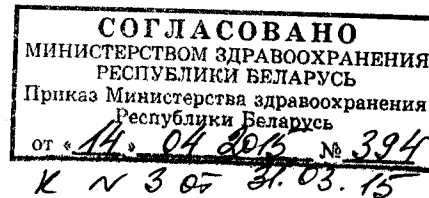


**ИНСТРУКЦИЯ**

по медицинскому применению лекарственного средства

**Энамед Н**



**Регистрационный номер**

**Торговое название: Энамед Н**

**Международное непатентованное название: Эналаприл в комбинации с диуретиком (Enalapril and diuretics)**

**Описание:**

*Таблетки 10 мг эналаприла + 12,5 мг гидрохлортиазида*

Круглые таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрической формы с риской с одной стороны и фаской с двух сторон.

*Таблетки 10 мг эналаприла + 25 мг гидрохлортиазида*

Круглые, таблетки, белого или белого с желтоватым оттенком цвета, цилиндрические, двояковыпуклой формы.

*Таблетки 20 мг эналаприла + 12,5 мг гидрохлортиазида*

Круглые таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета двояковыпуклой формы с риской с одной стороны.

**Состав:**

1 таблетка содержит:

*Активные вещества:*

Эналаприла малеат	10 мг	10 мг	20 мг
Гидрохлортиазид	12,5 мг	25 мг	12,5 мг

*Вспомогательные вещества:* лактоза безводная, целлюлоза микрокристаллическая, повидон, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

**Форма выпуска:** таблетки

**Фармакотерапевтическая группа:** Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в комбинации с диуретиками.

**Код АТХ: C09BA02**

## **Фармакологические свойства**

### *Фармакодинамика*

#### Эналаприла малеат

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) относится к пептидил-дипептидазам и катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, обладающий вазопрессорным действием. После всасывания эналаприл гидролизуется с образованием энаприлата, который в свою очередь ингибирует АПФ. Ингибирование АПФ приводит к снижению ангиотензина II в плазме крови, который приводит к повышению активности ренина плазмы крови (вследствие устранения отрицательной обратной связи при высвобождении ренина) и снижает секрецию альдостерона.

АПФ идентичен кининазе II. Таким образом эналаприл может блокировать распад брадикинина, мощного сосудорасширяющего пептида. Однако роль данного эффекта в терапевтическом действии эналаприла еще не изучена.

Предполагается, что механизм, посредством которого эналаприл снижает артериальное давление, заключается, главным образом, в подавлении ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая играет главную роль в регуляции артериального давления; эналаприл оказывает гипотензивное действие даже у пациентов с артериальной гипертензией и низкой активностью рениновой системы.

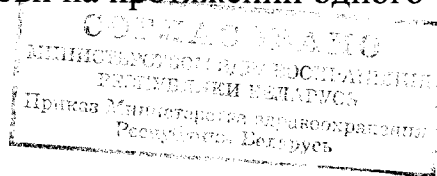
#### Эналаприла малеат – гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид относится к диуретикам тиазидового ряда и оказывает мочегонное действие за счет подавления реабсорбции натрия в кортикальном сегменте почечных канальцев. Хотя один эналаприл проявляет гипотензивное действие даже у пациентов с низкорениновой гипертензией, одновременное применение с гидрохлортиазидом у таких пациентов приводит к более выраженному снижению артериального давления.

### *Фармакокинетика*

#### Абсорбция

При пероральном применении эналаприл быстро всасывается, достигая максимальных концентраций в сыворотке крови на протяжении одного часа. Из расчета



по выведению с мочой, показатель абсорбции эналаприла при пероральном применении эналаприла малеата составляет приблизительно 60%. После абсорбции эналаприл быстро и экстенсивно гидролизуется до энаприлата – мощного ингибитора АПФ. Максимальные концентрации эналаприлата в сыворотке крови достигаются через 3-4 часа после перорального применения эналаприла малеата.

Профиль концентраций энаприлата в сыворотке крови характеризуется пролонгированной терминальной фазой, вероятно вследствие связывания с АПФ. У людей с нормальной функцией почек равновесное состояние концентраций эналаприлата в сыворотке крови достигается на четвертый день перорального применения эналаприла малеата. Прием пищи не влияет на абсорбцию эналаприла малеата из ЖКТ. Объем абсорбции и гидролиз эналаприла являются подобными при приеме разных доз в пределах рекомендованного терапевтического диапазона.

#### Распределение

Исследования на животных показали, что эналаприл плохо проникает или не проникает через гематоэнцефалический барьер; энаприлат не проникает в головной мозг. Эналаприл проникает через плацентарный барьер.

Гидрохлортиазид проникает через плацентарный и не проникает через гематоэнцефалический барьер.

#### Биотрансформация

Признаков выраженного метаболизма эналаприла нет, за исключением превращения в энаприлат.

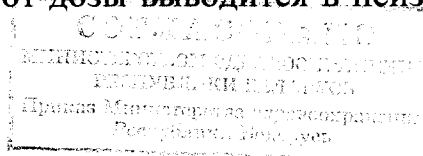
Гидрохлортиазид не метаболизируется, но быстро выводится почками.

#### Выведение

Эналаприл выводится преимущественно с мочой. Основными компонентами в моче являются энаприлат, составляющий около 40% от дозы, и эналаприл в неизменном виде. Эффективный период полунакопления энаприлата после многократного перорального применения эналаприла малеата составляет 11 часов.

При мониторинге уровней гидрохлортиазида в плазме крови в течение минимум 24-х часов, период полувыведения из плазмы крови составлял 5,6 – 14,8 часов.

Гидрохлортиазид не метаболизируется, но быстро выводится почками. При пероральном применении как минимум 61% от дозы выводится в неизменном виде в



течение 24 часов.

### Нарушение функции почек

Экспозиция эналаприла и энаприлата возрастает при почечной недостаточности. При почечной недостаточности легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина 40-60 мл/мин) AUC (площадь под кривой «концентрация-время») эналаприлата в состоянии равновесия при дозе 5 мг 1 р./сут. Примерно в 2 раза выше, чем при нормальной функции почек. При почечной недостаточности тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин) AUC возрастает приблизительно в 8 раз. У таких пациентов при многократном введении эналаприла малеата удлиняется эффективный период полувыведения энаприлата и увеличивается время достижения состояния равновесия.

### Лактация

После применения в послеродовой период разовой дозы 20 мг у 5 женщин максимальная концентрация эналаприла в грудном молоке составляла в среднем 1,7 мкг/л (от 0,54 до 5,9 мкг/л) через 4-6 часов после приема препарата. Максимальный уровень энаприлата составил в среднем 1,7 мкг/л (от 1,2 до 2,3 мкг/л); максимальные уровни достигались в разное время в течение 24-часового периода. Исходя из данных о максимальных уровнях в грудном молоке, предполагаемое максимальное поступление препарата в организм ребенка при грудном вскармливании составит 0,16% от дозы, принятой матерью (с коррекцией на массу тела).

### **Показания к применению**

Энамед Н показан для лечения артериальной гипертензии легкой и умеренной степени тяжести у пациентов, состояние которых было стабилизировано при применении отдельных компонентов препарата в таких же дозах.

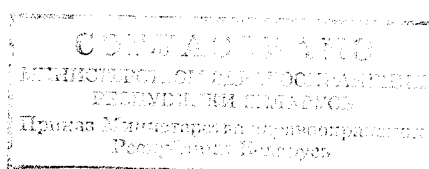
### **Способ применения и дозы**

Комбинированный препарат с фиксированными дозами активных компонентов не подходит для начального лечения.

### *Способ применения*

Перорально.

Дозу препарата Энамед Н следует определять, прежде всего, исходя из опыта применения эналаприла малеата.



## Взрослые

### *Эссенциальная гипертензия*

#### *Таблетки 10 мг эналаприла +12,5 мг гидрохлортиазида*

1 таблетка 1 раз в сутки. Если необходимо, дозу можно увеличить до 2 таблеток 1 раз в сутки, данная доза является максимальной суточной.

#### *Таблетки 10 мг эналаприла + 25 мг гидрохлортиазида*

1 таблетка 1 раз в сутки. Данная доза является максимальной суточной.

#### *Таблетки 20 мг эналаприла +12,5 мг гидрохлортиазида*

1 таблетка 1 раз в сутки. Если необходимо, дозу можно увеличить до 2 таблеток 1 раз в сутки, данная доза является максимальной суточной.

### *Предшествующее лечение диуретиками*

После приема первой дозы препарата может возникнуть симптоматическая гипотензия. Чаще гипотензия наблюдается в пациентов с нарушением водного или солевого баланса в результате предшествующего применения диуретиков. Терапию диуретиками следует прекратить за 2-3 дня до начала применения препарата Энамед Н.

### *Дозировка при нарушении функции почек*

У пациентов с нарушениями функции почек при клиренсе креатинина 30 мл/минуту и ниже (то есть при умеренном или тяжелом нарушении функции почек) препарат Энамед Н противопоказан. У пациентов с клиренсом креатинина от > 30 до < 80 мл/минуту препарат Энамед Н следует применять только после подбора дозы каждого из компонентов отдельно.

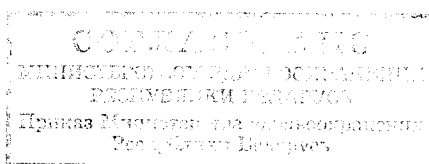
### *Применение у пациентов пожилого возраста*

В клинических исследованиях, эффективность и переносимость эналаприла малеата и гидрохлортиазида, применяющихся одновременно, были сопоставимы у пациентов пожилого возраста и более молодых пациентов с артериальной гипертензией.

### *Применение у детей*

Безопасность и эффективность препарата Энамед Н в данной группе пациентов не доказана. Поэтому, Энамед Н не рекомендуется назначать детям и подросткам.

## **Побочное действие**



Указанную ниже частоту нежелательных реакций определяли, используя следующее примечание: очень часто ( $> 1/10$ ), часто ( $> 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $> 1/1.000 - < 1/100$ ), редко ( $> 1/10.000 - < 1/1.000$ ), очень редко ( $< 1/10.000$ ), неизвестно (нельзя определить на основании имеющихся данных).

#### *Эналаприл*

*Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы:* редко: снижение гемоглобина и гематокрита; очень редко - угнетение функции костного мозга, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз, гемолитическая анемия, лимфаденопатия, эозинофилия, аутоиммунные заболевания;

*Со стороны эндокринной системы:* редко: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона;

*Со стороны центральной нервной системы:* часто: головная боль, головокружение, обморок; нечасто: бессонница, тревожность, паническое состояние, растерянность, депрессия, нарушение сна, «кошмарные» сновидения, сонливость; редко: парестезии, нарушение памяти, периферическая нейропатия, тремор, мигрень, спутанность сознания;

*Со стороны органа зрения:* редко: нарушение зрения, конъюнктивит, снижение остроты зрения, сухость и жжение глаз;

*Со стороны органа слуха:* нечасто: вертиго, шум в ушах;

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто: выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия; нечасто: ощущение сердцебиения, боль в груди, аритмии (фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, тахикардия, фибрилляция желудочков), стенокардия, атриовентрикулярная блокада II степени, нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда;

*Со стороны дыхательной системы:* часто: кашель; нечасто: ринит, заложенность носа; очень редко: синусит, фарингит, ларингит, боль в горле, охриплость, одышка, бронхит, инфильтраты в легких, бронхоспазм/бронхиальная астма;

*Со стороны пищеварительной системы:* часто: тошнота, диарея; нечасто: боль в животе, запор; редко: сухость слизистой оболочки полости рта, стоматит, метеоризм, рвота, гастрит, нарушение вкуса, язвенная болезнь, афтозные язвы; очень

редко: панкреатит, кишечная непроходимость, интестинальный ангионевротический отек;

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* нечасто: повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации билирубина; очень редко: нарушение функции печени, гепатоцеллюлярный или холестатический гепатит, желтуха;

*Аллергические реакции:* нечасто: кожная сыпь, зуд; редко: ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани, дисфония, крапивница; очень редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, фотосенсибилизация;

*Со стороны кожных покровов:* редко: алоpecia, псориаз, дерматит, сухость кожи; очень редко: псевдолимфома, пузырьчатка;

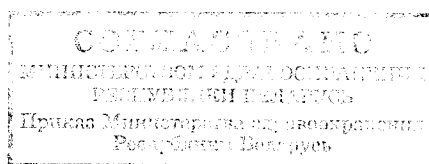
*Со стороны мочеполовой системы:* часто: нарушение функции почек; редко: уремия, острая почечная недостаточность, протеинурия; очень редко: олигурия, анурия;

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:* часто: мышечные спазмы, боль в спине, боль в ногах, миалгия; нечасто: боль в руках, артралгия, костно-мышечная боль, тугоподвижность и припухлость суставов;

*Со стороны репродуктивной системы:* нечасто: импотенция; редко: гинекомастия;

*Прочие:* часто: астения, повышенная утомляемость, гиперкалиемия; нечасто: повышение температуры тела, незначительное повышение концентрации мочевины и креатинина; редко: гипонатриемия; очень редко: гипергликемия, у пациентов с сахарным диабетом - гипокликемия, носовое кровотечение, васкулит, синдром Рейно, «приливы» крови к коже лица. Описан симптомокомплекс, который может включать лихорадку, миалгию и артралгию, серозит, васкулит, повышение скорости оседания эритроцитов, лейкоцитоз и эозинофилию, кожную сыпь, положительный тест на антинуклеарные антитела.

*Гидрохлортиазид*



*Со стороны крови и лимфатической системы:* редко: нейтропения и агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, угнетение функции костного мозга.

*Со стороны обмена веществ и питания:* нечасто: анорексия, гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперкальциемия и гипохлоремический алкалоз, увеличение концентрации холестерина и триглицеридов, обострение течения подагры;

*Со стороны нервной системы:* часто: депрессия, нарушение сна; нечасто: бессонница, парестезии, головокружение;

*Со стороны органа зрения:* редко: преходящее нарушение зрения, ксантопсия;

*Со стороны органа слуха:* редко: вертиго;

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* редко: ортостатическая гипотензия, васкулит, аритмии;

*Со стороны дыхательной системы:* нечасто: респираторный дистресс-синдром (включая пневмонит и некардиогенный отек легких);

*Со стороны пищеварительной системы:* редко: сialаденит, запор, диарея, раздражение слизистой оболочки ЖКТ; очень редко: панкреатит;

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* нечасто: желтуха (внутрипеченочный холестаза), холецистит;

*Аллергические реакции:* редко: фотосенсибилизация; очень редко: крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Лайелла, пурпура, некротический васкулит, синдром Стивенса-Джонсона, анафилактические реакции вплоть до шока;

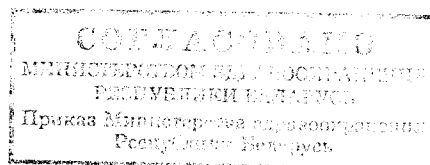
*Прочие:* снижение потенции, лихорадка.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к эналаприлу или к другим ингибиторам АПФ, гидрохлортиазиду или другим производным сульфонамида или другим компонентам препарата;

- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;

- анурия;

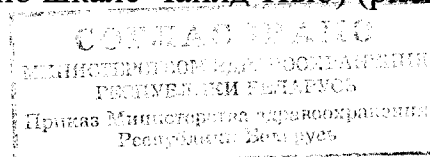




- ангионевротический отек в анамнезе (в том числе связанный с применением ингибиторов АПФ);
- наследственный и/или идиопатический ангионевротический отек;
- тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин);
- одновременное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов АТII с Алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или умеренной/тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не установлены).

### **С осторожностью**

- двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки (риск развития почечной недостаточности);
- ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания (в том числе недостаточность мозгового кровообращения), т.к. чрезмерное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда и инсульта;
- стеноз устья аорты или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- выраженный атеросклероз;
- тяжелые аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани (в том числе системная красная волчанка, склеродермия);
- угнетение костномозгового кроветворения;
- сахарный диабет, т.к. тиазидные диуретики могут снижать толерантность к глюкозе;
- гиперкалиемия;
- состояние после трансплантации почки (опыт применения препарата отсутствует);
- нарушение функции печени (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (риск развития печеночной комы);



- нарушения функции почек (КК более 30 мл/мин);
- состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в результате терапии диуретиками, при ограничении потребления поваренной соли, диарее, рвоте);
- первичный гиперальдостеронизм;
- острый приступ закрытоугольной глаукомы;
- пожилой возраст;
- подагра и/или гиперурикемия;
- артериальная гипотензия.

### **Передозировка**

Специальных указаний по лечению пациентов с передозировкой препарата Энамед Н не имеется. Лечение носит симптоматический и поддерживающий характер. В случае передозировки следует прекратить прием Энамед Н и поместить пациента под медицинское наблюдение. Возможными мерами по устранению передозировки являются вызывание рвоты, назначение активированного угля, назначение слабительных в случае, если препарат был принят недавно, а также борьба с обезвоживанием, нарушением электролитного баланса и артериальной гипотензией с помощью общепринятых методов.

### Эналаприла малеат

На сегодняшний день наиболее часто встречающимся признаком передозировки является выраженная артериальная гипотензия, начинающаяся примерно через шесть часов после приема таблеток и сопровождающаяся блокадой ренин-ангиотензивной системы и ступором. При передозировке ингибиторами АПФ могут развиваться следующие симптомы: острая сосудистая недостаточность, нарушения электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, сердцебиение, брадикардия, головокружение, тревожное состояние и кашель. После приема внутрь 300 мг и 440 мг эналаприла сообщалось о случаях превышения сывороточных уровней эналаприлата соответственно в 100 и в 200 раз по сравнению с уровнями, обычно наблюдаемыми после приема терапевтических доз.

Для лечения передозировки рекомендуется внутривенная инфузия физиологиче-

ского раствора. При развитии артериальной гипотензии пациента следует уложить в противошоковое положение. Возможно проведение инфузии ангиотензина II и/или внутривенное введение катехоламинов (при наличии этих препаратов). Если с момента приема прошло небольшое количество времени, показаны меры по выведению эналаприла малеата из организма (искусственная рвота, промывание желудка, прием абсорбентов и сульфата натрия. Энаприлат поддается выведению из кровеносного русла с помощью гемодиализа. При стойкой брадикардии показана терапия с использованием кардиостимулятора. При этом следует осуществлять непрерывный контроль за жизненно важными показателями, а также уровнем электролитов и креатинина в сыворотке.

### Гидрохлортиазид

Наиболее часто наблюдаемыми признаками и симптомами являются таковые, обусловленные снижением концентрации электролитов в крови (гипокалиемия, гипохлоремия и гипонатриемия), а также обезвоживанием, возникающим в результате чрезмерного диуреза. В случае приема сердечных гликозидов гипокалиемия способна вести к усугублению сердечных аритмий.

### **Особые указания**

#### Эналаприл

##### *Симптоматическая артериальная гипотония*

Симптоматическая артериальная гипотония в редких случаях наблюдается у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. При лечении эналаприлом риск симптоматической гипотензии повышен при нарушении водно-электролитного обмена и потерях жидкости, например, после лечения диуретиками, диеты с ограничением соли, диализа, диареи или рвоты. Симптоматическая гипотензия наблюдалась у пациентов с сердечной недостаточностью и с сопутствующей почечной недостаточностью или без таковой. Ее риск выше у пациентов с сердечной недостаточностью более тяжелой степени, что связано с применением высоких доз петлевых диуретиков, гипонатриемией или нарушением функции почек. У таких пациентов лечение следует начинать под строгим медицинским наблюдением, и во время лечения регулярно контролировать их состояние. Эти же рекомендации применимы в отношении пациентов с ишемической болезнью

сердца или с поражением сосудов головного мозга, у которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или острому нарушению мозгового кровообращения.

При развитии артериальной гипотонии пациента следует уложить на спину и при необходимости провести инфузию физиологического раствора. Преходящая артериальная гипотония не является противопоказанием для дальнейшего лечения, которое может быть продолжено после нормализации артериального давления на фоне инфузионной терапии.

#### *Стеноз устья аорты и отверстия митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия*

Как и все сосудорасширяющие средства, ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением оттока крови из левого желудочка, а также при кардиогенном шоке и стенозе, оказывающем существенное влияние на гемодинамику.

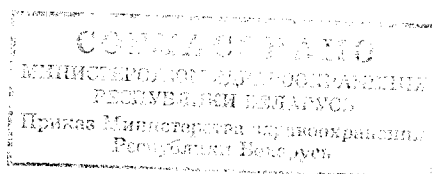
#### *Нарушение функции почек*

При нарушении функции почек начальную дозу эналаприла определяют на основании клиренса креатинина, а затем корректируют по реакции организма на лечение. У таких пациентов обязателен регулярный контроль концентрации калия и креатинина.

Сообщалось о развитии почечной недостаточности на фоне лечения эналаприлом, главным образом у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или с заболеваниями почек, включая стеноз почечной артерии. При своевременной диагностике и адекватном лечении почечная недостаточность, связанная с приемом эналаприла, носит обратимый характер.

У некоторых пациентов без явной патологии почек наблюдалось увеличение концентрации мочевины и креатинина в крови, особенно при совместном назначении эналаприла и диуретиков. В этом случае может потребоваться снижение дозы эналаприла и/или отмена диуретика. При этом следует, прежде всего, учесть, что в данном случае может иметь место стеноз почечной артерии.

#### *Вазоренальная гипертензия*



При лечении ингибиторами АПФ пациентов с реноваскулярной артериальной гипертонией и билатеральным стенозом почечных артерий или односторонним стенозом почечной артерии единственной почки повышен риск артериальной гипотонии и почечной недостаточности. В этом случае нарушение функции почек может сопровождаться лишь незначительным изменением сывороточной концентрации креатинина. Таким пациентам препарат назначают под постоянным медицинским наблюдением и в низкой дозе, которую затем осторожно повышают, контролируя функцию почек.

#### *Трансплантация почки*

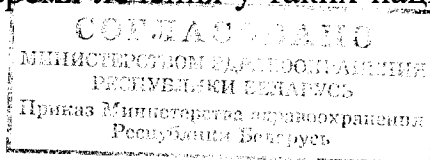
Клинический опыт применения ЭНАМЕД Н у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует. В связи с этим таким пациентам препарат не рекомендован.

#### *Печеночная недостаточность*

В редких случаях применение ингибиторов АПФ сопровождалось синдромом, начинавшимся с холестатической желтухи или гепатита и заканчивавшимся молниеносным некрозом печени и (иногда) летальным исходом. Механизм развития данного синдрома неясен. Пациентам, у которых на фоне лечения ингибиторами АПФ развивается желтуха или существенно возрастает уровень печеночных ферментов, необходимо отменить ингибиторы АПФ и назначить соответствующее лечение.

#### *Нейтропения / агранулоцитоз*

Сообщалось о развитии нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ. При нормальной функции почек и отсутствии других провоцирующих факторов нейтропения возникает достаточно редко. Эналаприл следует с осторожностью назначать пациентам с поражением сосудов на фоне коллагенозов, при лечении иммунодепрессантами, аллопуринолом или прокаинамидом, либо при сочетании вышеупомянутых факторов, особенно у пациентов с предшествующим нарушением функции почек. У некоторых пациентов развивались тяжелые инфекции, которые в ряде случаев не поддавались интенсивной антибиотикотерапии. Во время лечения у таких пациентов пе-



риодически проверяют лейкоцитарную формулу, при этом всем пациентам рекомендуется сообщать врачу о любых признаках инфекции.

#### *Реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек*

При лечении ингибиторами АПФ, в частности эналаприлом, сообщалось о развитии ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, надгортанника и/или гортани. Такой отек может развиваться в любой момент на фоне лечения.

В этом случае следует немедленно прекратить прием ЭНАМЕД Н и поместить пациента под медицинское наблюдение до полного разрешения всех симптомов. Даже если ангионевротический отек поражает только язык, без сопутствующей дыхательной недостаточности, необходимо длительное наблюдение, поскольку лечения антигистаминными средствами и кортикостероидами может быть недостаточно.

В редких случаях сообщалось о смерти пациента в связи с ангионевротическим отеком гортани или языка. При отеке языка, надгортанника или гортани повышен риск обструкции дыхательных путей, особенно у пациентов, перенесших операцию на дыхательных путях. В таких случаях необходимы экстренные меры, в частности подкожное введение раствора эпинефрина 1:1000 (0,3 - 0,5 мл) и/или обеспечение проходимости дыхательных путей. Затем пациента оставляют под медицинским наблюдением до полного исчезновения симптомов.

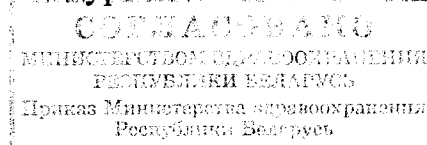
У представителей негроидной расы отмечены более частые случаи ангионевротического отека по сравнению с остальными пациентами, получавшими ингибиторы АПФ.

Пациенты с ангионевротическим отеком другой этиологии в анамнезе при назначении ингибиторов АПФ попадают в группу повышенного риска по данному осложнению.

#### *Анафилактические реакции при десенсибилизации ядом насекомых*

В редких случаях у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, наблюдались угрожающие жизни анафилактоидные реакции при десенсибилизации ядом перепончатокрылых насекомых. Таких реакций можно избежать посредством временной отмены ингибиторов АПФ перед каждой процедурой десенсибилизации.

#### *Анафилактоидные реакции при аферезе ЛПНП*



В редких случаях у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, наблюдались угрожающие жизни анафилактикоидные реакции при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с декстрана сульфатом. Этих реакций можно избежать посредством временной отмены ингибиторов АПФ перед каждой процедурой афереза.

#### *Гемодиализ*

Сообщалось о развитии анафилактикоидных реакций при проведении гемодиализа с мембранами высокой пропускной способности (напр., AN 69) у пациентов, получавших ингибиторы АПФ. При необходимости гемодиализа рекомендуется использовать диализные мембраны другого типа или назначать препарат из другого класса гипотензивных средств.

#### *Пациенты с сахарным диабетом*

Пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные противодиабетические препараты или инсулин, перед началом лечения ингибиторами АПФ необходимо проинструктировать на предмет тщательного контроля уровня глюкозы в крови во избежание развития гипогликемии, прежде всего в первый месяц совместного применения.

#### *Кашель*

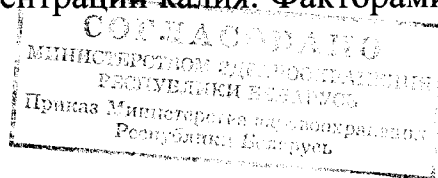
Сообщалось о появлении упорного непродуктивного кашля при лечении ингибиторами АПФ, который прекращался после отмены препарата. При дифференциальной диагностике кашля следует учитывать вариант кашля, вызванного применением ингибиторов АПФ.

#### *Хирургические операции/анестезия*

При выполнении хирургических вмешательств или наркоза с использованием препаратов, снижающих давление, эналаприл блокирует образование ангиотензина II за счет компенсаторного высвобождения ренина. При развитии артериальной гипотонии, связанной с этим эффектом, ее устраняют с помощью инфузионной терапии.

#### *Гиперкалиемия*

У некоторых пациентов, получавших ингибиторы АПФ, в том числе эналаприл, отмечалось увеличение сывороточной концентрации калия. Факторами риска раз-



вития гиперкалиемии являются почечная недостаточность, снижение функции почек, пожилой возраст (старше 70 лет), сахарный диабет, интеркуррентные заболевания и состояния, в частности, такие, как обезвоживание, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз и сопутствующий прием калийсберегающих диуретиков (как, например спиронолактон, эгшеренон, триамтерен или амилорид), калиевых добавок или заменителей солей, содержащих калий, а также других препаратов, вызывающих увеличение сывороточной концентрации калия (напр., гепарин). При применении препаратов калия, калийсберегающих диуретиков и заменителей соли, содержащих калий, у пациентов с нарушениями функции почек возможно значительное повышение концентрации калия в крови. Гиперкалиемия способна вызывать развитие аритмий тяжелой степени, в том числе с летальным исходом. Если же применение вышеназванных препаратов одновременно с эналаприлом целесообразно, лечение следует проводить с осторожностью, регулярно контролируя концентрацию калия в сыворотке крови.

#### *Литий*

Совместное применение эналаприла и препаратов лития не рекомендуется.

#### *Этнические различия*

Как и в случае других ингибиторов АПФ, гипотензивный эффект эналаприла у представителей негроидной расы может быть менее выражен чем у других пациентов, возможно, вследствие большей распространенности низкого уровня ренина в данной популяции.

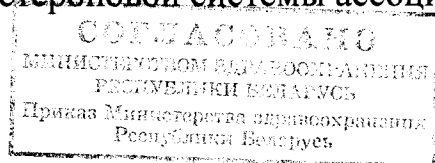
#### *Беременность и лактация*

Во время беременности ингибиторы АПФ применять не следует. Пациентам, планирующим беременность, рекомендуется перейти на другие гипотензивные препараты, безопасность которых доказана при беременности, если только в приеме ингибиторов АПФ нет настоятельной необходимости. В случае наступления беременности прием ингибиторов АПФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, начать лечение альтернативными средствами.

Применение эналаприла в период лактации не рекомендуется.

#### *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы*

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ассоциируется с





повышенным риском развития гипотонии, гиперкалиемии и нарушениями функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с монотерапией. Двойная блокада РААС с применением иАПФ, БРА II, или Алискирена не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией.

В отдельных случаях, когда совместное применением иАПФ и БРА II абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления. Это относится к назначению кандесартана или валсартана в качестве дополнительной терапии к ингибиторам АПФ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Проведение двойной блокады РААС под тщательным наблюдением специалиста и обязательным мониторингом функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления, возможно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при непереносимости антагонистов альдостерона (спиронолактона), у которых наблюдается персистирование симптомов хронической сердечной недостаточности, несмотря на проведение иной адекватной терапии.

### Гидрохлортиазид

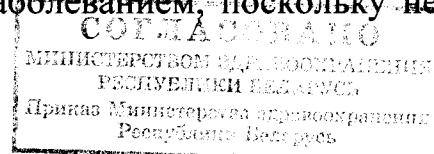
#### *Нарушение функции почек*

Применение тиазидов не всегда целесообразно при лечении пациентов с нарушением функции почек. Тиазиды неэффективны при показателях клиренса 30 мл/мин и ниже (например, у пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени).

У пациентов с заболеваниями почек прием тиазидов может обострить азотемию. При нарушении функции почек могут проявляться кумулятивные эффекты препарата. Если прогрессирующая почечная недостаточность становится очевидной (увеличение фракции небелкового азота), необходим тщательный пересмотр назначенного лечения и, при необходимости, отмена гидрохлортиазида.

#### *Печеночная недостаточность*

Тиазиды должны использоваться с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени или прогрессирующим ее заболеванием, поскольку небольшие



изменения содержания жидкости в организме и водно-электролитного баланса могут вызвать печеночную кому.

### *Метаболические и эндокринные эффекты*

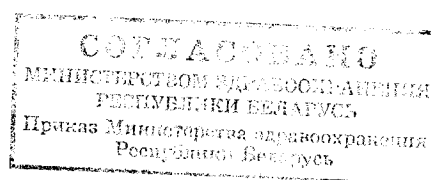
Тиазиды могут нарушать толератность к глюкозе. У пациентов с сахарным диабетом может потребоваться изменение дозировки пероральных гипогликемических агентов. Во время терапии тиазидами может проявиться скрытый сахарный диабет. В связи с терапией диуретиками тиазидового ряда может возрасти уровень холестерина и триглицеридов в крови.

У некоторых пациентов на фоне приема тиазидов может возникать гиперурикемия или подагра.

### *Электролитные нарушения*

У любого получающего диуретики пациента необходимо периодически контролировать уровень электролитов в плазме.

Тиазиды, в том числе и гидрохлортиазид, могут вызывать нарушения водно-электролитного баланса (гипокалиемию, гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз). Симптомами-предвестниками наступления водно-электролитного дисбаланса являются сухость во рту, жажда, слабость, сонливость, головокружение, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия и расстройства со стороны ЖКТ, такие как тошнота или рвота. Хотя при лечении диуретиками тиазидового ряда может развиваться гипокалиемия, совместное применение с эналаприлом уменьшает этот эффект. Риск гипокалиемии наиболее велик у пациентов с циррозом печени, у пациентов с массивным диурезом, с недостаточным поступлением в организм электролитов, и у пациентов, получающих параллельно кортикостероиды либо АКТГ. У пациентов с отеками в жаркую погоду может возникать гипонатриемия разведения. Дефицит хлоридов обычно умеренно выражен и не требует терапевтического вмешательства, Тиазиды могут снижать выведение кальция с мочой и вызывать преходящее и легкое повышение уровня кальция в сыворотке при отсутствии определенных заболеваний, влияющих на метаболизм этого вещества. При скрытом гиперпаратиреозе может отмечаться выраженная гиперкальциемия. Тиа-



зиды следует отменять перед проведением исследования функции паращитовидных желез.

Тиазиды увеличивают выведение с мочой магния, что может приводить к гипомagneмии.

#### *Антидопинговый тест:*

Гидрохлортиазид, входящий в состав данного препарата, может обусловить ложно-положительный результат антидопингового теста.

#### *Прочее*

У пациентов с бронхиальной астмой в анамнезе либо без таковой могут возникать реакции гиперчувствительности. Также сообщалось о повышенном риске усугубления или активизации системной красной волчанки.

#### Комбинированный препарат эналаприла/гидрохлортиазида

##### *Риск гипокалиемии*

Применение комбинированного препарата - ингибитора АПФ и диуретика тиазидового ряда не исключает риск развития гипокалиемии. Во время лечения следует регулярно проверять концентрацию калия в крови.

##### *Сочетание с препаратами лития*

ЭНАМЕД Н не рекомендуется сочетать с препаратами лития ввиду увеличения токсичности последних.

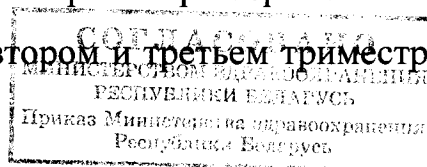
##### *Лактоза*

Данный лекарственный препарат содержит лактозу. Препарат не следует принимать пациентам с редкими наследственными заболеваниями в виде непереносимости галактозы, дефицита лактазы или нарушения всасывания глюкозы-галактозы.

### **Применение во время беременности и лактации**

Применение препарата Энамед Н при беременности противопоказано. В случае планирования или диагностирования беременности во время терапии препаратом Энамед Н препарат необходимо отменить как можно раньше.

Воздействие ингибиторов АПФ на плод в первом триместре беременности не установлено. Применение ингибиторов АПФ во втором и третьем триместрах бере-



менности сопровождалось отрицательным воздействием на плод и новорожденного. У новорожденных развивалась артериальная гипотензия, почечная недостаточность, гиперкалиемия и/или гипоплазия костей черепа. Возможно развитие олигогидрамниона, по-видимому, вследствие нарушения функции почек плода. Это может приводить к контрактуре конечностей, деформации костей черепа, включая его лицевую часть, и гипоплазии легких.

Применение диуретиков во время беременности не рекомендуется, поскольку они могут вызывать желтуху плода и новорожденного, тромбоцитопению и, возможно, другие побочные эффекты, наблюдавшиеся у взрослых.

Если применение препарата во время беременности является жизненно необходимым для матери, врач должен проинформировать пациентку о потенциальном риске для плода. В этом случае следует периодически проводить ультразвуковое исследование интраамниотического пространства. При выявлении олигогидрамниона прием препарата прекращают, за исключением случаев, когда его прием жизненно необходим для матери. Врач должен помнить, а также информировать пациентку о том, что олигогидрамнион может развиваться уже после необратимого повреждения плода. Если принято решение о применении ингибиторов АПФ уже при развившемся олигогидрамнионе, то, в зависимости от срока беременности, можно использовать тесты для определения функционального состояния плода (контрактивный стрессовый тест, нестрессовый тест или биофизический профиль плода). Новорожденные, чьи матери принимали препарат должны тщательно наблюдаться в отношении выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. В случае развития олигурии внимание врача должно быть направлено на поддержание АД и почечной перфузии.

Эналаприл и тиазидные диуретики проникают в грудное молоко, поэтому при необходимости их применения в период лактации грудное вскармливание на время приема препарата Энамед Н следует прекратить. Также установлена взаимосвязь между применением тиазидных диуретиков в период лактации и уменьшением или даже подавлением лактации, гипокалиемией, а также возникновением повышенной чувствительности к производным сульфонамида.

## **Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами**

Влияние препарата Энамед Н на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами специально не изучалось, поэтому в период лечения препаратом Энамед Н следует соблюдать осторожность при вождении транспортных средств и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (риск развития головокружения).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

### *Эналаприл*

*Одновременное применение не рекомендуется*

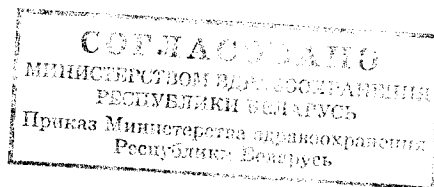
Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен, амилорид) или калийсодержащих солей, калиевых добавок: при одновременном применении с ингибиторами АПФ возможно развитие гиперкалиемии. Если вследствие диагностированной гипокалиемии все же показано одновременное применение этих препаратов, то их следует применять с осторожностью, при регулярном контроле содержания калия в сыворотке крови и электрокардиограммы (см. Особые указания).

*Одновременное применение с осторожностью*

*Тиазидные или «петлевые» диуретики:* предшествующее лечение диуретиками в высоких дозах может в начале терапии эналаприлом привести к снижению ОЦК и способствовать развитию артериальной гипотензии (см. Особые указания). Антигипертензивный эффект можно уменьшить, если отменить диуретик, восполнить объем циркулирующей крови и нормализовать водно-электролитный баланс или начать терапию с низких доз эналаприла.

*Препараты для общей анестезии:* при применении с ингибиторами АПФ могут привести к усугублению ортостатической гипотензии.

*Наркотические средства / трициклические антидепрессанты / психотропные препараты / барбитураты:* может иметь место развитие ортостатической гипотензии.



*Другие гипотензивные препараты (альфа- и бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов):* антигипертензивный эффект может суммироваться или потенцироваться. Требуется осторожность при лечении нитроглицерином в различных лекарственных формах и другими нитратами или другими вазодилататорами.

*Циметидин:* повышенный риск развития коллапса.

*Циклоспорин, ловастатин:* при одновременном применении с ингибиторами АПФ повышается риск нарушения функции почек и развития гиперкалиемии.

*Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики или иммунодепрессанты:* при одновременном применении с ингибиторами АПФ повышается риск развития реакций повышенной чувствительности, лейкопении.

*Гипогликемические средства:* в редких случаях ингибиторы АПФ могут усиливать гипогликемическое действие инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь (например, производных сульфонилмочевины) у пациентов сахарным диабетом. В этих случаях при одновременном применении ингибиторов АПФ может потребоваться снижение дозы гипогликемического средства.

*Алискирен-содержащие средства:* не рекомендуется одновременное применение ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом.

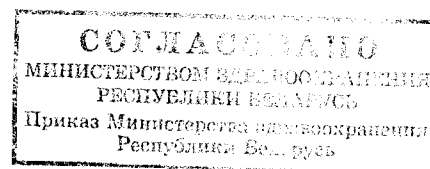
*Симпатомиметики* могут ослаблять антигипертензивное действие ингибиторов АПФ. Для подтверждения антигипертензивного действия таким пациентам следует находиться под тщательным медицинским контролем.

*Антациды* уменьшают биодоступность ингибиторов АПФ при одновременном применении.

При одновременном применении с препаратом золота (натрия ауротиомалат) для внутривенного введения у пациентов наблюдались: «приливы» крови к коже лица, тошнота, рвота, а также артериальная гипотензия. Артериальную гипотензию можно расценить как усиление эффекта ингибиторов АПФ под влиянием препарата золота.

*Гидрохлортиазид*

*Одновременное применение с осторожностью*



*Колестирамин и колестипол*: одновременный прием анионообменных препаратов уменьшает всасывание гидрохлортиазида. Колестирамин или колестипол при их однократном приеме связывают гидрохлортиазид и уменьшают его всасывание из ЖКТ на 85 и 43 %, соответственно. Диуретики, являющиеся производными сульфонида, следует принимать не менее чем за 1 ч до или через 4-6 ч после приема этих препаратов.

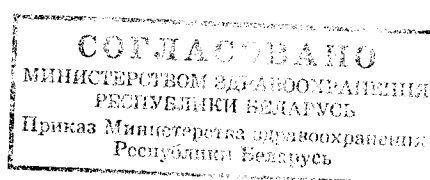
*Глюкокортикостероиды, кортикотропин (АКТГ), амфотерицин В (внутривенно), карбеноксолон, слабительные средства стимулирующего типа*: при одновременном их приеме с гидрохлортиазидом может иметь место повышение потерь электролитов (в особенности, развитие гипокалиемии).

*Соли кальция*: возможно повышение содержания кальция в сыворотке крови вследствие уменьшения его выведения при одновременном применении с тиазидными диуретиками.

*Сердечные гликозиды*: гипокалиемия или гипомагниемия, вызванные тиазидами, способствуют появлению аритмий, обусловленных сердечными гликозидами.

*Лекарственные препараты, способные вызвать аритмию типа «пируэт» («пируэт» - особая форма полиморфной желудочковой тахикардии с волно-, винто- или веретенообразной конфигурацией желудочковых комплексов в сочетании с увеличением или уменьшением амплитуды зубцов комплекса QRS, которая может закончиться фибрилляцией желудочков или асистолией)*: из-за риска развития гипокалиемии требуется осторожность при одновременном применении гидрохлортиазида с некоторыми антиаритмическими (амиодарон, соталол), антипсихотическими (нейролептиками) (фенотиазины – хлорпромазин, тиоридазин; бензамиды - амисульприд, сульпирид, тиаприд; бутирофеноны – галоперидол) и другими лекарственными препаратами, о которых известно, что они вызывают аритмию типа «пируэт»: эритромицин (внутривенный), пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, астемизол.

*Амины, обладающие вазоконстрикторным действием (эпинефрин)*: возможно снижение реакции на вазоконстрикторные амины, хотя и не такое выраженное, чтобы исключить их совместное с гидрохлортиазидом применение.



*Миорелаксанты недеполяризующего типа (тубокурарина хлорид):* возможно повышение чувствительности к миорелаксантам при совместном с гидрохлортиазидом применении.

*Амантадин:* тиазиды могут повышать риск развития побочных эффектов амантадина.

*Противоподагрические препараты (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол):* может возникнуть необходимость в коррекции дозы гипоурикемического препарата (повышение дозы пробенецида или сульфинпиразона), поскольку гидрохлортиазид может повышать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Одновременное применение с тиазидными диуретиками может повысить частоту развития реакций повышенной чувствительности к аллопуринолу.

*Атропин, бипериден:* одновременное применение с тиазидными диуретиками может повысить биодоступность тиазидных диуретиков, вследствие снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

*Карбамазетин:* при одновременном применении с тиазидными диуретиками существует риск развития гипонатриемии.

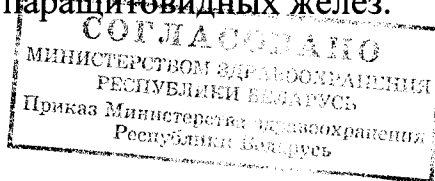
*Салицилаты:* тиазидные диуретики, в том числе гидрохлортиазид, могут усиливать токсическое воздействие салицилатов на центральную нервную систему при их применении в высоких дозах. Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин: может возникнуть необходимость в коррекции дозы гипогликемических препаратов при одновременном приеме с тиазидными диуретиками.

*Йодсодержащие контрастные вещества:* у пациентов с гиповолемией на фоне терапии диуретиками существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении контрастных веществ содержащих высокие дозы йода. Перед применением этих препаратов следует восполнить ОЦК.

*Метилдопа:* описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении с метилдопой.

#### *Другие виды взаимодействия*

*Лабораторные показатели:* из-за влияния на метаболизм кальция тиазиды могут исказить результат исследования функции паращитовидных желез.





*Эналаприл / гидрохлортиазид в комбинации*

*Одновременное применение не рекомендуется*

*Литий:* одновременное применение с тиазидными диуретиками может увеличить без того уже повышенный риск интоксикации литием, обусловленный ингибиторами АПФ, поэтому одновременное применение препарата Энамед Н и препаратов лития не рекомендуется. Если такая комбинация все же необходима, то также необходим тщательный контроль концентрации лития в сыворотке крови.

*Лабораторные показатели:* тиазиды могут снижать содержание йода, связанного с протеином, не вызывая появления симптомов нарушения функции щитовидной железы.

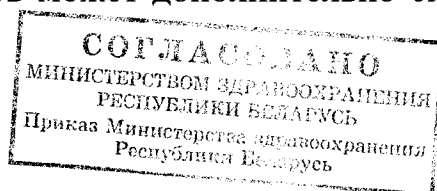
*Одновременное применение с осторожностью*

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (включая ацетилсалициловую кислоту в дозе > 3 г/сут., включая ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)):* применение НПВП может ослаблять антигипертензивное действие ингибиторов АПФ и диуретиков. Кроме того, имеются сообщения о том, что эффекты НПВП и ингибиторов АПФ, повышающие содержание калия в сыворотке крови, могут суммироваться, в то время как функция почек может снижаться. Соответствующие эффекты обратимы и развиваются они у пациентов с имеющимися нарушениями функции почек. В редких случаях может развиваться острая почечная недостаточность - прежде всего, у пациентов с нарушениями функции почек (пожилые или обезвоженные пациенты).

*Этанол:* усиливает антигипертензивное действие ингибиторов АПФ и гидрохлортиазида.

*Триметоприм:* одновременное применение с ингибиторами АПФ и тиазидами повышает риск развития гиперкальциемии.

*Другие гипотензивные препараты:* одновременное применение может усилить антигипертензивное действие эналаприла и гидрохлортиазида. Одновременное с эналаприлом применение бета-адреноблокаторов, альфа-адреноблокаторов, ганглиоблокирующих средств, метилдопы, блокаторов «медленных» кальциевых каналов, нитроглицерина или других нитратов может дополнительно снижать АД.



Гидрохлортиазид может усилить гипергликемический эффект бета-адреноблокаторов и диазоксида.

#### *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы*

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при применении блокаторов ангиотензиновых рецепторов, ингибиторов АПФ или прямых ингибиторов ренина (например, алискирен) ассоциируется с повышенным риском возникновения артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и изменений функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с монотерапией. Следует тщательно контролировать артериальное давление, функцию почек и уровни электролитов у пациентов, получающих ЭНАМЕД Н и другие препараты, влияющие на РААС. Пациентам с сахарным диабетом нельзя назначать одновременно с алискиреном препарат ЭНАМЕД Н. Следует избегать применения алискирена одновременно с препаратом ЭНАМЕД Н у пациентов с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/минуту).

#### **Условия хранения**

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

3 года

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **Упаковка**

По 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 2 или 4 контурные упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

#### **Отпуск из аптек**

По рецепту врача.

#### **Производитель:**

Иностранное производственное унитарное предприятие «Мед-интерпласт», Республика Беларусь, г.Несвиж, ул.Ленинская, 115, каб. 204.

