голосовых складок или гортани и может вызвать обструкцию дыхательных путей, следует немедленно назначить соответствующее

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

лечение, которое может включать подкожное введение 0,1 % раствора эпинефрина (адреналина) (0,3–0,5 мл) и (или) обеспечить проходимость дыхательных путей.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается интестинальный отек (ангионевротический отек кишечника). Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Возможность развития интестинального отека необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики болей в животе у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ.

У пациентов негроидной расы, принимавших ингибиторы АПФ, ангионевротический отек наблюдался чаще, чем у пациентов других рас.

Пациенты, имеющие в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, могут быть в большей степени подвержены риску развития ангионевротического отека на фоне терапии ингибиторами АПФ (см. раздел 4.3.). У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR, наблюдалось увеличение риска развития ангионевротического отека.

У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы неприлизина, наблюдалось увеличение риска развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3., 4.5.).

У пациентов, принимающих тиазидные диуретики, реакции гиперчувствительности могут возникать даже при отсутствии в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной астмы. Сообщалось о рецидивах или усугублении тяжести течения системной красной волчанки у пациентов, принимавших тиазидные диуретики.

У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и вилдаглиптин, наблюдалось увеличение риска развития ангионевротического отека (см. раздел 4.5.).

Анафилактоидные реакции во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых

В редких случаях у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, развивались угрожающие жизни анафилактоидные реакции во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых. Нежелательных реакций можно избежать, если до начала проведения десенсибилизации временно прекратить прием ингибитора АПФ.

Анафилактоидные реакции во время проведения ЛПНП-афереза

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время проведения ЛПНП-афереза с использованием декстран сульфата, редко наблюдались опасные для жизни анафилактоидные реакции. Развитие данных реакций можно избежать, если временно отменить ингибитор АПФ до начала каждой процедуры ЛПНП-афереза.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Применение препарата Энап-НЛ не рекомендуется пациентам с почечной недостаточностью, находящимся на гемодиализе. Анафилактоидные реакции наблюдались у пациентов, находящихся на диализе с применением высокопроточных мембран (таких как AN69) и одновременно получающих терапию ингибиторами АПФ. У данных пациентов необходимо применять диализные мембраны другого типа или гипотензивные средства других классов.

Трансплантация почки

Нет опыта применения эналаприла у пациентов после трансплантации почки. Лечение эналаприлом пациентов после трансплантации почки не рекомендуется.

Нейтропения/агранулоцитоз

Нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия наблюдались у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других осложняющих факторов нейтропения развивается редко. Эналаприл следует применять с особой осторожностью у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, принимающих иммуносупрессивную терапию, терапию аллопуринолом или прокаинамидом или имеющих комбинацию этих осложняющих факторов, особенно, если есть нарушения функции почек в анамнезе. У некоторых из этих пациентов развились серьезные инфекционные заболевания, которые в некоторых случаях не отвечали на интенсивную антибиотикотерапию. Если эналаприл применяется у таких пациентов, рекомендуется проведение периодического контроля числа лейкоцитов крови и пациенты должны быть предупреждены о необходимости сообщать о любых признаках развития инфекции.

Кашель

Наблюдались случаи возникновения кашля на фоне терапии ингибиторами АПФ. Как правило, кашель носит непродуктивный, постоянный характер и прекращается после отмены терапии. Кашель, связанный с применением ингибиторов АПФ, должен учитываться при дифференциальной диагностике кашля.

Комбинация гидрохлоротиазида и эналаприла

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

При применении гипотензивных средств у некоторых пациентов может развиться симптоматическая артериальная гипотензия. Пациенты должны наблюдаться с целью своевременного выявления клинических признаков нарушения водно-электролитного баланса, например, обезвоживания, гипонатриемии, гипохлоремического алкалоза, гипомагниемии или гипокалиемии, которые могут развиться на фоне сопутствующей

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

диареи или рвоты. У таких пациентов необходим контроль содержания электролитов в сыворотке крови.

С особой осторожностью следует назначать препарат пациентам с ишемической болезнью сердца или с цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

При развитии артериальной гипотензии пациента следует уложить и в случае необходимости ввести 0,9 % раствор натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия при приеме препарата Энап-НЛ не является противопоказанием к его дальнейшему применению. После нормализации АД и восполнения объема циркулирующей крови терапия может быть возобновлена в меньших дозах или каждый из компонентов препарата может применяться в монотерапии.

Нарушение функции почек

Тиазидные диуретики могут быть недостаточно эффективны у пациентов с нарушением функции почек и неэффективны при КК 30 мл/мин и ниже (т. е. при умеренной или тяжелой почечной недостаточности).

Препарат Энап-НЛ не следует назначать пациентам с почечной недостаточностью (КК менее 80 мл/мин) до тех пор, пока подбор отдельных действующих компонентов препарата не покажет, что необходимые дозы содержатся в одной таблетке комбинированного препарата.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без каких-либо признаков заболевания почек в анамнезе при лечении эналаприлом в сочетании с диуретиком возникало обычно незначительное и транзиторное повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови. В таких случаях лечение препаратом Энап-НЛ должно быть прекращено. В дальнейшем возможно возобновление терапии в меньших дозах или каждый из компонентов препарата может применяться в монотерапии.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки при лечении ингибиторами АПФ наблюдалось повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови. Изменения обычно носили обратимый характер, и показатели возвращались к исходным значениям после прекращения лечения.

Данный характер изменений наиболее вероятен у пациентов с почечной недостаточностью.

Препараты лития

Не рекомендуется одновременное применение препаратов лития, эналаприла и диуретиков (см. раздел 4.5.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Гиперкалиемия (см. подраздел «Калийсберегающие диуретики, калийсодержащие пищевые добавки или другие лекарственные препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови» раздела 4.5.)

Риск развития гиперкалиемии наблюдается при почечной недостаточности, сахарном диабете, а также при одновременном применении калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида), калийсодержащих пищевых добавок, калийсодержащих заменителей пищевой соли или других лекарственных препаратов, способных увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, препараты, содержащие триметоприм). Применение калийсодержащих пищевых добавок, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли или других лекарственных препаратов, способных увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, препараты, содержащие триметоприм), особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному увеличению содержания калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может приводить к серьезным, иногда смертельным, аритмиям. При необходимости одновременного применения препарата Энап-НЛ и перечисленных выше лекарственных средств следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Дети и подростки

Безопасность применения у детей и подростков не установлена. Данные отсутствуют.

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Гидрохлоротиазид

Может наблюдаться взаимодействие с гидрохлоротиазидом при одновременном применении с нижеперечисленными лекарственными средствами.

Миорелаксанты недеполяризующего типа действия (например, тубокурарин) – возможно усиление эффекта миорелаксантов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Этанол, барбитураты, наркотические анальгетики могут потенцировать риск развития ортостатической гипотензии.

Гипогликемические средства (для приема внутрь и инсулин) – может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств.

Колестирамин и колестипол – в присутствии анионных обменных смол всасывание гидрохлоротиазида нарушается. Колестирамин и колестипол в разовой дозе связывают гидрохлоротиазид и уменьшают его всасывание в желудочно-кишечном тракте на 85 % и 43 % соответственно.

Кортикостероиды, адренокортикотропный гормон (кортикотропин) – выраженные электролитные нарушения, в частности, риск развития гипокалиемии.

Прессорные амины (например, эпинефрин) – возможно снижение выраженности ответа на введение прессорных аминов, но не исключающее возможность их одновременного применения.

Препараты, увеличивающие интервал QT (например, хинидин, прокаинамид, амиодарон, соталол) – повышение риска развития пируэтной желудочковой тахикардии.

Сердечные гликозиды – гипокалиемия может повышать чувствительность или усиливать реакцию со стороны сердца на токсическое воздействие сердечных гликозидов (например, увеличение желудочковой возбудимости).

Передозировка «петлевыми» диуретиками (например, фуросемидом), карбеноксолоном, слабительными средствами – гидрохлоротиазид может увеличить потерю калия и (или) магния.

Цитостатики (например, циклофосфамид, метотрексат) – тиазиды могут снижать экскрецию почками цитотоксических препаратов и усиливать их миелосупрессивные эффекты.

НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) – у некоторых пациентов НПВП, в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2, могут снижать диуретический, натрийуретический и антигипертензивный эффект диуретиков («петлевых» диуретиков, калийсберегающих диуретиков и тиазидов). В связи с этим при одновременном применении препарата Энап-НЛ и НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, необходимо тщательное наблюдение за пациентом для определения наличия желаемого диуретического эффекта.

Эналаприл

Может наблюдаться взаимодействие с эналаприлом при одновременном применении с нижеперечисленными лекарственными средствами.

Калийсберегающие диуретики, калийсодержащие пищевые добавки или другие лекарственные препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Ингибиторы АПФ ослабляют вызванную диуретиками потерю калия. Применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилоида), а также калийсодержащих пищевых добавок, калийсодержащих заменителей пищевой соли, или других лекарственных препаратов, способных увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, препараты, содержащие триметоприм), может привести к значительному повышению содержания калия в сыворотке крови. При необходимости одновременного применения эналаприла и перечисленных выше калийсодержащих или способных увеличивать содержание калия препаратов следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови (см. раздел 4.4.).

Калийнесберегающие (тиазидные или «петлевые») диуретики

Лечение высокими дозами диуретиков, предшествующее началу терапии эналаприлом, может повлечь за собой снижение объема циркулирующей крови и риск развития артериальной гипотензии (см. разделы 4.2., 4.4.) Гипотензивные эффекты могут быть уменьшены путем прекращения приема диуретика, восполнения объема жидкости или увеличения потребления соли.

Препараты золота

Симптомокомплекс (нитратоподобные реакции), включающий «приливы» крови к коже лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию, наблюдался в редких случаях при одновременном применении препаратов золота для парентерального введения (натрия ауротиомалат) и ингибиторов АПФ, включая эналаприл.

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/средства для общей анестезии/наркотические средства

Одновременное применение некоторых средств для общей анестезии, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может привести к усилению антигипертензивного эффекта (см. раздел 4.4.).

Этанол

Этанол усиливает антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики и бета-адреноблокаторы

Эналаприл можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в качестве антиагрегантного средства), тромболитиками и бета-адреноблокаторами.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут снижать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Гипогликемические средства

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулина, гипогликемических средств для приема внутрь) может усилить гипогликемический эффект последних с риском развития гипогликемии. Данный феномен, как правило, наиболее часто наблюдался в течение первых недель комбинированной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек. У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы крови, особенно в течение первого месяца одновременного применения с ингибиторами АПФ.

Ингибиторы mTOR (mammalian Target of Rapamycin — мишень рапамицина в клетках млекопитающих) (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус)

У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR, наблюдалось увеличение риска ангионевротического отека (см. раздел 4.4.).

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП)

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ с рацекадотрилом (ингибитор энкефалиназы, применяемый для лечения острой диареи).

При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

Вилдаглиптин

У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и вилдаглиптин, наблюдалось увеличение риска развития ангионевротического отека (см. раздел 4.4.).

Комбинация гидрохлоротиазида и эналаприла

Другие гипотензивные средства

Аддитивный эффект может наблюдаться при одновременном применении эналаприла и другой гипотензивной терапии.

Одновременное применение эналаприла с бета-адреноблокаторами, метилдопой или блокаторами «медленных» кальциевых каналов повышало выраженность антигипертензивного эффекта.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Одновременное применение эналаприла с альфа-, бета-адреноблокаторами и ганглиоблокаторами должно проводиться под тщательным врачебным контролем.

Одновременное применение препарата Энап-НЛ с нитроглицерином, другими нитропрепаратами или другими вазодилататорами усиливает антигипертензивный эффект.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Двойная блокада РААС с применением АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитор ренина) ассоциирована с повышенным риском развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Необходим регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно препарат Энап-НЛ и другие лекарственные средства, влияющие на РААС. Одновременное применение ингибиторов АПФ с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами противопоказано 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) и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3., 4.4.).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел 4.3.).

Препараты лития

Диуретики и ингибиторы АПФ снижают выведение лития почками и увеличивают риск развития литиевой интоксикации. Одновременное применение препарата Энап-НЛ и препаратов лития не рекомендуется. Перед применением препаратов лития необходимо ознакомиться с инструкцией по применению данных препаратов.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

НПВП, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных средств. Вследствие этого антигипертензивный эффект антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) или ингибиторов АПФ может быть ослаблен при одновременном применении с НПВП, в том числе с селективными ингибиторами ЦОГ-2.

У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, у пациентов пожилого возраста или пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), получающих терапию НПВП, в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2, одновременное применение АРА II или ингибиторов АПФ может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности. Данные

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

эффекты обычно обратимы, поэтому одновременное применение данных лекарственных средств должно проводиться с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Энап-НЛ во время беременности противопоказано. При диагностировании беременности прием препарата Энап-НЛ должен быть немедленно прекращен, если только прием препарата не считается жизненно необходимым для матери.

Гидрохлоротиазид

Существует ограниченный опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности, особенно в первом триместре. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. На основе фармакологического механизма действия гидрохлоротиазида можно сделать вывод, что его применение во время второго и третьего триместров может привести к нарушению фетоплацентарной перфузии и вызвать у новорожденного такие эффекты, как желтуха, нарушение водно-электролитного баланса и тромбоцитопения.

Гидрохлоротиазид не должен применяться для лечения гестационного отека, гестационной артериальной гипертензии или преэклампсии, поскольку это может привести к снижению ОЦК и плацентарной перфузии без положительного терапевтического эффекта.

Гидрохлоротиазид не должен применяться для лечения артериальной гипертензии у беременных за исключением редких случаев, когда невозможно применение другой терапии.

Нет данных о возможности выведения гидрохлоротиазида из крови новорожденного.

Эналаприл

В опубликованных результатах ретроспективного эпидемиологического исследования новорожденных, матери которых принимали ингибиторы АПФ в течение первого триместра беременности, отмечался повышенный риск развития серьезных врожденных пороков развития по сравнению с новорожденными, чьи матери не принимали ингибиторы АПФ в течение первого триместра беременности. Количество случаев врожденных дефектов было низким, и результаты данного исследования не были повторно подтверждены.

Ингибиторы АПФ могут вызывать заболевание или гибель плода или новорожденного при применении их беременными во время второго и третьего триместров беременности. Применение ингибиторов АПФ в данные периоды сопровождалось отрицательным воздействием на плод и новорожденного, которое проявлялось в виде артериальной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

гипотензии, почечной недостаточности, гиперкалиемии и (или) гипоплазии костей черепа у новорожденного. Также сообщалось о недоношенности, задержке внутриутробного развития плода и незаращении артериального (Боталлова) протока, однако неясно, были ли эти случаи связаны с действием ингибиторов АПФ.

Возможно, развитие олигогидрамниона происходит вследствие снижения функции почек плода. Это осложнение может приводить к контрактуре конечностей, деформации костей черепа, включая его лицевую часть, гипоплазии легких плода. Данные нежелательные эффекты, по-видимому, не являются результатом внутриутробного действия ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности.

Рутинное применение диуретиков во время беременности у здоровых женщин не рекомендуется, поскольку подвергает мать и плод ненужной опасности, а именно – развитию эмбриональной желтухи и желтухи новорожденных, тромбоцитопении и других возможных нежелательных реакций, которые наблюдались у взрослых пациентов.

При назначении препарата Энап-НЛ во время беременности необходимо информировать пациентку относительно потенциального риска для плода. В тех редких случаях, когда применение препарата во время беременности считается необходимым, следует проводить периодическое ультразвуковое обследование для оценки индекса амниотической жидкости. В случае выявления в ходе ультразвукового обследования олигогидрамниона необходимо прекратить прием препарата Энап-НЛ, если только прием препарата не считается жизненно необходимым для матери. Тем не менее, и пациентка, и врач должны знать, что олигогидрамнион развивается при необратимом повреждении плода.

Если на фоне приема ингибиторов АПФ во время беременности наблюдается развитие олигогидрамниона, то в зависимости от срока беременности для оценки функционального состояния плода может быть необходимо проведение стрессового теста, нестрессового теста или определение биофизического профиля плода.

Новорожденные, чьи матери принимали препарат Энап-НЛ во время беременности, должны быть тщательно обследованы в отношении выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. Эналаприл проникает через плацентарный барьер. Он может быть частично удален из кровообращения новорожденного с помощью перитонеального диализа. Теоретически он также может быть удален посредством обменного переливания крови.

Лактация

Применение препарата Энап-НЛ во время грудного вскармливания противопоказано.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Эналаприл и тиазидные диуретики выделяются с грудным молоком матери в следовых количествах. В случае необходимости применения препарата Энап-НЛ в период грудного вскармливания пациентка должна прекратить кормление грудью.

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

При управлении транспортными средствами и механизмами следует учитывать возможность развития головокружения или слабости (см. раздел 4.8.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Препарат Энап-НЛ, как правило, хорошо переносится. В клинических исследованиях нежелательные реакции были, как правило, легкими, преходящими и не требовали прерывания лечения.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100), редко (≥ 1/10 000, но < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно). Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	
Частота неизвестна	немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома (БКК) и плоскоклеточная карцинома (ПКК))****
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нечасто	анемия (включая апластическую и гемолитическую)
Редко	нейтропения, снижение гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, угнетение костномозгового кроветворения, лейкопения, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания
Эндокринные нарушения	
Частота неизвестна	синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
Нарушения метаболизма и питания	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Часто	гипокалиемия, увеличение концентрации холестерина и триглицеридов в крови, гиперурикемия
Нечасто	гипогликемия (см. раздел 4.4.), гипомагниемия, обострение течения подагры*
Редко	повышение концентрации глюкозы в крови
Очень редко	гиперкальциемия (см. раздел 4.4.)
Психические нарушения	
Часто	депрессия
Нечасто	бессонница, повышенная нервозность, снижение либидо*
Редко	необычные сновидения, нарушения сна
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	головная боль, обморок, изменение вкуса
Нечасто	спутанность сознания, сонливость, парестезия, системное головокружение/вертиго
Редко	парезы (по причине гипокалиемии)
Нарушения со стороны органа зрения	
Очень часто	нечеткость зрительного восприятия
Частота неизвестна	острая закрытоугольная глаукома, острая миопия, хориоидальный выпот
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	
Нечасто	шум в ушах
Нарушения со стороны сердца	
Часто	нарушение ритма сердца, стенокардия, тахикардия
Нечасто	ощущение сердцебиения, инфаркт миокарда или инсульт** (возможно, вторичные по отношению к выраженной артериальной гипотензии у пациентов, относящихся к группе высокого риска (см. раздел 4.4.))
Нарушения со стороны сосудов	
Очень часто	головокружение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Часто	выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия
Нечасто	«приливы»
Редко	синдром Рейно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки средостения	
Очень часто	кашель
Часто	одышка
Нечасто	ринорея, боль в горле, охриплость, бронхоспазм/бронхиальная астма
Редко	легочные инфильтраты, респираторный дистресс-синдром (включая пневмонит и отек легких), ринит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония
Очень редко	острый респираторный дистресс-синдром (см. раздел 4.4.)
Желудочно-кишечные нарушения	
Очень часто	тошнота
Часто	диарея, боли в области живота
Нечасто	кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, раздражение желудка, сухость слизистой оболочки полости рта, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, метеоризм*
Редко	стоматит/афтозные язвы, глоссит
Очень редко	интестинальный отек
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Редко	печеночная недостаточность, некроз печени (возможно с летальным исходом), гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический), желтуха, холецистит (особенно у пациентов с желчнокаменной болезнью в анамнезе)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	кожная сыпь (экзантема), реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек: ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел 4.4.)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Нечасто	повышенное потоотделение, кожный зуд, крапивница, алопеция
Редко	многоформная эритема,синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пурпура, обострение течения кожной красной волчанки, пемфигус, эритродермия
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Часто	мышечные судороги***
Нечасто	артралгия*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Нечасто	нарушения функции почек, почечная недостаточность, протеинурия
Редко	олигурия, интерстициальный нефрит
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
Нечасто	эректильная дисфункция
Редко	гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Очень часто	астения
Часто	боль в груди, повышенная утомляемость
Нечасто	чувство дискомфорта, лихорадка
Лабораторные и инструментальные данные	
Часто	гиперкалиемия, увеличение концентрации сывороточного креатинина
Нечасто	повышение концентрации мочевины в крови, гипонатриемия
Редко	повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение концентрации билирубина в сыворотке крови

* Наблюдались только при применении гидрохлоротиазида в дозах 12,5 мг и 25 мг.

** Частота случаев была сравнима с частотой, наблюдавшейся в клинических исследованиях при приеме плацебо или другого препарата сравнения.

*** Частые мышечные судороги наблюдались при применении гидрохлоротиазида в дозах 12,5 мг и 25 мг, нечастые мышечные судороги наблюдались при применении гидрохлоротиазида в дозе 6 мг.

**** На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований, наблюдалась кумулятивная дозозависимая связь между гидрохлоротиазидом и немеланомным раком

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

кожи (БКК и ПКК). Самое большое исследование включало популяцию, состоящую из 71 533 случаев БКК и 8 629 случаев ПКК, соответствующих 1 430 833 и 172 462 участникам исследования в контрольных группах населения соответственно. Высокое кумулятивное применение гидрохлоротиазида (≥ 50 000 мг) было ассоциировано со скорректированным отношением шансов (ОШ), равным 1,29 (95 % ДИ: 1,23–1,35) для БКК и 3,98 (95 % ДИ: 3,68–4,31) для ПКК. Кумулятивная взаимосвязь «доза-ответ» наблюдалась как для БКК, так и для ПКК. В другом исследовании была оценена связь между развитием рака губы (ПКК) и воздействием гидрохлоротиазида: 633 случая развития рака губы были сопоставлены с 63 067 участниками исследования в контрольной группе населения. Кумулятивная взаимосвязь «доза-ответ» была продемонстрирована с учетом скорректированного ОШ 2,1 (95 % ДИ: 1,7–2,6) для обычного применения, увеличившись до ОШ 3,9 (95 % ДИ: 3,0–4,9) для интенсивного применения (≥ 25 000 мг) и ОШ 7,7 (95 % ДИ: 5,7–10,5) для самой высокой кумулятивной дозы (≥ 100 000 мг).

Сообщалось о развитии симптомокомплекса, который может включать все или некоторые из следующих симптомов: лихорадку, серозит, васкулит, миалгию/миозит, артралгию/артрит, положительный тест на антинуклеарные антитела, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилию и лейкоцитоз. Могут также возникать кожная сыпь, фотосенсибилизация и 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»

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: +7 7172 235 135

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

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

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

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

Гидрохлоротиазид

Наиболее часто наблюдались симптомы, вызванные потерей электролитов (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия) и дегидратацией вследствие чрезмерного диуреза. Если ранее применялись сердечные гликозиды, возможно усугубление течения аритмий вследствие гипокалиемии.

Эналаприл

Наиболее характерными симптомами передозировки являются выраженное снижение АД, начинающееся приблизительно через 6 часов после приема препарата одновременно с блокадой РААС, и ступор. Концентрации эналаприлата в сыворотке крови, превышающие

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

в 100 и 200 раз концентрации, наблюдающиеся при применении терапевтических доз, возникали после приема 300 мг и 440 мг эналаприла соответственно.

Комбинация гидрохлоротиазид + эналаприл

Данных по специфической терапии передозировки нет. Лечение симптоматическое и поддерживающее. Пациент должен находиться под тщательным врачебным наблюдением, терапия препаратом должна быть прекращена. Рекомендуется промывание желудка, если препарат принят недавно, а также лечение дегидратации, нарушений водно-электролитного баланса и артериальной гипотензии с помощью стандартных мероприятий. Рекомендуемое лечение передозировки: внутривенная инфузия 0,9 % раствора натрия хлорида. Эналаприлат может быть удален из системного кровообращения с помощью гемодиализа (см. раздел 4.4. «Пациенты, находящиеся на гемодиализе»).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: С09ВА02

Препарат Энап-НЛ представляет собой комбинацию ингибитора АПФ (эналаприла) и диуретика (гидрохлоротиазида).

Препарат Энап-НЛ обеспечивает антигипертензивное и диуретическое действие. Для лечения артериальной гипертензии эналаприл и гидрохлоротиазид могут применяться как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. При этом антигипертензивное действие одного компонента препарата дополняет аналогичное действие другого компонента, терапевтический эффект сохраняется в течение 24 часов.

Механизм действия

Эналаприл

Эналаприл является производным двух аминокислот – L-аланина и L-пролина. После приема внутрь эналаприл быстро всасывается и гидролизуется в эналаприлат, который является высокоспецифичным и длительно действующим ингибитором АПФ, не содержащим сульфгидрильную группу.

АПФ (пептидил-дипептидаза А) катализирует превращение ангиотензина I в прессорный пептид ангиотензин II. После всасывания эналаприл гидролизуется до эналаприлата, который ингибирует АПФ. Ингибирование АПФ приводит к снижению концентрации

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

ангиотензина II в плазме крови, что влечет за собой увеличение активности ренина плазмы крови (вследствие устранения отрицательной обратной связи в ответ на высвобождение ренина) и уменьшение секреции альдостерона.

АПФ идентичен ферменту кининаза II, поэтому эналаприл также может блокировать разрушение брадикинина – пептида, обладающего выраженным вазодилатирующим действием. Значение этого эффекта в терапевтическом действии эналаприла требует уточнения.

Несмотря на то, что основным механизмом, при помощи которого эналаприл снижает АД, считается подавление активности РААС, играющей важную роль в регулировании АД, эналаприл проявляет антигипертензивное действие даже у пациентов с артериальной гипертензией и со сниженной активностью ренина плазмы крови.

Комбинация гидрохлоротиазид + эналаприл

Гидрохлоротиазид является диуретическим и гипотензивным средством, увеличивающим активность ренина плазмы крови. Хотя эналаприл обладает антигипертензивным действием даже у пациентов с артериальной гипертензией и низкой активностью ренина в плазме крови, одновременное применение с гидрохлоротиазидом приводит к более выраженному снижению АД.

Фармакодинамические эффекты

Гидрохлоротиазид

Механизм антигипертензивного действия тиазидных диуретиков (тиазидов) изучен не полностью. Обычно тиазиды не влияют на нормальные значения АД. Гидрохлоротиазид является диуретическим и гипотензивным средством. Он воздействует на механизм реабсорбции электролитов в дистальных извитых почечных канальцах. Гидрохлоротиазид увеличивает экскрецию натрия и хлорида приблизительно в эквивалентных количествах. Натрийурез может сопровождаться некоторой потерей ионов калия и бикарбоната. После приема внутрь диурез начинается в течение 2 часов, достигает максимума в течение примерно 4 часов и длится примерно 6–12 часов.

Эналаприл

Применение эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией приводит к снижению АД как в «положении стоя», так и в «положении лежа» без значимого увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Симптоматическая постуральная гипотензия развивается нечасто. У некоторых пациентов достижение оптимального снижения АД может потребовать нескольких недель терапии. Прерывание терапии эналаприлом не вызывает резкого подъема АД.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Эффективное ингибирование активности АПФ обычно развивается через 2–4 часа после однократного приема дозы эналаприла внутрь. Антигипертензивное действие развивается в течение 1 часа, максимальное снижение АД наблюдается через 4–6 часов после приема препарата. Продолжительность действия зависит от дозы. Однако при применении рекомендованных доз антигипертензивное действие и гемодинамические эффекты сохраняются в течение 24 часов.

В клинических исследованиях гемодинамики у пациентов с эссенциальной гипертензией снижение АД сопровождалось снижением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), небольшим увеличением сердечного выброса и отсутствием изменений или незначительными изменениями ЧСС. После приема эналаприла наблюдалось увеличение почечного кровотока. При этом СКФ не менялась. Однако у пациентов с исходно сниженной клубочковой фильтрацией ее скорость обычно увеличивалась.

Гипотензивная терапия эналаприлом ведет к значительной регрессии гипертрофии левого желудочка и сохранению его систолической функции.

Терапия эналаприлом сопровождается благоприятным влиянием на соотношение фракций липопротеинов в плазме крови и благоприятным влиянием или отсутствием его на сывороточную концентрацию общего холестерина.

Комбинация гидрохлоротиазид + эналаприл

В клинических исследованиях было показано, что применение комбинации эналаприла и гидрохлоротиазида приводит к более выраженному снижению АД в сравнении с монотерапией каждым из препаратов в отдельности и позволяет сохранять антигипертензивное действие препарата Энап-НЛ по меньшей мере в течение 24 часов.

Эналаприл уменьшает потерю ионов калия, обусловленную применением гидрохлоротиазида. Эналаприл и гидрохлоротиазид имеют сходный режим дозирования – однократный прием в сутки, поэтому препарат Энап-НЛ представляет собой удобную лекарственную форму для комбинированного применения эналаприла и гидрохлоротиазида.

5.2. Фармакокинетические свойства

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид не подвергается биотрансформации, но быстро выводится почками. При поддержании концентрации гидрохлоротиазида в плазме крови в течение как минимум 24 часов, период полувыведения (T½) варьировал от 5,6 до 14,8 часов. Не менее 61 % принятой внутрь дозы выводится в неизмененном виде в течение 24 часов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и экскретируется в грудное молоко, не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Эналаприл

После приема внутрь эналаприл быстро всасывается в ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) эналаприла достигается в течение 1 часа после приема внутрь. Степень всасывания эналаприла при приеме внутрь составляет приблизительно 60 %.

После всасывания эналаприл быстро гидролизуется с образованием активного метаболита эналаприлата – мощного ингибитора АПФ. C_{max} эналаприлата наблюдается через 3–4 часа после приема дозы эналаприла внутрь. Выведение эналаприла осуществляется преимущественно почками. Основными метаболитами, определяемыми в моче, являются эналаприлат, составляющий приблизительно 40 % дозы, и неизмененный эналаприл. Нет данных о других значимых путях биотрансформации эналаприла, кроме гидролиза до эналаприлата. Кривая концентрации эналаприлата в плазме крови имеет длительную конечную фазу, по-видимому, обусловленную его связыванием с АПФ. У здоровых добровольцев с нормальной функцией почек равновесная концентрация эналаприлата достигается к 4 дню с начала приема эналаприла. T½ эналаприлата при курсовом применении препарата внутрь составляет 11 часов. Прием пищи не оказывает влияния на всасывание эналаприла. Продолжительность всасывания и гидролиза эналаприла сходна для различных рекомендованных терапевтических доз.

Комбинация гидрохлоротиазид + эналаприл

Регулярный прием комбинации гидрохлоротиазид + эналаприл не влияет или незначительно влияет на биодоступность каждого из компонентов препарата. Препарат Энап-НЛ биоэквивалентен комбинации гидрохлоротиазида и эналаприла.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Крахмал прежелатинизированный

Тальк

Натрия гидрокарбонат

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальном блистере для защиты от влаги.

Лекарственный препарат не требует специальных температурных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

2 или 6 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Нет особых требований к утилизации.

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

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 92 30

Факс: 8 740 740 92 30

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.09.2024 № 20947
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Тел.: +7 (727) 311 08 09

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

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 56 00 11

Адрес эл. почты: info.am@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

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001148)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 23 августа 2022 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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