

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Энап® Р

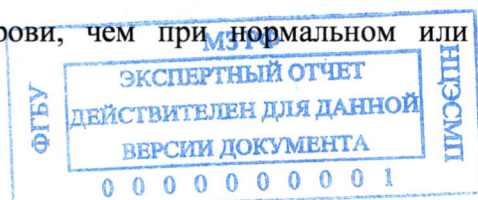
Енап® R

Регистрационный номер:**Торговое наименование:** Энап® Р**Международное непатентованное наименование:** эналаприлат**Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения**Состав****1 ампула (1 мл) содержит:****Действующее вещество:** эналаприлата дигидрат 1,38 мг (эквивалентно эналаприлату 1,25 мг)**Вспомогательные вещества:** бензиловый спирт 9,00 мг, натрия хлорид 6,20 мг, натрия гидроксид q.s. до pH $7,0 \pm 0,2$, вода для инъекций q.s. до 1,00 мл**Описание**

Бесцветный прозрачный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) ингибитор**Код АТХ:** C09AA02**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Эналаприлат является метаболитом эналаприла – ингибитора АПФ. Уменьшает образование ангиотензина II из ангиотензина I, концентрацию альдостерона в плазме крови, повышает высвобождение ренина, стимулирует высвобождение простагландинов и эндотелиального релаксирующего фактора вен, угнетает симпатическую нервную систему. Снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, артериальное давление (АД), пред- и постнагрузку на миокард, расширяет артерии в большей степени, чем вены. Антигипертензивный эффект более выражен при высоком уровне ренина плазмы крови, чем при нормальном или сниженном его уровне. Снижение АД в



139552

терапевтических пределах не оказывает влияния на мозговое кровообращение. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда. Время наступления терапевтического эффекта после внутривенного введения составляет 5-15 минут, достигает максимума через 1-4 часа, сохраняется около 6 часов.

Фармакокинетика

Всасывание

Эналаприлат плохо всасывается после приема внутрь и практически неактивен, поэтому вводится только внутривенно. Максимальная его концентрация в плазме крови (C_{max}) после внутривенного введения достигается через 15 минут.

Распределение

После внутривенного введения быстро распределяется в тканях, наиболее высокие концентрации достигаются в легких, почках и кровеносных сосудах. Период полураспределения составляет 4 часа. Связь с белками плазмы крови 50-60 %. Циркулирует в плазме крови в неизменном виде. Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Эналаприлат не метаболизируется.

Выведение

Выводится из организма в неизменном виде почками (более чем 90 % введенной дозы выделяется с мочой в неизменном виде в течение 24 часов) путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 35 часов.

Фармакокинетика у отдельных групп 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 (см. раздел «Способ применения и дозы»). Следует мониторировать функцию почек.

Эналаприлат может быть удален из системного кровотока путем гемодиализа. Клиренс креатинина (КК) при гемодиализе – 38-62 мл/мин, концентрация эналаприлата в сыворотке крови после 4-часового гемодиализа снижается на 45-75 %.

Нарушение функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью фармакокинетика эналаприлата не изменяется.

Пациенты пожилого возраста

Эналаприлат выводится преимущественно почками. Функция почек у пациентов пожилого возраста может быть снижена; вследствие почечной недостаточности может повышаться риск токсичности, поэтому следует контролировать функцию почек и тщательно подбирать дозу (см. раздел «Способ применения и дозы») у пациентов пожилого возраста.

Показания к применению

- Гипертонический криз.
- Артериальная гипертензия в случаях, когда прием лекарственных средств внутрь невозможен.
- Гипертоническая энцефалопатия.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к эналаприлу или к любому из вспомогательных веществ.
- Гиперчувствительность к другим ингибиторам АПФ.
- Ангионевротический отек в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов 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 нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил/валсартан) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Дети и подростки в возрасте до 18 лет (безопасность и эффективность не доказаны).

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, состояние после трансплантации почки, аортальный стеноз и/или митральный стеноз (с нарушением гемодинамики), гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

(ГОКМП), состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в том числе при терапии диуретиками, соблюдении диеты с ограничением поваренной соли, гемодиализе, диарее, рвоте), гиперкалиемия, отягощенный аллергологический анамнез или ангионевротический отек в анамнезе, одновременное проведение десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых, одновременное проведение процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза) с использованием декстран сульфата, гемодиализ с использованием высокопроточных мембран (таких как AN69[®]), одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями поваренной соли и препаратами лития, системные заболевания соединительной ткани (склеродермия, системная красная волчанка и др.), иммуносупрессивная терапия, лечение с применением аллопуринола или прокаиамида или комбинации указанных осложняющих факторов, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипотензия, угнетение костномозгового кроветворения, цереброваскулярные заболевания (например, недостаточность мозгового кровообращения и др.), реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, почечная недостаточность (КК менее 80 мл/мин), печеночная недостаточность, применение у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет), у пациентов после обширных хирургических вмешательств или проведения общей анестезии, у пациентов негроидной расы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата Энап[®] Р при беременности противопоказано.

Применение ингибиторов АПФ не рекомендуется в I триместре беременности.

Применение ингибиторов АПФ противопоказано во II и III триместрах беременности.

Эпидемиологические данные относительно риска тератогенного воздействия вследствие применения ингибиторов АПФ в течение I 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.

Применение ингибиторов АПФ во II и III триместрах может оказывать фетотоксическое воздействие (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление окостенения костей

череп) и приводить к неонатальной токсичности (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Развитие олигогидрамниона, предположительно обусловленное снижением функции почек плода, может приводить к контрактурам конечностей, деформациям костей лицевого черепа и гипоплазии легких. При применении ингибитора АПФ со II триместра беременности рекомендуется проводить УЗИ почек и костей черепа.

Новорожденных, матери которых принимали ингибиторы АПФ, следует тщательно наблюдать на предмет артериальной гипотензии.

Период грудного вскармливания

В случае необходимости применения препарата Энап® Р в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Ограниченные фармакокинетические данные демонстрируют очень низкие концентрации эналаприлата в грудном молоке.

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

Способ применения и дозы

Препарат Энап® Р применяется медицинскими работниками только в условиях стационара.

Стерильно!

Препарат вводится внутривенно струйно, медленно, в течение 5 минут или капельно в разведении в 20-50 мл 5 % раствора декстрозы (глюкозы), 0,9 % раствора натрия хлорида по 1,25 мг (1 мл – 1 ампула) препарата каждые 6 часов.

Обычная доза составляет 1,25 мг (1 мл – 1 ампула) препарата каждые 6 часов, включая пациентов, принимавших ранее препарат Энап® для приема внутрь (таблетки).

Лечение эналаприлатом обычно продолжается в течение 48 часов. Затем следует продолжить лечение эналаприлом.

У пациентов, принимающих диуретики, начальная доза препарата Энап® Р уменьшается до 0,625 мг (0,5 мл – ½ ампулы). Если через 1 час после введения препарата терапевтический эффект неудовлетворительный, такая же доза может быть введена повторно, а после 6 часов продолжено лечение в дозе 1,25 мг каждые 6 часов.

Дозировка при почечной недостаточности

При умеренно выраженной хронической почечной недостаточности (ХПН) для пациентов с КК более 30 мл/мин (концентрация креатинина в сыворотке крови не превышает 265 мкмоль/л) доза составляет 1,25 мг (1 мл – 1 ампула) препарата Энап® Р каждые 6 часов, коррекции дозы не требуется. Если через 1 час после введения терапевтический эффект неудовлетворительный, доза 1,25 мг (1 мл – 1 ампула) может быть введена повторно, а по истечении 6 часов продолжено лечение в дозе 1,25 мг (1 мл – 1 ампула) каждые 6 часов.

Для пациентов с КК менее 30 мл/мин (концентрация креатинина в сыворотке крови превышает 265 мкмоль/л) начальная доза составляет 0,625 мг (0,5 мл – ½ ампулы), с последующим контролем показателей АД в течение 1 часа для выявления риска выраженного снижения АД. При отсутствии эффекта через 1 час введение препарата Энап® Р в дозе 0,625 мг (0,5 мл – ½ ампулы) повторяют, и лечение продолжают в дозе 1,25 мг (1 мл – 1 ампула) каждые 6 часов.

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.

Применение у пациентов пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста доза эналаприлата должна соответствовать функции почек.

При переходе на прием эналаприла внутрь

Рекомендуемая начальная доза эналаприла составляет 5 мг в сутки для пациентов, которым ранее вводились обычные (1,25 мг/мл) дозы препарата Энап® Р. При необходимости доза может быть увеличена. Для пациентов, лечение которых проводилось вдвое сниженной начальной дозой 0,625 мг (0,5 мл – ½ ампулы) препарата Энап® Р, рекомендуемая начальная доза эналаприла при переходе на прием внутрь составляет 2,5 мг в сутки.

Побочное действие

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно).

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.

Нарушения со стороны эндокринной системы:

частота неизвестна – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушение со стороны обмена веществ и питания:

нечасто – гипогликемия (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения психики:

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 лабиринтные нарушения:

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:

очень часто – кашель;

часто – одышка;

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

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

Нарушения со стороны пищеварительной системы:

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 скелетно-мышечной 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 половых органов и молочной железы:

нечасто – импотенция;

редко – гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

очень часто – астения;

часто – повышенная утомляемость;

нечасто – чувство дискомфорта, лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные:

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.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД вплоть до развития коллапса, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения или тромбоэмболических осложнений, судороги, ступор.

Лечение: при выраженном снижении АД – придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами, внутривенно ввести 0,9 % раствор натрия хлорида. Гемодиализ эффективен: скорость выведения – 38-62 мл/мин (сывороточные концентрации эналаприлата снижаются на 45-57 % после 4-часового гемодиализа). Рекомендуется регулярный контроль показателей жизненно важных функций: АД, функции дыхания, содержания калия в сыворотке крови и диуреза.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) выше в случае двойной блокады РААС, т. е. при одновременном применении АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена, в сравнении с применением препарата одной из перечисленных групп.

При необходимости одновременного применения препаратов рекомендовано контролировать АД, функцию почек и водно-электролитный баланс.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

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

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

Следует также соблюдать осторожность при одновременном применении эналаприла (эналаприлата) 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.

Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм)

Одновременное применение с ингибиторами АПФ может увеличивать риск развития гиперкалиемии.

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. Выраженное антигипертензивное действие можно уменьшить путем отмены диуретика, увеличения потребления воды или поваренной соли, а также при условии начала лечения эналаприлатом с низкой дозы.

Другие гипотензивные препараты

Одновременное применение с эналаприлатом бета-адреноблокаторов, альфа-адреноблокаторов, ганглиоблокирующих средств, метилдопы, блокаторов «медленных» кальциевых каналов, нитроглицерина или других нитратов может дополнительно снижать АД.

Литий

При одновременном применении ингибиторов АПФ с препаратами лития наблюдали преходящее повышение сывороточной концентрации лития и развитие интоксикации литием. Применение тиазидных диуретиков может привести к дополнительному повышению сывороточной концентрации лития и риска интоксикации литием при одновременном применении ингибиторов АПФ. Одновременное применение эналаприлата с литием не рекомендуется. При необходимости применения такой комбинации следует тщательно контролировать сывороточные концентрации 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.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Одновременное применение НПВП (в том числе селективных ингибиторов циклооксигеназы-2) может ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ или АРА II.

НПВП 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 острой почечной недостаточности, особенно у пациентов с нарушенной функцией 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.

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин

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 нарушением функции почек.

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4) (глиптины) (например, ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин)

При одновременном применении с ингибиторами АПФ возрастает риск возникновения ангионевротического отека вследствие подавления активности ДПП-4 глиптином.

Этанол

Этанол усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

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.

Теofilлин

Ослабляет действие лекарственных препаратов, содержащих теofilлин.

Аллопуринол, цитостатики, иммунодепрессанты (в том числе метотрексат, циклофосфамид)

Одновременное применение с ингибиторами АПФ может повышать риск развития лейкопении. При одновременном применении с аллопуринолом повышается риск развития аллергической реакции, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

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.

Антациды

Антациды могут уменьшать биодоступность ингибиторов АПФ.

Препараты золота

При применении ингибиторов АПФ, в том числе эналаприлата, у пациентов, получающих внутривенно препарат золота (натрия ауротиомалат), был описан симптомокомплекс, включающий гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

Не наблюдалось клинически значимого фармакокинетического взаимодействия эналаприла (эналаприлата) с *гидрохлоротиазидом, фуросемидом, дигоксином, тимололом, метилдопой, варфаринном, индометацином, сулиндаком и циметидином.*

При одновременном применении с *пропранололом* снижается концентрация эналаприлата в сыворотке крови, но данный эффект клинически незначим.

Эстрамустин

Одновременное применение ингибиторов АПФ с эстрамустином сопровождается риском развития ангионевротического отека.

Рацекадотрил (ингибитор энкефалиназы, применяемый для лечения острой диареи)

У пациентов, одновременно применяющих рацекадотрил, увеличивается риск развития ангионевротического отека.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы

При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими комбинацию ингибитора неприлизина с антагонистом рецепторов ангиотензина II – сакубитрил/валсартан, 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/валсартан. Таким образом противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил/валсартан, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

Тканевые активаторы пламиногена

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

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

У пациентов, одновременно применяющих ингибитор АПФ и ингибитор mTOR, увеличивается риск развития ангионевротического отека.

Особые указания

Препарат Энап® Р применяется только в условиях стационара.

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. 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 ИБС или цереброваскулярными заболеваниями, у которых резкое выраженное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития выраженной артериальной гипотензии пациенту следует придать горизонтальное положение, ноги приподнять 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 ОЦК.

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.

Аортальный или митральный стеноз, 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 < 80 мл/мин) начальную дозу препарата Энап® Р следует подбирать, в первую очередь, с учетом КК 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 недостаточности. Изменения обычно были обратимы после отмены препарата Энап® Р.

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.

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.

Трансплантация почки

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

Двойная блокада РААС

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 м² площади поверхности тела) противопоказано и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Нарушение функции печени

В редких случаях терапия ингибиторами АПФ сопровождалась развитием синдрома, начинающегося с холестатической желтухи и гепатита вплоть до развития фульминантного некроза печени. 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/агранулоцитоз

У пациентов, применявших ингибиторы АПФ, описаны случаи нейтропении/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), 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.

При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил/валсартан, 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/валсартан. Таким образом, противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил/валсартан, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

Тканевые активаторы плазминогена

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

Пациенты, одновременно применяющие ингибитор АПФ и ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), рацекадотрил, ингибиторы ДПП-4 (глиптины), могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека

(например, отек верхних дыхательных путей или языка с нарушением или без нарушения дыхания). Следует проявлять осторожность при назначении рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и ингибиторов ДПП-4 (глиптины) (например, вилдаглиптин) пациентам, уже принимающим ингибитор 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 при проведении процедур десенсибилизации.

Анафилактоидные реакции во время проведения 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.

Гемодиализ

Вследствие повышения риска развития анафилактоидных реакций не следует применять препарат пациентам, находящимся на гемодиализе с применением высокопроточных полиакрилонитриловых мембран (AN69®). 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.

Кашель

При применении препарата Энап® Р может возникнуть «сухой», непродуктивный, длительный кашель, который исчезает после прекращения применения ингибиторов АПФ, что необходимо учитывать при дифференциальном диагнозе кашля на фоне применения ингибитора АПФ.

Хирургическое вмешательство, общая анестезия

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологические процедуры) необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о применении препарата Энап® Р.

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). 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.

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.

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.

Специальная информация о вспомогательных веществах

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

Влияние на способность к управлению транспортными средствами, механизмами

При применении препарата Энап® Р необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, механизмами и занятии другими потенциально

опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (возможно развитие головокружения вследствие резкого снижения АД, особенно у пациентов, принимающих диуретики).

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения, 1,25 мг/мл.

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 контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. 1 блистер упаковывают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

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

Производитель

Производитель

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

Фасовщик (Первичная упаковка)

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

Упаковщик (Вторичная (потребительская) упаковка)

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

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: (495) 994-70-70, факс: (495) 994-70-78

Выпускающий контроль качества

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

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: (495) 994-70-70, факс: (495) 994-70-78

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

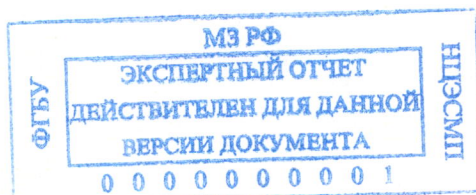
ООО «КРКА-РУС», 143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994-70-70, факс: +7 (495) 994-70-78

Представитель фирмы



Тамкович Т. В.



139552