

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Эналаприл

Регистрационный номер: Р N001694/01

Торговое наименование препарата: Эналаприл

Международное непатентованное наименование: Эналаприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

1 таблетка 5 мг содержит:

Действующее вещество: эналаприла малеат – 5,0 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 76,4 мг, крахмал картофельный – 17,0 мг, глицерил дибегенат – 1,0 мг, кальция стеарат – 0,5 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,1 мг.

1 таблетка 10 мг содержит:

Действующее вещество: эналаприла малеат – 10,0 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 70,3 мг, крахмал картофельный – 17,0 мг, глицерил дибегенат – 2,0 мг, кальция стеарат – 0,5 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,2 мг.

1 таблетка 20 мг содержит:

Действующее вещество: эналаприла малеат – 20,0 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 140,6 мг, крахмал картофельный – 34,0 мг, глицерил дибегенат – 4,0 мг, кальция стеарат – 1,0 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,4 мг.

Описание: Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета с риской и фаской.

Фармакотерапевтическая группа: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Код АТХ: C09AA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эналаприл – гипотензивное средство, механизм действия которого связан с угнетением активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), приводящего к уменьшению образования ангиотензина II. В результате гидролиза эналаприла образуется эналаприлат, который ингибирует АПФ.

Применяется для лечения эссенциальной гипертензии (первичной артериальной гипертензии (АГ) любой степени тяжести) и реноваскулярной гипертензии как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными препаратами, в частности с диуретиками. Эналаприл также применяется для терапии или предупреждения развития сердечной недостаточности (СН).

Эналаприл является производным двух аминокислот, L-аланина и L-пролина. Эналаприл является пролекарством: в результате его гидролиза образуется эналаприлат, который является высокоспецифичным и длительно действующим ингибитором АПФ, не содержащим сульфгидрильную группу.

АПФ (пептидил-дипептидаза А) катализирует превращение ангиотензина I в прессорный пептид ангиотензина II. Механизм его действия связан с уменьшением образования ангиотензина II из ангиотензина I, что приводит к увеличению активности ренина плазмы крови (вследствие устранения отрицательной обратной связи в ответ на высвобождение ренина) и уменьшению секреции альдостерона. При этом снижается общее периферическое сосудистое сопротивление, систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), пост- и преднагрузка на миокард. Эналаприл расширяет в большей степени артерии, чем вены, при этом не отмечается рефлекторного повышения частоты сердечных сокращений.

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.

Эналаприл увеличивает синтез простагландинов. Несмотря на то, что основным механизмом антигипертензивного действия эналаприла считается подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), играющей важную роль в регуляции АД, эналаприл проявляет антигипертензивное действие также и у пациентов со сниженной активностью ренина плазмы крови. Антигипертензивный эффект более выражен при высокой активности ренина, чем при нормальной или пониженной его активности.

Снижение АД в терапевтических пределах не оказывает влияние на мозговое кровообращение. Кровоток в сосудах мозга поддерживается на достаточном уровне и на фоне сниженного АД. Усиливает коронарный и почечный кровоток.

При длительном применении эналаприл уменьшает гипертрофию левого желудочка миокарда и миоцитов стенок артерий резистивного типа, предотвращает прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН), замедляет развитие дилатации левого желудочка, улучшает кровообращение ишемизированного миокарда. Обладает некоторым диуретическим действием. Уменьшает внутриклубочковую гипертензию, замедляя развитие гломерулосклероза и риск развития хронической почечной недостаточности.

При длительном применении у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации уменьшает симптоматику задержки жидкости и натрия в организме, а также оказывает положительное влияние на соотношение фракций липопротеинов. Кроме того, применение эналаприла характеризуется отсутствием влияния или положительным действием на концентрацию общего холестерина.

Антигипертензивное действие развивается в течение 1 часа, максимальное снижение АД наблюдается через 4-6 часов после приема внутрь. Продолжительность действия зависит от величины принятой дозы. При применении рекомендованных доз эналаприла антигипертензивное действие и гемодинамические эффекты сохраняются в течение 24 часов.

При ХСН заметный клинический эффект наблюдается при длительной терапии – 6 месяцев и более. Длительность терапевтического действия носит дозозависимый характер.

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.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь эналаприл быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Степень всасывания эналаприла при приеме внутрь составляет приблизительно 60%. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание эналаприла. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в течение 1 часа после приема внутрь.

После всасывания эналаприл быстро гидролизуется с образованием активного метаболита эналаприлата – мощного ингибитора АПФ. Биодоступность при приеме внутрь около 40 % в виде эналаприлата.

Распределение

В диапазоне терапевтических доз связывание эналаприлата с белками плазмы крови не превышает 60%. Эналаприл легко проникает через гистогематические барьеры, исключая гематоэнцефалический барьер, небольшое количество проникает через плаценту и в грудное молоко. Максимальная концентрация эналаприлата в сыворотке крови наблюдается через 3-4 часа, эналаприла – через 1 час. Стабильные концентрации в сыворотке крови – через 4 дня.

Метаболизм

Нет данных о других значимых путях метаболизма эналаприла, кроме гидролиза под действием печеночных ферментов до эналаприлата. Гидролизуется примерно 60% абсорбированного эналаприла. Скорость гидролиза может снижаться у пациентов с нарушением функции печени без снижения терапевтического эффекта.

Степень абсорбции и гидролиза эналаприла одинаковы для разных доз в пределах рекомендованного терапевтического диапазона.

Выведение

Выведение эналаприлата осуществляется преимущественно через почки. Основными метаболитами, определяемыми в моче, являются эналаприлат, составляющий приблизительно 40% дозы, и неизмененный эналаприл (приблизительно 20%). Данных о других метаболитах эналаприла нет.

Кривая концентрации эналаприлата в плазме крови имеет длительную конечную фазу, по-видимому, обусловленную его связыванием с АПФ.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) эналаприлата при курсовом применении эналаприла внутрь составляет 11 часов. Удаляется при гемодиализе (скорость 62 мл/мин) и перитонеальном диализе.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Экспозиция эналаприла и эналаприлата увеличивается у пациентов с почечной недостаточностью.

У пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) 40-60 мл/мин) после приема эналаприла внутрь в дозе 5 мг 1 раз в сутки значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в равновесном состоянии было приблизительно в 2 раза выше, чем у пациентов с неизменной функцией почек. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (КК менее 30 мл/мин) значение AUC увеличивалось приблизительно в 8 раз. Эффективный $T_{1/2}$ эналаприлата после многократного применения эналаприла у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести увеличивался, и наступление равновесного состояния концентрации эналаприлата задерживалось.

Эналаприлат может быть выведен из общего кровотока путем гемодиализа.

Показания к применению

- Эссенциальная гипертензия любой степени тяжести;
- Реноваскулярная гипертензия;
- Сердечная недостаточность любой степени тяжести.

У пациентов с наличием проявлений СН препарат Эналаприл показан также для:

- повышения выживаемости пациентов;
- замедления прогрессирования СН;
- снижения частоты госпитализаций по поводу СН.

- Профилактика развития клинически выраженной сердечной недостаточности.

У пациентов без клинических симптомов СН с дисфункцией левого желудочка препарат Эналаприл показан для:

- замедления развития клинических проявлений СН;
- снижения частоты госпитализаций по поводу СН.

- Профилактика коронарной ишемии у пациентов с дисфункцией левого желудочка.

Препарат показан для:

- уменьшения частоты развития инфаркта миокарда;
- снижения частоты госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к эналаприлу, другим компонентам препарата или другим ингибиторам АПФ;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- ангионевротический отек в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов АПФ, а также наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не установлены);
- одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- 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) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.

С осторожностью

- реноваскулярная гипертензия, 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;
- аортальный и/или митральный стеноз (с нарушениями показателей гемодинамики), гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП);
- системные заболевания соединительной ткани (в том числе системная красная волчанка, склеродермия);
- угнетение костномозгового кроветворения;
- иммуносупрессивная терапия, одновременное применение аллопуринола и прокаинамида или комбинация указанных осложняющих факторов;
- гиперкалиемию; одновременное применение с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактон, эплеренон, амилорид, триамтерен), препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли; одновременное применение с препаратами лития;
- сахарный диабет;
- первичный гиперальдостеронизм;
- состояние после трансплантации почки (опыт применения отсутствует);
- нарушение функции печени;
- нарушения функции почек (КК менее 80 мл/мин);
- состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в результате терапии диуретиками, при ограничении потребления поваренной соли, диарее, рвоте, диализе);
- применение у пациентов пожилого возраста;
- во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых;
- у пациентов после обширных хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии;
- у пациентов, находящихся на диализе с применением высокопроточных мембран (таких как AN 69®);
- проведение процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза) с использованием декстран сульфата;
- применение у пациентов негроидной расы;
- отягощенный аллергологический анамнез или ангионевротический отек в анамнезе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата Эналаприл при беременности не рекомендуется.

При подтверждении факта беременности во время терапии препаратом Эналаприл прием препарата следует немедленно прекратить.

В опубликованных результатах ретроспективного эпидемиологического исследования новорожденных, матери которых принимали ингибиторы АПФ в первом триместре беременности, отмечали 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 повторно не были 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 во втором и третьем триместрах беременности сопровождалось отрицательным воздействием на плод и новорожденного, которое проявлялось в виде артериальной гипотензии, почечной недостаточности, гиперкалиемии и/или гипоплазии костей черепа у новорожденного. Также сообщалось о недоношенности, задержки внутриутробного развития плода и незаращении артериального (Боталлова) протока, однако неясно, были ли эти случаи связаны с действием ингибиторов АПФ.

Возможно развитие олигогидрамниона вследствие нарушения функции почек плода. Это осложнение может приводить к контрактуре конечностей, деформации костей черепа, включая его лицевую часть, и гипоплазии легких плода.

Данные нежелательные эффекты на эмбрион и плод, по-видимому, не являются результатом внутриутробного действия ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности.

При применении препарата Эналаприл во время беременности необходимо проинформировать пациентку относительно потенциального риска для плода.

В тех редких случаях, когда применение препарата во время беременности является жизненно необходимым для матери, следует проводить периодические ультразвуковые исследования для оценки индекса амниотической жидкости. В случае выявления в ходе ультразвукового исследования олигогидрамниона прием препарата прекращают, за исключением случаев, когда его прием является жизненно необходимым для матери.

Врач должен помнить, а также информировать пациентку о том, что олигогидрамнион развивается при необратимом повреждении плода.

Если ингибиторы АПФ применяются во время беременности и наблюдается развитие олигогидрамниона, то, в зависимости от недели беременности для оценки функционального состояния плода может быть необходимо проведение стрессового теста, нестрессового теста или определение биофизического профиля плода. Новорожденные, чьи матери принимали препарат Эналаприл 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.

Период грудного вскармливания

Эналаприл и эналаприлат выделяются в грудное молоко в следовых количествах. При необходимости применения препарата Эналаприл в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Принимать внутрь, запивая небольшим количеством жидкости, независимо от времени приема пищи и в одно и то же время суток.

Для обеспечения нижеприведенного режима дозирования препарата возможно применение эналаприла в дозе 2,5 мг с риском других производителей.

Если прием препарата пропущен, следует принять пропущенную дозу. В случае если до применения следующей по схеме дозы остается несколько часов, пропущенную дозу препарата принимать не следует. Дозу никогда не следует удваивать.

Эссенциальная гипертензия

Начальная доза составляет 10-20 мг в зависимости от тяжести артериальной гипертензии (АГ) и применяется 1 раз в сутки.

При мягкой степени тяжести АГ рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг 1 раз в сутки. При других степенях АГ начальная доза составляет 20 мг 1 раз в сутки. Поддерживающая доза – 20 мг 1 раз в сутки. Дозировка подбирается индивидуально для каждого пациента. Максимальная суточная доза препарата составляет 40 мг в сутки.

Реноваскулярная гипертензия

Поскольку у пациентов данной группы артериальное давление и почечная функция могут быть особенно чувствительны к ингибированию АПФ, терапию начинают с низкой начальной дозы 2,5 мг (1/2 таблетки по 5 мг) - 5 мг. Затем доза подбирается в соответствии с потребностями и состоянием пациента. Обычно эффективная доза 20 мг препарата Эналаприл 1 раз в сутки.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Эналаприл у пациентов, которые незадолго до этого принимали диуретики (см. ниже Сопутствующее лечение АГ диуретиками).

Пациентам с гипонатриемией (содержание ионов натрия в сыворотке крови менее 130 ммоль/л) или концентрацией креатинина в сыворотке крови более 0,14 ммоль/л начальная доза - 2,5 мг (1/2 таблетки по 5 мг) 1 раз в сутки.

Максимальная суточная доза – 20 мг.

Сопутствующее лечение АГ диуретиками

После первого приема препарата Эналаприл может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия. Такой эффект наиболее вероятен у пациентов, которые принимают диуретики. Препарат рекомендуется применять с осторожностью, так как у данных пациентов может наблюдаться нарушение водно-электролитного баланса.

В случае назначения пациентам, одновременно получающим диуретики, лечение диуретиком необходимо прекратить за 2-3 дня до начала применения препарата Эналаприл. Если это невозможно, то начальная доза препарата Эналаприл должна составлять 2,5 (1/2 таблетки по 5 мг) в сутки для определения первичного эффекта препарата на артериальное давление. Далее дозу необходимо подбирать с учетом потребности и состояния пациента.

Сердечная недостаточность/бессимптомная дисфункция левого желудочка

При клинически выраженной сердечной недостаточности или с бессимптомной дисфункцией левого желудочка начальная доза составляет 2,5 мг (1/2 таблетки по 5 мг) 1 раз в сутки. При этом применение препарата Эналаприл должно проводиться под тщательным наблюдением врача для определения первичного эффекта препарата на артериальное давление. Препарат Эналаприл может применяться для терапии сердечной недостаточности с выраженными клиническими проявлениями совместно с диуретиками и, когда необходимо, с сердечными гликозидами. В случае отсутствия симптоматической артериальной гипотензии (возникшей в результате применения препарата Эналаприл) или после ее коррекции дозу следует постепенно увеличивать до обычной поддерживающей дозы 20 мг, которая применяется либо однократно, либо делится на 2 приема в зависимости от переносимости препарата

пациентом. Подбор дозы должен проводиться в течение 2-4 недель или в более короткие сроки, если имеются остаточные признаки или симптомы сердечной недостаточности. Такой терапевтический режим эффективно снижает показатели смертности пациентов с клинически выраженной сердечной недостаточностью.

Как до, так и после начала лечения препаратом Эналаприл следует проводить регулярный контроль артериального давления и функции почек, поскольку сообщалось о развитии в результате приема препарата артериальной гипотензии с последующим (более редко) возникновением острой печеночной недостаточности. У пациентов, принимающих диуретики, доза диуретиков по возможности должна быть снижена до начала терапии препаратом Эналаприл. Развитие артериальной гипотензии после приема первой дозы препарата Эналаприл не означает, что артериальная гипотензия повторно разовьется при длительном лечении, и не указывает на необходимость прекращения приема препарата. При лечении препаратом Эналаприл также необходимо контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

У пожилых чаще наблюдается более выраженный гипотензивный эффект и удлинение времени действия препарата, что связано с уменьшением скорости выведения эналаприла, поэтому рекомендуемая начальная доза пожилым – 1,25 мг.

Нарушение функции почек

При хронической почечной недостаточности кумуляция наступает при снижении фильтрации менее 10 мл/мин. При клиренсе креатинина (КК) 80-30 мл/мин доза обычно составляет 5 -10 мг/сут, при КК до 30-10 мл/мин – 2,5 (1/2 таблетки по 5 мг) – 5 мг/сут, при КК менее 10 мл/мин – 1,25 – 2,5 (1/2 таблетки по 5 мг) мг в сутки только в дни диализа.

Длительность лечения зависит от эффективности терапии. При слишком выраженном снижении АД дозу препарата постепенно уменьшают.

Препарат применяют как в монотерапии, так и в сочетании с другими гипотензивными препаратами.

Побочное действие

Частота развития нежелательных явлений классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$ и $<1/10$), нечасто ($>1/1000$ и $<1/100$), редко ($>1/10000$ и $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), включая отдельные сообщения, частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – анемия (включая апластическую и гемолитическую); редко – нейтропения, снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, угнетение костно-мозгового кроветворения, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.

Нарушения со стороны эндокринной системы: частота неизвестна - синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто – гипогликемия (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны нервной системы и нарушения психики: очень часто – головокружение; *часто* – головная боль, депрессия; *нечасто* – спутанность сознания, бессонница, повышенная возбудимость, парестезия, вертиго; *редко* – необычные сновидения, нарушения сна.

Нарушения со стороны органа зрения: редко – нечеткость зрительного восприятия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца и сосудов: часто – выраженное снижение АД, обморок, боль в грудной клетке, нарушение ритма, стенокардия, тахикардия; *нечасто* – ощущение сердцебиения, ортостатическая гипотензия, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения, возможно, вторичные по отношению к выраженной артериальной гипотензии у пациентов, относящихся к группе высокого риска (см. раздел «Особые указания»); *редко* – синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – кашель; *часто* – одышка; *нечасто* – ринорея, боль в горле, охриплость голоса, бронхоспазм/бронхиальная астма; *редко* – легочные инфильтраты, ринит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота; *часто* – диарея, боль в области живота, нарушение вкуса; *нечасто* – кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, пептическая язва; *редко* – стоматит/афтозные язвы, глоссит; *очень редко* – кишечный 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, реакции повышенной чувствительности/ангионевротический отек: ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел «Особые указания»); *нечасто* – повышенное потоотделение, кожный зуд, крапивница, алоpecia; *редко* – мультиформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пузырчатка, эритродермия. 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.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – нарушения функции почек, острая почечная недостаточность, протеинурия; *редко* – олигурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – эректильная дисфункция; *редко* – гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – астения; *часто* – повышенная утомляемость; *нечасто* – лихорадка, недомогание, чувство дискомфорта, «приливы» крови к лицу, мышечные судороги.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – гипергликемия, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови; *нечасто* – гипонатриемия, гиперурикемия; *редко* – повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение концентрации билирубина в сыворотке крови.

При применении ингибиторов АПФ, в том числе, эналаприла, пациентами, получающими внутривенно препарат золота (натрия ауротиомалат), был описан симптомокомплекс, включающий в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

Нежелательные явления, которые наблюдались в период постмаркетингового применения эналаприла (причинно-следственная связь не установлена): инфекции мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, остановка сердца, фибрилляция предсердий, опоясывающий герпес, мелена, атаксия, тромбоэмболия ветвей легочной артерии и инфаркт легкого, гемолитическая анемия, включая случаи гемолиза у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД, вплоть до развития коллапса, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения или тромбоэмболических осложнений, нарушение водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, учащение дыхания, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, беспокойство, чувство страха, судороги, кашель, ступор.

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

Лечение: пациента переводят в горизонтальное положение с низким изголовьем. В легких случаях показаны промывание желудка и прием внутрь солевого раствора, в более тяжелых случаях – мероприятия, направленные на стабилизацию АД: внутривенное введение 0,9% раствора натрия хлорида, плазмозаменителей; при необходимости – внутривенное введение катехоламинов, гемодиализ (скорость выведения эналаприлата – 62 мл/мин). Пациентам с брадикардией, устойчивой к терапии, показана постановка искусственного водителя ритма.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Калийсберегающие диуретики и препараты калия

Одновременное применение эналаприла и калийсберегающих диуретиков (*спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид*), калийсодержащих солей, калиевых добавок, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в сыворотке крови (например, *гепарин*) может привести к значительному повышению содержания калия в плазме крови. 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 (см. раздел «*Особые указания*»).

Диуретики (тиазидные и «петлевые»)

Применение диуретиков в высоких дозах может приводить к гиповолемии (за счет уменьшения объема циркулирующей крови (ОЦК)), а добавление эналаприла – к выраженному снижению АД. Чрезмерное антигипертензивное действие эналаприла может быть уменьшено либо с помощью отмены диуретика, либо за счет увеличения ОЦК или употребления поваренной соли, а также при условии снижения дозы эналаприла.

Другие гипотензивные препараты

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

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

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

Одновременное применение с нитроглицерином в различных лекарственных формах и другими нитратами или другими вазодилататорами усиливает антигипертензивный эффект.

Препараты лития

Ингибиторы АПФ, включая эналаприл, снижают выведение лития почками и увеличивают риск развития литиевой интоксикации (усиление кардиотоксического и нейротоксического действия лития). При необходимости применения данной комбинации следует регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови.

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/средства для общей анестезии

Одновременное применение некоторых средств для общей анестезии, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может привести к усилению антигипертензивного эффекта и увеличивают риск развития ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) могут снижать антигипертензивный эффект гипотензивных препаратов. 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.

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 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 вызывать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности. Данные эффекты обычно обратимы, поэтому одновременное применение данных лекарственных препаратов должно проводить с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек.

Препараты золота

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

Симпатомиметики

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

Гипогликемические средства

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.

Этанол

Этанол усиливает антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики и бета-адреноблокаторы

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

Аллопуринол, цитостатики и иммунодепрессанты

Одновременное применение с ингибиторами АПФ может повысить риск развития лейкопении.

Циклоспорин

Одновременное применение с ингибиторами АПФ может повысить риск развития гиперкалиемии.

Антациды

Могут уменьшать биодоступность ингибиторов АПФ.

Теofilлин

Эналаприл ослабляет действие лекарственных препаратов, содержащих теофиллин.

Не наблюдалось клинически значимого фармакокинетического взаимодействия с *гидрохлоротиазидом, фуросемидом, дигоксином, тимололом, метилдопой, варфарином, индометацином, сулиндаком и циметидином.*

Двойная блокада РААС

Двойная блокада РААС с применением АРА II и ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитора ренина) ассоциирована с повышенным риском развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушением функции почек (в том числе развитием острой почечной недостаточности) по сравнению с применением монотерапии. Необходим регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в плазме крови у пациентов, принимающих одновременно препарат Эналаприл и другие лекарственные препараты, влияющие на РААС.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Препарат Эналаприл не должен применяться одновременно с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. раздел «Противопоказания») и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение эналаприла с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел «Противопоказания») и не рекомендуется у других пациентов.

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

Совместное применение с ингибиторами АПФ может повышать риск развития ангионевротического отека вследствие подавления активности дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) глиптином.

Ингибиторы mTOR (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих), например, *темсиролимус, сиролимус, эверолимус, эстрамустин* при применении совместно с эналаприлом – увеличивают риск развития ангионевротического отека.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы).

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.

Тканевые активаторы плазминогена

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

Особые указания

Симптоматическая артериальная гипотензия

Вопрос применения двойной блокады РААС (например, путем одновременного применения ингибитора АПФ с АРА II) необходимо решать в каждом случае индивидуально при тщательном контроле функции почек.

Необходимо соблюдать осторожность у пациентов со сниженным ОЦК (в том числе при одновременном применении с диуретиками, в условиях ограничения потребления поваренной соли, при гемодиализе, рвоте, диарее), у которых внезапное и выраженное снижение АД может развиваться в ответ на применение ингибитора АПФ. У пациентов с ХСН I, II функционального класса по классификации NYHA, хронической почечной недостаточностью или без нее, симптоматическая артериальная гипотензия обычно не наблюдается. Развитие артериальной гипотензии наиболее вероятно у пациентов с более тяжелой степенью ХСН вследствие применения высоких доз диуретиков, гипонатриемии или функциональной почечной недостаточности. У этих пациентов терапию следует начинать под наблюдением врача вплоть до оптимальной коррекции дозы препарата Эналаприл и/или диуретика.

Аналогичная тактика может применяться к пациентам с ИБС или цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженное снижение АД может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

При развитии артериальной гипотензии пациента следует уложить, ноги приподнять и в случае необходимости ввести 0,9 % раствор натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия при приеме препарата Эналаприл не является противопоказанием к его дальнейшему применению после стабилизации АД и восполнения ОЦК.

У некоторых пациентов с ХСН с нормальным или низким АД, при применении препарата Эналаприл может произойти дополнительное снижение АД. Обычно это не является причиной для отмены препарата. В

случае развития артериальной гипотензии необходимо снизить дозу и/или отменить диуретик и/или Эналаприл.

Аортальный или митральный стеноз/ГОКМП

Как и все лекарственные препараты, обладающие вазодилатирующим действием, ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью у пациентов с гипертрофией левого желудочка и клапанной обструкцией и воздержаться от применения в случаях кардиогенного шока и гемодинамически значимой обструкции.

Нарушение функции почек

В случае нарушения функции почек (КК менее 80 мл/мин) необходим тщательный контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови.

У пациентов с нарушением функции почек может возникнуть необходимость снижения дозы и/или частоты приема препарата. У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий и стенозом артерии единственной почки при лечении ингибиторами АПФ наблюдалось повышение концентрации мочевины в плазме крови и креатинина в сыворотке крови, эти изменения обычно носили обратимый характер, как правило, показатели возвращались к норме после прекращения терапии.

У некоторых пациентов, у которых не обнаружено заболевание почек до начала терапии, наблюдалось незначительное и преходящее увеличение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, когда эналаприл применялся одновременно с диуретиками. В таких случаях может потребоваться снижение дозы и/или отмены эналаприла и/или диуретика.

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, принимающих ингибиторы АПФ, существует повышенный риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности. На снижение функции почек могут указывать только умеренные изменения концентрации креатинина в плазме крови. У таких пациентов лечение следует начинать с малых доз под наблюдением врача, постепенно подбирая индивидуальную дозу и контролируя концентрацию креатинина в сыворотке крови.

Трансплантация почки

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

Печеночная недостаточность

Применение эналаприла у пациентов с печеночной недостаточностью обычно не требует коррекции дозы. Редко при лечении ингибиторами АПФ наблюдается синдром, начинающийся с холестатической желтухи или гепатита, который прогрессирует вплоть до фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм этого синдрома не изучен. Пациентам, у которых при лечении ингибиторами АПФ появляется желтуха или выраженное повышение активности «печеночных» трансаминаз, следует отменить ингибиторы АПФ и назначить соответствующую вспомогательную терапию. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением.

Нейтропения/агранулоцитоз

Имеются сообщения о развитии нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии у пациентов, получающих лечение ингибиторами АПФ. Риск появления нейтропении, вероятно, зависит от дозы и клинического состояния пациента. Нейтропения чаще может иметь место у пациентов со сниженной функцией почек, в особенности, если имеется сопутствующее заболевание соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия) или при лечении иммунодепрессантами, аллопуринолом или

прокаинамидом, а также при комбинации этих осложняющих факторов риска. У некоторых из таких пациентов развивались тяжелые инфекционные заболевания, при которых в ряде случаев отсутствовала реакция на интенсивную антибиотикотерапию. При применении у таких пациентов эналаприла желательно до лечения, каждые 2 недели в первые три месяца лечения и затем регулярно проводить контроль лейкоцитов крови и развернутый анализ крови. Следует настоятельно рекомендовать пациенту сообщать врачу о любом симптоме инфекционного заболевания (например, боль в горле, лихорадка); в этом случае следует проводить контроль лейкоцитарной формулы крови. При подозрении или выявлении нейтропении (менее 1000/мм³), которая носит обратимый характер, следует отменить препарат Эналаприл и другие одновременно принимаемые средства (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Реакции гиперчувствительности/ ангионевротический отек

При применении ингибиторов АПФ, в том числе и эналаприла, в редких случаях и в любом периоде терапии может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, верхних и нижних конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел «Побочное действие»). При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения симптомов могут применяться антигистаминные средства.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей, особенно у пациентов, имеющих в анамнезе хирургические вмешательства на органах дыхания.

В случае обструкции дыхательных путей требуется неотложная терапия в кратчайшие сроки, в том числе, подкожное введение 0,3-0,5 мл раствора эпинефрина (адреналина) в соотношении 1:1000 и/или обеспечение проходимости дыхательных путей (интубация или трахеостомия).

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

Пациенты, имеющие ангионевротический отек в анамнезе, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, могут быть в большей степени подвержены риску развития ангионевротического отека на фоне терапии ингибиторами АПФ (см. раздел «Противопоказания»).

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается интестинальный отек. При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной области, ультразвукового исследования или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в животе, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника (см. раздел «Побочное действие»).

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ и ингибиторы мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR), эстрамустин, рацекадотрил, глиптины наблюдалось увеличение риска развития ангионевротического отека (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Анафилактикоидные реакции при проведении десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых

В редких случаях у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, развивались угрожающие жизни анафилактоидные реакции во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых. Чтобы избежать соответствующих реакций, перед проведением каждого сеанса десенсибилизирующей терапии следует временно прекратить терапию ингибиторами АПФ. Следует избегать применения ингибиторов АПФ у пациентов, получающих иммунотерапию пчелиным ядом.

Анафилактоидные реакции при проведении липопротеинов низкой плотности афереза (ЛПНП-афереза)

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении процедуры ЛПНП-афереза с использованием декстран сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой ЛПНП-афереза.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Следует иметь в виду, что при лечении препаратом Эналаприл у пациентов, которым показано проведение гемодиализа, возможно развитие анафилактоидных реакций (отек лица, гиперемия кожных покровов, выраженное снижение АД, одышка) из-за использования фильтрующих мембран с высокой пропускной способностью, состоящих из полиакрилонитрила (например, высокопроточные мембраны AN69®). Рекомендуются использовать другие типы диализных мембран для гемодиализа или гипотензивные препараты других фармакотерапевтических групп.

Гипогликемия

При применении препарата Эналаприл у пациентов с сахарным диабетом, получающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Кашель

На фоне терапии ингибиторами АПФ может возникать кашель. Как правило, это сухой кашель, носит постоянный характер и исчезает после прекращения лечения. Кашель, связанный с применением ингибиторов АПФ, следует учитывать при дифференциальной диагностике кашля.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

Во время обширных 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 ОЦК. Необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ.

Гиперкалиемия (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»)

В период лечения препаратом Эналаприл возможно повышение содержания калия в сыворотке крови. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, пожилой возраст (старше 65 лет), сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (снижение ОЦК, острая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, метаболический ацидоз), одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, эплеренон, амилорид, триамтерен), препаратов калия или калийсодержащих заменителей соли и применение других лекарственных препаратов, способствующих повышению содержания калия в сыворотке крови (например, гепарин). Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих заменителей пищевой соли, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, может привести к значительному увеличению содержания калия в плазме

крови. Гиперкалиемия может привести к серьезным нарушениям ритма сердца, иногда с летальным исходом. Одновременное применение препарата Эналаприл с любым из перечисленных выше препаратов необходимо проводить с особой осторожностью, и оно должно сопровождаться регулярным контролем содержания калия в плазме крови.

Препараты лития

Не рекомендуется одновременное применение препаратов лития, эналаприла (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Двойная блокада РААС

Сообщалось о случаях артериальной гипотензии, обмороке, инсульте, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая острую почечную недостаточность) у восприимчивых пациентов, особенно при одновременном применении с лекарственными препаратами, которые влияют на эту систему. Поэтому двойная блокада РААС в результате сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется.

Одновременное применение препарата Эналаприл с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами») и не рекомендуется у других пациентов. Противопоказано одновременное применение ингибиторов АПФ и АРА II у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Применение у пожилых пациентов

Результаты клинических исследований эффективности и безопасности эналаприла были схожими у пожилых и более молодых пациентов с АГ.

Расовая принадлежность

Препарат Эналаприл, как и другие ингибиторы АПФ, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы, по сравнению с представителями других рас, возможно, из-за низкой активности ренина у пациентов с артериальной гипертензией в данной популяции.

Внезапное прекращение приема Эналаприла не приводит к развитию синдрома «отмены».

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При применении препараты Эналаприл следует соблюдать осторожность при вождении транспортных средств и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (риск развития головокружения, сонливости).

Форма выпуска

Таблетки 5 мг, 10 мг и 20 мг.

По 10, 20 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 4, 6, 8 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в картонной упаковке (пачке).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения: ООО «РИФ»

Россия, 445351, Самарская область, г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6, помещ. 272

Производитель: ООО «Озон»

Россия, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Организация, принимающая претензии: ООО «Озон»

Россия, 445351, Самарская обл., г. о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

Е-mail: ozon@ozon-pharm.ru

Либо

Производитель: ООО «Озон Фарм»

Россия, Самарская обл., г.о. Тольятти, тер. ОЭЗ ППТ, магистраль 3-я, зд. 11, стр. 1.

Организация, принимающая претензии: ООО «Озон Фарм»

Россия, 445043, Самарская обл., г.о. Тольятти, тер. ОЭЗ ППТ, магистраль 3-я, зд. 11, стр. 1.

Тел.: +79874599993, +79874599994

Е-mail: ozonpharm@ozon-pharm.ru