МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-000880- 030517
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Энанорм

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Энанорм

Группировочное наименование: нитрендипин + эналаприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Одна таблетка содержит:

Действующие вещества: нитрендипин 20,00 мг, эналаприла малеат 10,00 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат 5,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 20,00 мг, крахмал кукурузный 20,00 мг, натрия лаурилсульфат 8,00 мг, повидон К-25 6,00 мг, магния стеарат 1,20 мг, лактозы моногидрат 63,58 мг.

Описание

Продолговатые, двояковыпуклые таблетки желтого цвета с тиснением “E/N” на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Гипотензивное средство комбинированное (блокатор «медленных» кальциевых каналов + ингибитор ангиотензинпревращающего фермента).

Код АТХ: C09B B06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Энанорм является комбинацией двух гипотензивных средств с дополняющим друг друга механизмом снижения артериального давления (АД): *эналаприла* – ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и *нитрендипина* - блокатора «медленных» кальциевых каналов (БМКК).

ЭНАЛАПРИЛ

Эналаприл является пролекарством, в результате его гидролиза образуется активный метаболит - эналаприлат, который и ингибирует АПФ. Механизм его действия связан с уменьшением образования из ангиотензина I ангиотензина II, снижение содержания которого ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона. При этом снижается общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), систолическое и диастолическое АД, постнагрузка и преднагрузка на миокард.

Эналаприл расширяет артерии в большей степени, чем вены, при этом рефлекторного повышения частоты сердечных сокращений (ЧСС) не отмечается.

Антигипертензивный эффект более выражен при высокой активности ренина плазмы крови, чем при нормальной или сниженной его активности. Снижение АД в терапевтических пределах не оказывает влияния на мозговое кровообращение: кровоток в сосудах мозга поддерживается на достаточном уровне и на фоне сниженного АД. Усиливает коронарный и почечный кровоток.

При длительном применении уменьшается гипертрофия левого желудочка миокарда и миоцитов стенок артерий резистивного типа, предотвращается прогрессирование сердечной недостаточности и замедляется развитие дилатации левого желудочка. Эналаприл улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Время наступления антигипертензивного эффекта при приеме внутрь – 1 ч, достигает максимума через 4-6 ч и сохраняется в течение суток.

НИТРЕНДИПИН

Нитрендипин – БМКК из группы производных дигидропиридина, оказывает антигипертензивное действие. Уменьшает ток ионов кальция в гладкомышечные клетки коронарных и периферических артерий. Вызывает некоторое увеличение экскреции натрия и воды. Уменьшает постнагрузку и потребность миокарда в кислороде, не угнетает проводимость сердечной мышцы.

Уменьшает количество функционирующих каналов, не оказывая воздействия на время их активации, инактивации и восстановления. Разобщает процессы возбуждения и сокращения в миокарде, опосредуемые тропомиозином и тропонином, и в гладких мышцах сосудов, опосредуемые кальмодулином. В терапевтических дозах нормализует трансмембранный ток ионов кальция, нарушенный при ряде патологических состояний, прежде всего при артериальной гипертензии.

Результаты клинического изучения препарата Энанорм у пациентов с артериальной гипертензией, не достигших удовлетворительного контроля АД при монотерапии эналаприлом в дозе 10 мг или нитрендипина в дозе 20 мг, показали, что препарат Энанорм обладает более выраженным действием в отношении снижения как диастолического, так и систолического АД и степени выраженности терапевтического ответа на проводимую терапию.

В двух больших рандомизированных контролируемых исследованиях проводилось изучение применения комбинации ингибитора АПФ с блокатором рецептора ангиотензина II.

Первое исследование проводилось среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе, или с сахарным диабетом 2 типа, сопровождавшимися признаками поражения органов-мишеней.

Второе исследование проводилось среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

В этих исследованиях, по сравнению с монотерапией, было показано отсутствие значимого положительного влияния в отношении почечных и/или сердечно-сосудистых исходов и смертности. При этом был отмечен повышенный риск развития гиперкалиемии, острого поражения почек и/или гипотензии. С учётом аналогичных фармакодинамических свойств эти результаты также могут быть отнесены к другим ингибиторам АПФ и блокаторам рецептора ангиотензина II.

Поэтому ингибиторы АПФ и блокаторы рецептора ангиотензина II не следует одновременно применять у пациентов с диабетической нефропатией.

Исследование алискирена при сахарном диабете 2 типа с использованием конечных точек сердечно-сосудистых и почечных заболеваний было разработано для изучения пользы добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокатором рецептора ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническими заболеваниями почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями или с комбинацией этих патологических состояний. Это исследование было преждевременно прекращено по причине повышенного риска нежелательных исходов. Случаи сердечно-сосудистой смерти и инсульта встречались в группе алискирена номинально более часто, чем в группе плацебо, а о нежелательных явлениях и серьезных нежелательных явлениях, представляющих особый интерес (гиперкалиемия, гипотензия и нарушение почечной функции), в группе алискирена сообщалось чаще, чем в группе плацебо.

Фармакокинетика

ЭНАЛАПРИЛ

Всасывание

После приема внутрь абсорбируется из желудочно-кишечного тракта на 60%. Прием пищи не влияет на всасывание эналаприла.

Максимальная концентрация эналаприла в плазме крови достигается через 1 час, эналаприлата – 3-4 часа.

Биодоступность эналаприла - 40%.

Распределение

Связь эналаприла с белками плазмы крови составляет 50 - 60%.

Эналаприлат легко проходит через гистогематические барьеры, исключая гематоэнцефалический, небольшое количество проникает через плаценту и в грудное молоко.

Метаболизм

Эналаприл быстро метаболизируется в печени с образованием активного метаболита – эналаприлата.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) эналаприлата около 11 ч.

Выведение

Выводится эналаприл преимущественно почками – 60% (20% - в виде эналаприла и 40% - в виде эналаприлата), через кишечник – 33% (6% - в виде эналаприла и 27% - в виде эналаприлата).

Удаляется при гемодиализе (скорость 62 мл/мин) и перитонеальном диализе.

НИТРЕНДИПИН

Всасывание

Быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта на 88%.

Время достижения максимальной концентрации в плазме крови 1-3 ч после применения.

Биодоступность составляет 20-30% из-за выраженного эффекта «первичного прохождения» через печень.

Распределение

Связь с белками плазмы крови (альбумином) - 96-98%.

Объем распределения в равновесном состоянии составляет 5-9 л/кг, поэтому гемодиализ и плазмаферез неэффективны.

Метаболизм

Метаболизируется в печени, в основном путем окисления. Метаболиты фармакологически неактивны.

$T_{1/2}$ нитрендипина после приема внутрь составляет 8-12 часов. Ни нитрендипин, ни его метаболиты в организме не кумулируют. У пожилых пациентов увеличивается $T_{1/2}$, при циррозе печени площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) и максимальная концентрация в плазме крови увеличивается.

Выведение

Нитрендипин выводится преимущественно через почки: в виде метаболитов выводится примерно 77% принятой дозы, менее 0,1% принятой дозы выводится в неизмененном виде. Остальная часть нитрендипина выводится через кишечник.

Гемодиализ неэффективен.

У пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.

Изучение взаимодействия эналаприла и нитрендипина у здоровых добровольцев не выявили изменения фармакокинетики нитрендипина. Что касается эналаприлата, то его биодоступность несколько увеличивается при одновременном применении с нитрендипином, но это, по-видимому, не имеет клинического значения. Биодоступность нитрендипина при применении комбинированного препарата выше, чем при применении двух препаратов в отдельности.

Показания к применению

Эссенциальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к эналаприлу, нитрендипину или любому вспомогательному веществу препарата и другим производным дигидропиридина;
- наличие в анамнезе ангионевротического отека, связанного с лечением ингибиторами АПФ;
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- беременность, период грудного вскармливания;
- шок, коллапс;
- острая сердечная недостаточность;
- различные патологические синдромы (хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии) и состояния, если при их

течении отмечается нестабильная гемодинамика (например, сердечно-сосудистый шок, острая сердечная недостаточность, острый коронарный синдром, острый период инсульта); при условиях нестабильной гемодинамики: острый инфаркт миокарда (в первые 4 недели после перенесенного инфаркта миокарда), хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA классификации;

- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана и гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 10 мл/мин) и гемодиализ;
- тяжелые нарушения функции печени;
- непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.);
- при условиях нестабильной гемодинамики: острый инфаркт миокарда (в первые 4 недели после перенесенного инфаркта миокарда), хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA классификации;
- одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или с почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 кв.м);
- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией;
- одновременное применение с рифампицином.

С осторожностью

Аортальный стеноз; цереброваскулярные заболевания (в т.ч. недостаточность мозгового кровообращения); ишемическая болезнь сердца; коронарная недостаточность; аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия); угнетение костномозгового кроветворения; сахарный диабет (эналаприл может усиливать гипогликемическое действие антидиабетических препаратов, поэтому следует контролировать уровень глюкозы в крови); гиперкалиемия; состояние после трансплантации почки (отсутствует опыт медицинского применения); почечная

недостаточность; легкие или умеренные нарушения функции печени; митральный стеноз; одновременное применение иммунодепрессантов, цитостатиков, аллопуринола, прокаинамида, глюкокортикостероидов (системно); одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, пищевых добавок, содержащих калий; первичный гиперальдостеронизм; протеинурия (более 1 г в сутки); реноваскулярная артериальная гипертензия; одновременное применение с алискиренсодержащими препаратами или антагонистами рецепторов ангиотензина II; сердечная недостаточность; применение у пациентов негроидной расы; проведение десенсибилизирующей терапии к яду перепончатокрылых; аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрансульфата; одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4; диета с ограничением поваренной соли; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в том числе прием диуретиков, диарея, рвота).

Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью, синдромом слабости синусового узла при отсутствии искусственного водителя сердечного ритма, нарушениями функции печени и почек.

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата Энанорм противопоказано.

Эпидемиологические данные о риске тератогенного действия ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не убедительны, однако нельзя исключать увеличение этого риска. Если продолжение применения ингибиторов АПФ во время беременности не считается абсолютно необходимым, то при планировании беременности пациентов следует перевести на альтернативную терапию, безопасность которой при беременности установлена. Известно, что применение ингибиторов АПФ во втором и третьем триместрах беременности оказывает токсическое действие на плод (нарушение функции почек, маловодие, задержка окостенения черепа) и новорожденных (нарушение функции почек, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Развитие олигогидрамниона у беременных, предположительно свидетельствующее о нарушении функции почек плода, может привести к контрактурам суставов, черепно-лицевой деформации и гипоплазии легких. Если ингибиторы АПФ применялись во втором или третьем триместрах

беременности, то рекомендуется проводить ультразвуковое исследование для оценки функции почек и состояния костей черепа. Следует также тщательно наблюдать за новорожденными для выявления артериальной гипотензии, если мать принимала ингибиторы АПФ.

Применение препарата во время беременности, у женщин, планирующих беременность, а также у женщин репродуктивного возраста, не применяющих надежных методов контрацепции, противопоказано. При установлении факта беременности необходимо немедленно отменить прием препарата и, при необходимости, назначить альтернативную терапию. Эналаприл проникает через плаценту.

Из литературных данных известно, что в исследованиях, проведенных на лабораторных животных, было показано, что тестированные дозы нитрендипина были токсичными как для матери, так и для потомства, что проявлялось в ряде легких пороков развития у детенышей. Адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось.

Период грудного вскармливания

Применение препарата Энанорм противопоказано.

Немногочисленные фармакокинетические данные свидетельствуют об очень низкой концентрации эналаприла в грудном молоке. Хотя эти концентрации представляются клинически не значимыми, не рекомендуется применять препарат при грудном вскармливании недоношенных детей, а также в первые несколько недель после рождения из-за теоретически возможного риска действия на сердечно-сосудистую систему и почки новорожденных и из-за отсутствия достаточного количества клинических данных.

Из литературных данных известно, что в экспериментах на лабораторных крысах было показано, что нитрендипин выделяется в молоко лактирующих крыс. Концентрация нитрендипина в молоке соответствовала его концентрации в плазме крови. Специальных клинических исследований на людях не проводилось. В связи с недостаточностью данных по проявлению эффекта нитрендипина при кормлении ребенка грудью рекомендуется прервать кормление.

Влияние на фертильность

В отдельных случаях оплодотворения *in vitro* блокаторы «медленных» кальциевых каналов, сходные с нитрендипином, вызывали обратимые биохимические изменения в головках сперматозоидов, что может привести к нарушению функции спермы. У мужчин

при повторяющихся неудачных попытках искусственного оплодотворения, когда нет другого объяснения причины, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, такие как нитрендипин, следует рассматривать в качестве возможной причины.

Способ применения и дозы

Внутрь, 1 таблетка 1 раз в сутки, таблетки следует проглатывать целиком, не разламывать и не разжевывать, запивая достаточным количеством воды.

Перед началом терапии препаратом Энанорм рекомендуется провести подбор дозы путем титрации доз монопрепаратов нитрендипина и эналаприла. Возможен прямой переход с монотерапии нитрендипином или эналаприлом на прием препарата Энанорм в случаях, когда это клинически обосновано.

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Энанорм противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел «Противопоказания»). У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени монотерапия ни эналаприлом, ни нитрендипином не противопоказана, но в связи с тем, что опыт применения препарата Энанорм у таких пациентов отсутствует, препарат следует назначать с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат Энанорм противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 10 мл/мин) и пациентам, находящимся на гемодиализе. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, креатинин сыворотки крови $\leq$ 3 мг/мл) нет необходимости в коррекции дозы, в то же время необходимо оценивать функцию почек.

Дети и подростки

Препарат Энанорм не следует применять у детей и подростков до 18 лет из-за отсутствия данных по применению.

Побочное действие

Классификация нежелательных реакций (НР) по частоте развития: *очень часто* (>1/10); *часто* (>1/100, <1/10); *нечасто* (>1/1000, <1/100); *редко* (>1/10000, <1/1000); *очень редко* (<1/10000, включая отдельные сообщения); *частота неизвестна* (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

Нежелательные реакции, наблюдающиеся при применении препарата Энанорм, сходны с реакциями на прием каждого из компонентов препарата в отдельности.

Нарушения со стороны сердца

Часто: «приливы» крови к коже лица, периферические отеки.

Нечасто: тахикардия, головокружение, выраженное снижение АД.

Очень редко: нарушение периферического кровообращения, одышка.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Очень редко: астения, гипотермия, сонливость, парестезия, тремор, судороги.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кашель.

Очень редко: фарингит, трахеит, диспноэ.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечасто: тошнота, диспепсия.

Очень редко: метеоризм.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: эритематозная сыпь.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко: гематурия.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Очень редко: мышечный спазм.

Лабораторные и инструментальные данные

Очень редко: повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипокалиемия.

Следующие нежелательные реакции отмечались при приеме препаратов, содержащих аналогичные компоненты:

ЭНАЛАПРИЛ

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: особенно в начале лечения и у пациентов со сниженным ОЦК и/или солей, ухудшением течения болезни Рейно, сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией тяжелой степени тяжести или почечной гипертензией, а также после повышения дозы эналаприла и/или применения диуретиков и/или при положении «стоя» отмечались: головокружение, слабость, нарушения зрения.

Редко: обморок.

Очень редко: в связи с усилением антигипертензивного эффекта возникала тахикардия,

учащенное сердцебиение, предсердная брадикардия, фибрилляция предсердий, боль в груди, стенокардия, инфаркт миокарда, преходящее нарушение мозгового кровообращения. Остановка сердца, эмболия и инфаркт легких, отек легких.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: появление или усиление нарушений функции почек.

Очень редко: острая почечная недостаточность.

Редко: олигурия, протеинурия, в некоторых случаях с сопутствующим ухудшением функции почек, боль в подвздошной области.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: сухой кашель, боль в горле, охриплость, бронхит.

Редко: одышка, синусит, ринит.

Очень редко: бронхоспазм/приступ бронхиальной астмы, легочные инфильтраты, стоматит, глоссит, сухость во рту, пневмония, ангионевротический отек, затрагивающий глотку, гортань и/или язык и приводящий в отдельных случаях к летальному исходу; чаще у пациентов негроидной расы.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечасто: тошнота, боль в верхней части живота, нарушение пищеварения.

Редко: рвота, диарея, запор, потеря аппетита, изменение или преходящая потеря вкусовых ощущений, аносмия.

Очень редко: панкреатит, кишечная непроходимость, стоматит, глоссит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: нарушение функции печени, гепатит, печеночная недостаточность, синдром, начинающийся с холестатической желтухи и прогрессирующий до некроза печени, в некоторых случаях со смертельным исходом.

Нарушения со стороны эндокринной системы

Очень редко: гинекомастия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: экзантема.

Редко: крапивница, кожный зуд, ангионевротический отек губ, лица и/или верхних и нижних конечностей.

Очень редко: тяжелые кожные реакции, например пемфигус, пузырчатка, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона или токсический

эпидермальный некролиз; явления, напоминающие псориаз, фоточувствительность, «приливы» крови к коже лица, повышенное потоотделение, алопеция, онихолизис. Кожные проявления могут сопровождаться лихорадкой, миалгией/миозитом, артралгией/артритом, васкулитом, серозитом, эозинофилией, лейкоцитозом, повышением скорости оседания эритроцитов и/или титры антинуклеарных антител. При подозрении на тяжелую кожную реакцию лечение прекращают.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головная боль, слабость.

Редко: головокружение, депрессия, нарушения сна, импотенция, периферическая нейропатия с парестезией, нарушение равновесия, мышечные спазмы, нервозность, спутанность сознания.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Редко: шум в ушах.

Нарушения со стороны органа зрения

Редко: затуманенное зрение, сухость глаз, повышенное слезотечение.

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: снижение гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов или тромбоцитов.

Редко: анемия, тромбоцитемия, нейтропения, эозинофилия (в отдельных случаях – агранулоцитоз или панцитопения), особенно у пациентов с нарушением функции почек, с системными заболеваниями соединительной ткани, пациентов, получающих аллопуринол, прокаинамид или иммунодепрессанты; повышение концентрации мочевины, креатинина и калия в сыворотке крови, снижение натрия в сыворотке крови, гиперкалиемия (у пациентов с сахарным диабетом), усиление экскреции альбумина почками, особенно у пациентов с нарушением функции почек, тяжелой сердечной недостаточностью, реноваскулярной гипертензией.

Очень редко: гемолиз/гемолитическая анемия (также в сочетании с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), повышение концентрации билирубина и повышение активности «печеночных» трансаминаз.

НИТРЕНДИПИН

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: гриппоподобный синдром.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: аритмия, тахикардия, ощущение сердцебиения, периферические отеки, «приливы» крови к коже лица, усиление симптомов вазодилатации.

Редко: выраженное снижение артериального давления, стенокардия, боль в груди.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечасто: тошнота, диарея.

Редко: боль в животе, запор, диспепсия, рвота.

Очень редко: гиперплазия десен.

Нарушения со стороны эндокринной системы

Очень редко: гинекомастия.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: лейкопения, агранулоцитоз.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Редко: миалгия.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головная боль, астения.

Редко: нервозность, парестезии, тремор, головокружение.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко: одышка.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Редко: кожный зуд, сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны органа зрения

Редко: нарушения зрения.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко: увеличение частоты мочеиспускания, полиурия.

Лабораторные и инструментальные данные

Очень редко: повышение активности «печеночных» ферментов.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или были замечены любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, необходимо сообщить об этом врачу.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях, развившихся в период после регистрации лекарственного препарата. Это позволяет постоянно следить за

соотношением пользы/риска лекарственного препарата. Медицинских работников просят сообщать обо всех подозрениях на нежелательные реакции через национальную систему сообщений.

Передозировка

До настоящего времени случаи передозировки данной комбинации не зарегистрированы.

Наиболее вероятным проявлением передозировки препарата Энанорм будет являться выраженное снижение АД, а также возможно развитие брадикардии. В случае развития брадикардии может потребоваться введение атропина, установка искусственного водителя ритма.

Лечение: специфического антидота нет. Промывание желудка, введение адсорбентов (по возможности, в первые 30 мин). Следует контролировать жизненные функции.

В случае выраженного снижения АД пациента переводят в горизонтальное положение с низким изголовьем. В легких случаях показаны промывание желудка и прием внутрь солевого раствора натрия хлорида, в более тяжелых случаях - мероприятия, направленные на стабилизацию АД: внутривенное введение 0,9% раствора натрия хлорида; плазмозамещающие растворы; при необходимости – гемодиализ (скорость выведения эналаприлата – 62 мл/мин, использование полиакрилонитрильных мембран при гемодиализе противопоказано).

При выраженном снижении АД возможно введение адреномиметиков (допамин или добутамин).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Антигипертензивный эффект препарата Энанорм может усиливаться при одновременном применении с другими гипотензивными средствами, например диуретиками, бета-адреноблокаторами или альфа-адреноблокаторами.

Кроме того, при одновременном применении отдельные компоненты препарата могут проявлять следующие взаимодействия:

ЭНАЛАПРИЛ

Комбинации, которые следует применять с осторожностью:

Калийсберегающие диуретики и препараты калия

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ингибиторы АПФ) снижают вызываемую диуретиками потерю калия. Калийсберегающие диуретики, препараты калия и другие препараты, способные повысить содержание калия в сыворотке крови (например,

гепарин), могут оказывать аддитивное влияние на содержание калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с нарушением функции почек. Если одновременное применение таких препаратов необходимо, например для устранения гипокалиемии, то при этом следует проявлять осторожность и часто контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Литий

Применение эналаприла в комбинации с литием не рекомендуется из-за риска значительного повышения концентрации лития в сыворотке крови с последующим развитием тяжелой нейротоксичности. Если одновременное применение этих препаратов необходимо, то следует тщательно контролировать концентрацию лития в сыворотке крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ингибиторы АПФ аддитивно повышают содержание калия в сыворотке крови, что может приводить к ухудшению функции почек. У пожилых пациентов и пациентов со сниженным ОЦК такая комбинация может вызывать острую почечную недостаточность за счет прямого влияния на скорость клубочковой фильтрации. Более того, НПВП могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Гипогликемические средства для приема внутрь

Эналаприл может усиливать гипогликемическое действие этих препаратов, поэтому следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Баклофен

Может усиливать антигипертензивный эффект. При необходимости одновременного применения следует контролировать АД и корректировать дозу.

Нейролептики

Одновременное применение с этими препаратами может вызывать ортостатическую гипотензию.

Антидепрессанты

Одновременное применение с трициклическими антидепрессантами может вызывать ортостатическую гипотензию.

Аллопуринол, цитостатики, иммунодепрессанты, системные кортикостероиды (применяемые парентерально или внутрь), прокаинамид

Одновременное применение может вызывать лейкопению.

Комбинации, которые следует учитывать

Амифостин

Комбинация усиливает антигипертензивное действие.

Препараты золота

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

Средства для общей анестезии

Одновременное применение некоторых анестезирующих лекарственных средств, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему снижению АД (см. раздел «Особые указания).

Этанол

Этанол усиливает антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Ингибиторы mTOR

У пациентов, применяющих одновременно ингибитор АПФ и ингибитор mTOR (mammalion Target of Rapamycin - мишень рапамицина в клетках млекопитающих), например темсиролимус, сиролимус, эверолимус, терапия может сопровождаться повышенным риском развития ангионевротического отека.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов к ангиотензину II у пациентов с диабетической нефропатией противопоказано.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путём комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецептора ангиотензина II или алискирена по сравнению с применением одного препарата, действующего на РААС, ассоциировалась с большей частотой встречаемости нежелательных эффектов, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение почечной функции (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС путём комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецептора ангиотензина II или алискирена не рекомендована.

Если двойная блокада считается крайне необходимой, её следует проводить только под

наблюдением специалиста, осуществляя частый тщательный мониторинг состояния почечной функции, уровня электролитов и артериального давления у пациента.

НИТРЕНДИПИН

Циметидин и ранитидин

Циметидин и, в меньшей степени, ранитидин, могут повышать концентрацию нитрендипина в плазме крови, но клиническое значение этих данных неизвестно.

Дигоксин

Эналаприл применялся одновременно с дигоксином без каких-либо признаков клинически значимого неблагоприятного взаимодействия. Одновременное применение нитрендипина и дигоксина может приводить к повышению концентрации дигоксина в плазме крови. Поэтому следует контролировать появление симптомов передозировки дигоксина или, если необходимо, контролировать концентрацию дигоксина в плазме крови.

Миорелаксанты

Применение нитрендипина может увеличивать длительность и выраженность эффектов миорелаксантов, например панкурония бромид и дантролена.

Грейпфрутовый сок подавляет окислительный метаболизм нитрендипина. Прием последнего с грейпфрутовым соком повышает концентрацию нитрендипина в плазме крови, что может усиливать его антигипертензивное действие.

Нитрендипин метаболизируется изоферментом CYP3A4 цитохрома P450, который находится в печени и в слизистой оболочке кишечника. Лекарственные препараты, ингибирующие или индуцирующие этот изофермент, могут влиять на эффект «первичного прохождения» через печень или плазменный клиренс нитрендипина.

Антигипертензивный эффект нитрендипина *ослабляют*:

- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – задерживают натрий (Na^+) и блокируют синтез простогландина почками;
- препараты Ca^{2+};
- эстрогены – задерживают Na^+;
- симпатомиметики, индукторы микросомальных ферментов печени, в т.ч. рифампицин, рифампин, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал – значительно снижают биодоступность нитрендипина.

Антигипертензивный эффект нитрендипина *усиливают*:

- альфа- и бета-адреноблокаторы и/или другие гипотензивные средства: уменьшая печеночный

кровоток, повышают концентрацию нитрендипина в плазме крови;

- ингаляционные анестетики;

- диуретики: могут привести к увеличению экскреции натрия почками;

- миорелаксанты (панкуроний, векуроний): продолжительность и интенсивность их воздействия повышена у пациентов, принимающих нитрендипин;

- циметидин и ранитидин: хотя и в меньшей степени, вызывают увеличение плазменных концентраций нитрендипина;

- трициклические антидепрессанты, противовирусные препараты (ампренавир, атазанавир, ритонавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир), противогрибковые препараты (кетоконазол, итраконазол, флуконазол), противоэпилептические средства (вальпроевая кислота), противомикробные препараты (квинупристин, дальфопристин), антибиотики (эритромицин, тролеандомицин, кларитромицин, рокситромицин): являясь сильными ингибиторами изофермента цитохрома Р450, в частности изофермента CYP3A4, увеличивают биодоступность нитрендипина в результате снижения его метаболизма в печени, приводя к увеличению его концентрации в плазме крови.

Нитраты, препараты лития (Li^+) усиливают токсические эффекты нитрендипина (тошноту, рвоту, диарею, тремор, шум в ушах).

Прокаинамид, хинидин и другие лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT, усиливают отрицательный инотропный эффект и могут повышать риск значительного удлинения интервала QT.

Нитрендипин и бета-адреноблокаторы действуют синергически. Это может иметь особое значение для пациентов, у которых дополнительная блокада бета-адренорецепторов не позволяет компенсировать симпатические сосудистые реакции, и в отношении таких пациентов рекомендуется проявлять осторожность.

Особые указания

Применять строго по назначению врача.

Необходимо принимать препарат с осторожностью при аортальном стенозе, цереброваскулярных заболеваниях, ишемической болезни сердца, коронарной недостаточности, аутоиммунных системных заболеваниях соединительной ткани, угнетении костномозгового кроветворения, сахарном диабете, гиперкалиемии, после трансплантации почки, при почечной недостаточности, легких или умеренных нарушениях функции печени, митральном стенозе, первичном гиперальдостеронизме,

протеинурии, реноваскулярной артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, состояниях, сопровождающихся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК).

Симптоматическая артериальная гипотензия

Симптоматическая артериальная гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной АГ. У пациентов с АГ, принимающих препарат Энанорм, артериальная гипотензия развивается чаще на фоне обезвоживания, возникающего, например, в результате терапии диуретиками, ограничения потребления поваренной соли, у пациентов, находящихся на диализе, а также у пациентов с диареей или рвотой. Симптоматическая артериальная гипотензия наблюдается и у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) с или без почечной недостаточности.

Артериальная гипотензия развивается чаще у пациентов с более тяжелой степенью СН с гипонатриемией или нарушениями функции почек, у которых применяются более высокие дозы «петлевых» диуретиков. У данных пациентов лечение препаратом следует начинать под врачебным контролем, который должен быть особенно тщательным при изменении дозы препарата и/или диуретика. Аналогичным образом следует наблюдать за пациентами с ишемической болезнью сердца или с цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

При развитии артериальной гипотензии пациента следует уложить и в случае необходимости ввести 0,9% раствор натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия при приеме препарата не является противопоказанием к дальнейшему применению и увеличению дозы препарата, которое может быть продолжено после восполнения объема жидкости и нормализации АД.

У некоторых пациентов с СН и с нормальным или сниженным АД препарат может вызвать дополнительное снижение АД. Данная реакция на прием препарата ожидаема и не является основанием для прекращения лечения. В тех случаях, когда артериальная гипотензия принимает стабильный характер, следует снизить дозу и/или прекратить лечение диуретиком и/или препаратом.

Реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек

При применении ингибиторов АПФ, включая препарат Энанорм, наблюдаются редкие случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани, возникавшие в разные периоды лечения. В очень редких случаях возможно развитие интестинального отека. В таких случаях следует немедленно прекратить прием

препарата и тщательно наблюдать за состоянием пациента с целью контроля и коррекции клинических симптомов. Даже в тех случаях, когда наблюдается только отек языка без развития респираторного дистресс-синдрома, пациентам может потребоваться длительное наблюдение, поскольку терапия антигистаминными средствами и кортикостероидами может быть недостаточной.

Очень редко сообщалось о летальном исходе по причине ангионевротического отека, связанного с отеком гортани или отеком языка. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей, особенно у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах дыхания. В тех случаях, когда отек локализуется в области языка, голосовых складок или гортани и может вызвать обструкцию дыхательных путей, следует немедленно назначить соответствующее лечение, которое может включать подкожное введение 0,1% раствора эпинефрина (адреналина) (0,3-0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей.

У пациентов негроидной расы, принимающих ингибиторы АПФ, ангионевротический отек наблюдается чаще, чем у пациентов других рас.

Пациенты, имеющие в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, могут быть в большей степени подвержены риску развития ангионевротического отека на фоне терапии ингибиторами АПФ.

Кашель

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

Трансплантация почки

Нет опыта применения у пациентов после трансплантации почки, поэтому лечение препаратом Энанорм не рекомендуется у пациентов после трансплантации почки.

Гиперкалиемия

Риск развития гиперкалиемии наблюдается при почечной недостаточности, сахарном диабете, а также при одновременном применении калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида), калиевых добавок или калийсодержащих солей.

Применение калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих

солей, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному увеличению содержания калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может приводить к серьезным, иногда смертельным аритмиям.

При необходимости одновременного применения препарата и перечисленных выше лекарственных средств, следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Гипогликемии

Пациенты с сахарным диабетом, принимающие гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, перед началом применения ингибиторов АПФ должны быть проинформированы о необходимости регулярного контроля концентрации глюкозы в крови (гипогликемии), особенно в течение первого месяца одновременного применения данных лекарственных средств.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Сообщалось о развитии артериальной гипотензии, обморока, инсульта, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) у восприимчивых пациентов, особенно если применяется комбинированная терапия лекарственными средствами, влияющими на РААС. Не рекомендуется проведение двойной блокады РААС комбинированным применением ингибиторов АПФ с АРА II или алискирена.

Противопоказано одновременное применение препарата с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или с нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$).

Отек Квинке

При применении ингибиторов АПФ, особенно в первые недели, а также в редких случаях после длительного применения, может развиться ангионевротический отек конечностей, лица, губ, слизистых оболочек, языка, гортани или глотки. В таких случаях лечение сразу отменяют.

При ангионевротическом отеке языка, гортани или глотки возможен смертельный исход; в этих случаях следует проводить экстренную терапию с госпитализацией пациента, наблюдение за пациентом по крайней мере 12-24 часа. Пациента можно выписать из больницы только после полного исчезновения симптомов.

Нейтропения/агранулоцитоз

Эналаприл следует крайне осторожно применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, у пациентов, получающих иммунодепрессанты, аллопуринол или прокаинамид, либо их комбинацию, особенно при наличии нарушения функции почек. При применении препарата Энанорм у таких пациентов рекомендуется контролировать лейкоцитарную формулу. В период лечения следует проинструктировать пациентов о необходимости сообщать врачу о любых признаках инфекции. Препарат Энанорм следует отменить при выявлении нейтропении или подозрении на нее (содержание нейтрофилов менее 1000/мм^3).

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушением функции почек при применении ингибиторов АПФ необходим контроль функции почек, особенно на первых неделях лечения. Следует проявлять осторожность в отношении пациентов с активированной ренин-ангиотензиновой системой.

Для пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина более 30 мл/мин, креатинин сыворотки крови ≤3 мг/мл) коррекции дозы не требуется, но необходим контроль функции почек.

У некоторых пациентов выраженное снижение АД в начале лечения ингибиторами АПФ может привести к небольшому дальнейшему ухудшению функции почек. При таких обстоятельствах наблюдались случаи острой почечной недостаточности, которая обычно была обратимой.

Протеинурия

У пациентов с нарушением функции почек в редких случаях развивалась протеинурия. У пациентов с клинически значимой протеинурией (более 1 г/сутки) препарат Энанорм можно применять только после тщательной оценки соотношения «риск-польза» и с регулярным контролем клинических и биохимических показателей крови.

Пациенты с нарушением функции печени

Опыта применения препарата Энанорм у пациентов со слабым или умеренно выраженным нарушением функции печени нет, поэтому этот препарат следует применять у таких пациентов с осторожностью, если для этого есть показания.

Поскольку описаны отдельные случаи синдрома, начинающегося с холестатической желтухи и прогрессирующего до некроза печени со смертельным исходом, то при появлении желтухи или выраженного повышения активности «печеночных» трансаминаз

необходимо прекратить лечение и наблюдать за пациентами.

Ортостатическая гипотензия

В некоторых случаях препарат Энанорм может вызывать ортостатическую гипотензию, риск которой повышен у пациентов с активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой. Например, при сниженном объеме крови или нарушении водно-электролитного баланса крови или дефицита солей из-за применения диуретиков, употребления низкосолевой диеты, проведения гемодиализа, наличия диареи или рвоты, а также при ослаблении функции левого желудочка и при реноваскулярной гипертонии. У таких пациентов сначала нужно скорректировать объем крови или концентрацию солей. У пациентов с сердечной недостаточностью (с сопутствующим нарушением функций почек или без него) может развиться симптоматическая гипотензия. Риск развития гипотензии у таких пациентов повышен при выраженной сердечной недостаточности, при применении высоких доз петлевых диуретиков и при наличии гипонатриемии или нарушения функции почек.

Преходящая гипотензивная реакция не является противопоказанием для продолжения применения препарата Энанорм, и обычно не представляет затруднений после восстановления объема циркулирующей крови и давления крови.

Стеноз аортального клапана

У пациентов со стенозом аортального клапана ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью. При гемодинамически значимом стенозе эналаприл противопоказан.

Первичный гиперальдостеронизм

Применение эналаприла у пациентов с первичным альдостеронизмом не рекомендуется.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Применение препарата Энанорм при проведении диализа через высокопроточные мембраны (из полиакрилонитрила, метилаллил-сульфоната натрия, например, AN69) может приводить к анафилактическим реакциям, в том числе отеку лица, «приливам» крови к коже лица, выраженной ортостатической гипотензии и одышке в течение нескольких минут после начала диализа. Поэтому таких комбинаций следует избегать.

Анафилактоидные реакции в процессе афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и десенсибилизации к яду перепончатокрылых

Применение АПФ при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с помощью сульфата декстрана может сопровождаться угрожающими жизни

анафилактоидными реакциями. Применение ингибиторов АПФ при проведении специфической иммунотерапии (десенсибилизации) к ядам насекомых (пчелы, осы) может сопровождаться анафилактоидными реакциями, которые в некоторых случаях могут угрожать жизни. При необходимости афереза ЛПНП или специфической иммунотерапии (десенсибилизации) к ядам насекомых АПФ следует временно заменить другими средствами лечения повышенного давления крови или сердечной недостаточности.

Хирургия/анестезия

При проведении крупных хирургических операций или анестезии с применением препаратов, вызывающих ортостатическую гипотензию, эналаприл приводит к блокированию синтеза ангиотензина II вследствие компенсаторного выброса ренина. В таких случаях, если развивается ортостатическая гипотензия (и предполагается, что развитие ортостатической гипотензии происходит по этому механизму), то ее следует скоррегировать увеличением объема плазмы крови.

Расовые различия

Как и другие ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, эналаприл как компонент фиксированной дозовой комбинации, вероятно, менее эффективно снижает АД у представителей негроидной расы, чем у пациентов других рас. Возможно, это связано с более высокой распространенностью низкой активности ренина у представителей негроидной расы с артериальной гипертонией.

В связи с наличием в составе препарата нитрендипина целесообразно избегать резкого прекращения применения препарата и постепенное снижение дозы при его отмене.

Не следует принимать двойную дозу препарата, чтобы компенсировать пропущенную дозу: при последующем приеме необходимо следовать предписанному режиму приема препарата.

Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью, синдромом слабости синусового узла при отсутствии искусственного водителя сердечного ритма, нарушениями функции печени и почек.

Опыт применения препарата Энанорм для купирования гипертонического криза отсутствует.

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами (включая мониторинг АД), одновременно принимающих ингибиторы и индукторы CYP3A4 и, при необходимости, уменьшение дозировки препарата Энанорм.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

При применении препарата Энанорм необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и сложными механизмами.

Форма выпуска

Таблетки 20 мг + 10 мг.

По 10 таблеток в блистер типа алюминий/алюминий, основа которого выполнена из 3-х слойной пленки полиамид/алюминий/поливинилхлорид (ПВХ). Основу закрывают лакированной алюминиевой фольгой.

По 3, 6 и 10 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Феррер Интернасьональ, С.А., Испания

Гран Виа Карлос III, 94, 08028 Барселона, Испания

Ferrer Internacional, S.A., Spain

Gran Via Carlos III, 94, 08028 Barcelona, Spain

Производитель

Феррер Интернасьональ, С.А., Испания

Хуан Бускалья, 1-9, 08173 Сант Кугат дель Вальес, Барселона, Испания

Ferrer Internacional, S.A., Spain

Joan Buscalla, 1-9, 08173 Sant Cugat del Valles, Barcelona, Spain

Наименование и адрес организации, уполномоченной на принятие претензий от потребителей

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

119048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр.1

Телефон: +7 (495) 933 55 11

Факс: +7 (495) 502 16 25

Адрес в Интернете: www.takeda.com.ru

Электронная почта: russia@takeda.com

Специалист по фармаконадзору
ООО «Такеда Фармасьютикалс» В. А. Марчук