МИНЗДРАВ РОССИИ
РГ-000880- 14 08 19
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Энанорм

торговое наименование лекарственного препарата

таблетки, 20 мг + 10 мг

лекарственная форма, дозировка

Феррер Интернасьональ, С.А., Испания

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г. 14 08 19

Старая редакция	Новая редакция
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;	**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;

Старая редакция	Новая редакция
• 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;	• 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;

Старая редакция	Новая редакция
• 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);	• 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);

Старая редакция	Новая редакция
• одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией; • одновременное применение с рифампицином.	• одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией; • одновременное применение с рифампицином; • **одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека).**
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:	**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:

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.	*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	*Гипогликемические средства для приема внутрь* Эналаприл может усиливать

Старая редакция	Новая редакция
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*	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*

Старая редакция	Новая редакция
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	*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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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,	*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,

Старая редакция	Новая редакция
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.	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. ***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**

Старая редакция	Новая редакция
	(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.**

Старая редакция	Новая редакция
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 совместно 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.	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 совместно 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.

Старая редакция	Новая редакция
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,	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,

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
(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.	(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).	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.	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,	Нитрендипин и бета-адреноблокаторы действуют синергически. Это может иметь особое значение для пациентов,

Старая редакция	Новая редакция
у которых дополнительная блокада бета-адренорецепторов не позволяет компенсировать симпатические сосудистые реакции, и в отношении таких пациентов рекомендуется проявлять осторожность.	у которых дополнительная блокада бета-адренорецепторов не позволяет компенсировать симпатические сосудистые реакции, и в отношении таких пациентов рекомендуется проявлять осторожность.

Менеджер по фармаконадзору, СНГ/
Уполномоченное лицо по фармаконадзору в ЕАЭС В. А. Марчук

Общество с ограниченной ответственностью "Такеда Фармасьютикалс" Медицинский отдел Для документов