

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Еналаприл Н-Тева

(Enalapril H-Teva)

Склад:

діючі речовини: еналаприлу малеат, гідрохлоротіазид;

1 таблетка містить еналаприлу малеату 10 мг та гідрохлоротіазиду 25 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, натрію гідрокарбонат, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білі круглі, злегка опуклі таблетки з тисненням «EL», «10» та лінією розлому з одного боку, гладкі з іншого.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і діуретики. Код АТХ C09B A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Лікарський засіб Еналаприл Н-Тева чинить як антигіпертензивну, так і діуретичну дію. Еналаприл та гідрохлоротіазид можуть застосовуватися для лікування артеріальної гіпертензії як окремо, так і в комбінації. Антигіпертензивна дія обох компонентів приблизно адитивна. Еналаприл може послаблювати втрату калію, що спостерігається під час застосування гідрохлоротіазиду. Антигіпертензивна дія препарату Еналаприл Н-Тева триває зазвичай 24 години.

Еналаприлу малеат

Еналаприлу малеат гідролізується в печінці до еналаприлату, який є інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). АПФ – це пептидилова дипептидаза, що каталізує перетворення ангіотензину I у субстанцію ангіотензин II з вазоконстрикторною дією. Пригнічення АПФ призводить до зменшення утворення ангіотензину II з вазоконстрикторною дією у тканинах та плазмі крові, що призводить до зменшення секреції альдостерону та

збільшення концентрації калію в сироватці крові. Збільшення активності реніну у плазмі крові пов'язане з пригніченням негативного зворотного зв'язку ангіотензину II при вивільненні реніну.

Оскільки АПФ також розщеплює брадикінін (вазодепресорний пептид), інгібування АПФ також призводить до підвищення активності циркулюючої та місцевої калікреїн-кінінової системи (і, таким чином, до активації системи простагландинів). Можливо, що цей механізм сприяє настанню гіпотензивної дії інгібіторів АПФ і частково викликає деякі побічні ефекти.

Застосування еналаприлу пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску у пацієнтів в горизонтальному і вертикальному положеннях без компенсаторного збільшення частоти серцевих скорочень.

У гемодинамічних дослідженнях еналаприл значно знижує периферичний артеріальний опір. Зазвичай це не призводить до клінічно значущих змін ниркового плазматокіу і швидкості клубочкової фільтрації.

Початок антигіпертензивної активності у більшості пацієнтів зазвичай спостерігається через 1 годину після перорального прийому еналаприлу, максимальний ефект досягається через 4-6 годин. Максимальний антигіпертензивний ефект визначеної дози еналаприлу спостерігався приблизно через 3-4 тижні.

У разі застосування рекомендованої добової дози антигіпертензивний ефект зберігається навіть при довготривалій терапії. Короткочасне припинення прийому еналаприлу не призводить до швидкого надмірного збільшення артеріального тиску (ефекту «рикошету»).

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид є похідним бензотіадіазину. Тіазиди діють безпосередньо на нирки, посилюючи екскрецію хлориду натрію і пов'язану з цим екскрецію води. Клінічно значущим основним місцем, на яке спрямована дія, є проксимальний відділ дистального каналця. Тіазиди інгібують електронейтральний котранспорт натрію та хлориду у люмінальній мембрані клітин, що вистилають каналець. Екскреція калію та магнію збільшується, а виведення кальцію зменшується. Гідрохлоротіазид призводить до низької екскреції гідрокарбонату, а екскреція хлориду перевищує екскрецію натрію.

У разі застосування гідрохлоротіазиду може розвинути метаболічний алкалоз. Гідрохлоротіазид активно секретується в проксимальних каналцях. Сечогінний ефект зберігається при метаболічному ацидозі або метаболічному алкалозі.

Механізмами антигіпертензивної дії гідрохлоротіазиду вважаються зміни балансу натрію, зменшення об'єму позаклітинної води та плазми, зміна опору ниркових судин та зниження чутливості до норадреналіну та ангіотензину II.

Виведення електролітів і води починається через 2 години після прийому гідрохлоротіазиду, максимальний ефект досягається через 3-6 годин і триває протягом 6-12 годин. Антигіпертензивний ефект настає лише через 3-4 дні й може тривати до одного тижня після закінчення терапії.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після перорального застосування еналаприл швидко абсорбується, досягаючи максимальної концентрації у сироватці крові протягом 1 години. Базуючись на показнику виведення зі сечею, об'єм абсорбції еналаприлу при пероральному застосуванні становить приблизно 60%. Після абсорбції еналаприл швидко та екстенсивно гідролізується до еналаприлату – потужного інгібітора АПФ. Максимальна концентрація еналаприлату в сироватці крові досягається через 3-4 години після перорального застосування еналаприлу малеату. Виводиться еналаприл головним чином нирками. Основними компонентами у сечі є еналаприлат, що становить приблизно 40% від дози, та еналаприл у незміненому вигляді. За винятком перетворення в еналаприлат ознак істотного метаболізму еналаприлу немає. Профіль концентрації еналаприлату у сироватці крові характеризується пролонгованою термінальною фазою, що, імовірно, пов'язано зі зв'язуванням АПФ. В осіб із нормальною функцією нирок рівноважний стан концентрацій еналаприлату у сироватці крові досягається на 4-й день перорального застосування еналаприлу. Ефективний напівперіод кумуляції еналаприлату після багаторазового перорального застосування еналаприлу становить 11 годин. Вживання їжі не впливає на абсорбцію еналаприлу у шлунково-кишковому тракті. Об'єм абсорбції та гідроліз еналаприлу є подібними при прийомі різних доз у межах рекомендованого терапевтичного діапазону.

Після перорального застосування гідрохлоротіазид відносно швидко абсорбується. Біодоступність гідрохлоротіазиду знаходиться в діапазоні від 60 до 80%. Час до досягнення максимальної концентрації в плазмі крові (T_{max}) коливається від 1,5 до 5 годин і в середньому становить приблизно 4 години.

Розподіл

У межах усього діапазону терапевтичних концентрацій 60% еналаприлату зв'язується з білками сироватки крові. Для гідрохлоротіазиду зв'язування з білками плазми крові складає приблизно 40%.

Біотрансформація

За винятком перетворення в еналаприлат ознак істотного метаболізму еналаприлу немає. Гідрохлоротіазид не піддається метаболізму і швидко виводиться нирками.

Виведення

Еналаприлат виводиться переважно нирками. Основними компонентами препарату в сечі є еналаприлат, що становить приблизно 40% від дози, і незмінений еналаприл (приблизно 20%). Гідрохлоротіазид не піддається метаболізму і швидко виводиться нирками. При пероральному застосуванні як мінімум 61% дози виводиться у незміненому вигляді протягом 24 годин.

Одночасне застосування еналаприлу малеату та гідрохлоротіазиду

Одночасне багаторазове застосування еналаприлу і гідрохлоротіазиду незначним чином або взагалі не впливає на біодоступність цих препаратів. Комбінована таблетка є біоеквівалентною до окремих її компонентів, що застосовуються одночасно.

Ниркова недостатність

У пацієнтів з нирковою недостатністю збільшується експозиція еналаприлу та еналаприлату. У пацієнтів з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня (кліренс креатиніну 40-60 мл/хв) AUC еналаприлату у стабільному стані була приблизно у 2 рази більшою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок, після введення 5 мг 1 раз на добу. При тяжкій формі ниркової

недостатності (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) AUC збільшилася приблизно у 8 разів. При цьому рівні ниркової недостатності ефективний період напіввиведення еналаприлату подовжується, а час до стабільного стану затримується (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Еналаприлат можна вивести із загального кровообігу за допомогою гемодіалізу. Кліренс еналаприлату при діалізі становить 62 мл/хв.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, у яких не вдається належним чином контролювати артеріальний тиск за допомогою монотерапії еналаприлом.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до еналаприлу та до інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), тіазидів та до інших сульфонамідів (можливі перехресні реакції) або до інших компонентів препарату.
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (наприклад, пов'язаного з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ), а також спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк (див. розділ «Особливості застосування»).
- Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) або пацієнтам, які перебувають на діалізі.
- Клінічно значимі електролітні розлади (гіперкальціємія, гіпонатріємія, гіпокаліємія).
- Тяжкі порушення функції печінки (печінкова прекома/кома).
- Вагітність (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Одночасне застосування зі сакубітрилом/валсартаном. Лікування препаратом Еналаприл Н-Тева можна розпочинати лише через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Еналаприл гідрохлоротіазид

Інші антигіпертензивні засоби

Одночасне застосування цих препаратів може посилювати гіпотензивний ефект еналаприлу та

гідрохлоротіазиду. Одночасне застосування з нітрогліцерином, іншими нітратами або іншими вазодилататорами може додатково знижувати артеріальний тиск.

Літії

Повідомлялося про оборотне підвищення концентрації літію в сироватці крові та токсичності при одночасному застосуванні літію з інгібіторами АПФ. Одночасне застосування тіазидних діуретиків може додатково підвищувати рівень літію та збільшувати ризик токсичної дії літію, якщо застосовувати інгібітор АПФ. Застосування препарату одночасно з препаратами літію не рекомендовано, але якщо така комбінація є необхідною, потрібно ретельно контролювати рівень літію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)

При тривалому застосуванні НПЗП антигіпертензивна дія інгібіторів АПФ може зменшуватися, також можуть зменшуватися діуретичні, натрійуретичні та антигіпертензивні ефекти діуретиків.

НПЗП та інгібітори АПФ виявляють адитивний ефект щодо підвищення рівня калію в сироватці крові і можуть призвести до погіршення функції нирок. Зазвичай ці явища мають оборотний характер. У рідкісних випадках може розвиватися гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок (наприклад, в осіб літнього віку або у пацієнтів із дегідратацією).

Еналаприл

Діуретики (тіазидні або петльові діуретики)

Попереднє лікування діуретиками у великих дозах може призводити до зниження об'єму циркулюючої крові та ризику розвитку артеріальної гіпотензії на початку лікування еналаприлом. Гіпотензивний ефект можна послабити шляхом відміни діуретика, збільшенням об'єму рідини в організмі або збільшенням споживання солі, або розпочинаючи лікування з низьких доз еналаприлу.

Трициклічні антидепресанти/нейролептики/анестетики/наркотики

Супутній прийом певних анестетиків, трициклічних антидепресантів та нейролептиків з інгібіторами АПФ може призвести до додаткового зниження артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

Симпатоміметики

Симпатоміметики можуть зменшувати антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

Антидіабетичні засоби

Результати епідеміологічних досліджень вказують на те, що супутнє застосування інгібіторів АПФ та антидіабетичних засобів (інсуліни, пероральні гіпоглікемічні засоби) може призвести до зниження рівня глюкози у крові з ризиком розвитку гіпоглікемії. Такий ефект більш імовірний протягом перших тижнів супутнього лікування та у пацієнтів з порушеннями функції нирок.

Алкоголь

Алкоголь посилює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітичні засоби та β-блокатори

Еналаприл можна безпечно застосовувати разом з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітичними засобами та β-блокаторами.

Препарати золота

Зрідка повідомлялося про виникнення нітритоїдних реакцій (почервоніння обличчя, нудота, блювання та артеріальна гіпотензія) у пацієнтів, які лікувалися ін'єкційними препаратами золота (натрію ауротіомалат) одночасно з інгібітором АПФ, у тому числі з еналаприлом.

Лікарські засоби, які підвищують ризик розвитку ангіоневротичного набряку

Одночасне застосування інгібіторів АПФ зі сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами мішені рапаміцину у ссавців (mTOR) (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) або віддагліптіном може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Калійзберігаючі діуретики, калійвмісні харчові добавки або замінники солі з вмістом калію

Хоча зазвичай рівень калію у сироватці крові залишається у межах норми, у деяких пацієнтів, які застосовують цей лікарський засіб, може виникнути гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики (такі як спіронолактон, триамтерен або амілорид), харчові добавки, які містять калій, або замінники солі, які містять калій, можуть призводити до значного підвищення рівня калію у сироватці крові. Необхідно також виявляти обережність при одночасному застосуванні еналаприлу з іншими лікарськими засобами, які підвищують рівень калію у сироватці крові, такими як триметоприм і ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик, подібний до амілориду. Тому не рекомендується поєднання еналаприлу з вищезазначеними лікарськими засобами. Якщо показане одночасне застосування таких препаратів, лікування необхідно проводити з обережністю та регулярно контролювати рівень калію у сироватці крові.

Циклоспорин

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з циклоспорином може виникнути гіперкаліємія. Рекомендується контроль вмісту калію в сироватці крові.

Гепарин

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з гепарином може виникнути гіперкаліємія. Рекомендується контроль вмісту калію в сироватці крові.

Гідрохлоротіазид

Антигіпертензивні препарати (наприклад, інші діуретики, бета-блокатори), нітрати, вазодилататори, барбітурати, фенотіазини, трициклічні антидепресанти, алкоголь

Посилення гіпотензивного ефекту гідрохлоротіазиду.

Анальгетики, протизапальні засоби, похідні саліцилової кислоти, індометацин, інші НПЗП

Послаблення антигіпертензивного та діуретичного ефекту, при прийомі саліцилатів у високій дозі – посилення токсичного ефекту саліцилатів на ЦНС. При гіповолемії може виникнути гостра ниркова недостатність.

Кухонна сіль

Послаблення антигіпертензивного ефекту.

Калійуретичні діуретики (наприклад, фуросемід), глюкокортикоїди, АКТГ, карбенексон, амфотерицин В, пеніцилін G, саліцилати або зловживання проносними засобами

Посилення виведення калію і/або магнію.

Подовження інтервалу QT (наприклад, хінідин, прокаїнамід, аміодарон, соталол)

Підвищений ризик виникнення шлуночкової тахікардії *torsades de pointes*.

Глікозиди наперстянки

Ефект та побічні реакції глікозидів наперстянки можуть посилюватися за наявності гіпокаліємії та/або гіпомагніємії.

Катехоламіни (наприклад, адреналін)

Послаблення ефекту через гідрохлоротіазид.

Снодійні засоби, наркотики, анестетики

Значне зниження артеріального тиску (інформація лікарів-анестезіологів щодо лікування препаратом Еналаприл Н-Тева).

Алопуринол, імуносупресанти, системні кортикостероїди, прокаїнамід

Зменшення кількості лейкоцитів у крові, лейкопенія.

Цитостатики (наприклад, циклофосфамід, фторурацил, метотрексат)

Посилення кістковомозкової токсичності (особливо гранулоцитопенії).

Пероральні антидіабетичні засоби (наприклад, сульфонілсечовина, бігуаніди), інсулін та препарати, що знижують рівень сечової кислоти

Послаблення ефекту через гідрохлоротіазид.

Холестирамін та колестипол

Зменшення всмоктування гідрохлоротіазиду.

Курареподібні міорелаксанти

Посилення або подовження міорелаксуючої дії через гідрохлоротіазид (інформація лікарів-анестезіологів щодо лікування препаратом Еналаприл Н-Тева).

Поодинокі випадки гемолізу внаслідок утворення антитіл до гідрохлоротіазиду.

Особливості застосування.

Еналаприл гідрохлоротіазид

Артеріальна гіпотензія та порушення водно-електролітного балансу

У рідкісних випадках у хворих на неускладнену артеріальну гіпертензію може спостерігатися симптоматична артеріальна гіпотензія. Вірогідність виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії є вищою у хворих на артеріальну гіпертензію, які приймають еналаприл гідрохлоротіазид, при зниженні об'єму циркулюючої крові, наприклад, внаслідок терапії діуретиками, застосування дієти з обмеженим вживанням солі, в разі діареї чи блювання (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»). У таких пацієнтів, слід регулярно, через певні проміжки часу, визначати рівень електролітів у крові. Симптоматична артеріальна гіпотензія відзначалась у пацієнтів з гіпертонічною хворобою зі серцевою недостатністю, незалежно від наявності супутньої ниркової недостатності. Вона частіше трапляється у пацієнтів з більш серйозним ступенем серцевої недостатності, про що свідчить застосування високих доз петльових діуретиків, гіпонатріємія або функціональні порушення функції нирок. Терапію таких пацієнтів слід розпочинати під медичним наглядом, за станом пацієнтів потрібно уважно спостерігати у разі корегування дози цього лікарського засобу та/або діуретика. Подібний підхід слід використовувати і до пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне падіння артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

При виникненні артеріальної гіпотензії хворого необхідно покласти в горизонтальне положення та, в разі потреби, ввести внутрішньовенно 0,9% розчин натрію хлориду. Транзиторна гіпотензивна реакція не є протипоказанням для продовження лікування препаратом, який можна застосовувати після підвищення артеріального тиску на тлі відновлення об'єму крові.

Порушення функції нирок

Лікарський засіб Еналаприл Н-Тева не слід призначати пацієнтам з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 80 мл/хв та > 30 мл/хв), поки шляхом титрування еналаприлу не буде встановлено, що пацієнту необхідна саме така доза, як у цій лікарській формі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які не мають в анамнезі захворювань нирок, при одночасному застосуванні еналаприлу та діуретика спостерігалось збільшення концентрації сечовини крові та креатиніну сироватки крові (див. розділ «Особливості застосування. Гідрохлоротіазид. Порушення функції нирок»). У цьому випадку необхідно припинити застосування препарату. Такі випадки можуть свідчити про наявність стенозу ниркової артерії (див. розділ «Особливості застосування. Еналаприл. Реноваскулярна гіпертензія»).

Гіперкаліємія

При комбінованому застосуванні еналаприлу і низькодозового діуретика не можна виключити можливість розвитку гіперкаліємії (див. розділ «Особливості застосування. Еналаприл. Гіперкаліємія»).

Лімії

Як правило, не рекомендовано застосовувати літій у комбінації з еналаприлом і діуретиками (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Еналаприл

Аортальний стеноз/гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і всі інші вазодилататори, інгібітори АПФ слід з обережністю застосовувати пацієнтам з обструкцією шляхів відтоку з лівого шлуночка. Застосування таких препаратів слід уникати в разі кардіогенного шоку і гемодинамічно значущої обструкції.

Порушення функції нирок

Повідомлялося про розвиток ниркової недостатності, пов'язаної зі застосуванням еналаприлу, що спостерігалася переважно у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю або основним захворюванням нирок, включаючи стеноз ниркової артерії. При своєчасній діагностиці та відповідному лікуванні ниркова недостатність, пов'язана зі застосуванням еналаприлу, зазвичай оборотна.

Реноваскулярна гіпертензія

Ризик розвитку артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності підвищується при лікуванні пацієнтів з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом ниркової артерії єдиної функціонуючої нирки за допомогою інгібіторів АПФ. При цьому порушення функції нирок може супроводжуватися тільки незначними змінами концентрації креатиніну в сироватці крові. Для таких хворих лікування препаратом слід розпочинати з низьких доз, що застосовують під суворим медичним наглядом, із забезпеченням ретельного підбору доз та моніторингу функції нирок.

Трансплантація нирок

Досвід застосування еналаприлу пацієнтам, яким нещодавно була проведена трансплантація нирки, відсутній. Відповідно, не рекомендується застосовувати еналаприл для таких хворих.

Печінкова недостатність

У поодиноких випадках застосування інгібіторів АПФ супроводжувалося синдромом, що починався з холестатичної жовтяниці або гепатиту та прогресував до фульмінантного некрозу печінки, іноді з летальним наслідком. Механізм розвитку цього синдрому залишається нез'ясованим. При появі у пацієнтів, які лікуються інгібіторами АПФ, жовтяниці або помітного підвищення рівня печінкових ферментів, прийом інгібіторів АПФ слід припинити та забезпечити відповідний медичний нагляд.

Нейтропенія/агранулоцитоз

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, повідомлялося про появу нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. Нейтропенія виникає рідко у пацієнтів

з нормальною функцією нирок та відсутністю інших ускладнюючих факторів. Еналаприл слід з особливою обережністю призначати пацієнтам із колагенозом з ураженням судин, при лікуванні імуносупресантами, алопуринолом, прокаїнамідом або при комбінації згаданих факторів, особливо у хворих з уже існуючими порушеннями функції нирок. У деяких з таких пацієнтів спостерігалися серйозні інфекції, які в окремих випадках не реагують на застосування інтенсивної антибіотикотерапії. При призначенні еналаприлу згаданим хворим рекомендується періодично контролювати кількість лейкоцитів та поінформувати пацієнтів про необхідність повідомляти про будь-які ознаки інфекції.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк

У пацієнтів, які застосовують інгібітори АПФ, в тому числі еналаприл, повідомлялося про виникнення ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані, що може розвиватися у будь-який час у період лікування. У таких випадках слід негайно відмінити еналаприл та встановити належний нагляд за станом пацієнта, щоб упевнитися у повному зникненні симптомів. Навіть тоді, коли відбувається набряк тільки язика без порушення дихання, пацієнти можуть потребувати тривалого нагляду, оскільки лікування антигістамінними препаратами та кортикостероїдами може виявитися недостатнім.

Дуже рідко повідомлялося про летальні випадки, спричинені ангіоневротичним набряком гортані або язика. У пацієнтів з набряком язика, голосової щілини або гортані можливий розвиток обструкції дихальних шляхів, особливо у пацієнтів з хірургічним лікуванням дихальних шляхів в анамнезі. У випадку ангіоневротичного набряку язика, голосової щілини або гортані, здатного спричинити обструкцію дихальних шляхів, необхідно негайно розпочати відповідну терапію, яка може передбачати підшкірне введення розчину епінефрину 1:1000 (0,3-0,5 мл) та/або заходи, спрямовані на забезпечення прохідності дихальних шляхів.

Згідно з повідомленнями, у представників негроїдної раси частіше відзначалися випадки розвитку ангіоневротичного набряку порівняно з пацієнтами інших рас, які отримували інгібітори АПФ.

Ризик виникнення ангіоневротичного набряку на тлі терапії інгібіторами АПФ може бути вищим у пацієнтів з ангіоневротичним набряком в анамнезі, не пов'язаним зі застосуванням інгібітора АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ зі сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Лікування сакубітрилом/валсартаном можна починати лише через 36 годин після прийому останньої дози еналаприлу. Лікування еналаприлом можна починати лише через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад, зі сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) або вілдагліптином може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад, набряку дихальних шляхів або язика з порушенням дихання або без порушення дихання) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Необхідно проявляти обережність на початку застосування рацекадотрилу, інгібіторів mTOR (наприклад сиролімусу, еверолімусу, темсиролімусу) і вілдагліптину пацієнтам, які вже приймають інгібітор АПФ.

Анафілактоїдні реакції при проведенні десенсибілізуючої терапії проти отрути комах

У поодиноких випадках у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ під час проведення десенсибілізуючої терапії проти отрути комах, спостерігалися небезпечні для життя анафілактоїдні реакції. Розвиток таких реакцій можна попередити за допомогою тимчасової відміни терапії інгібітором АПФ перед кожною процедурою десенсибілізації.

Анафілактоїдні реакції під час аферезу ЛПНЩ

У поодиноких випадках у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, під час аферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) із застосуванням декстрану сульфату спостерігалися небезпечні для життя анафілактоїдні реакції. Розвиток таких реакцій можна попередити за допомогою тимчасової відміни терапії інгібітором АПФ перед кожною процедурою аферезу.

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі

Повідомлялося про виникнення анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, які проходять процедуру гемодіалізу із застосуванням високопроточних мембран (приміром, AN 69®) та одночасно отримують інгібітор АПФ. Для таких пацієнтів необхідно використовувати діалізні мембрани іншого типу або антигіпертензивні засоби іншого класу (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з цукровим діабетом

Пацієнтам із цукровим діабетом, які приймають пероральні антидіабетичні препарати або інсулін та починають приймати інгібітор АПФ, слід рекомендувати ретельно перевіряти рівень цукру в крові, особливо протягом першого місяця терапії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Кашель

Повідомлялося про виникнення кашлю на тлі терапії інгібіторами АПФ. Зазвичай такий кашель є непродуктивним, стійким і зникає після припинення лікування. Кашель, спричинений застосуванням інгібітора АПФ, слід враховувати при проведенні диференціальної діагностики кашлю.

Проведення хірургічних втручань/анестезія

Під час великих хірургічних втручань або анестезії препаратами, що спричиняють артеріальну гіпотензію, еналаприл блокує утворення ангіотензину II за рахунок компенсаторного вивільнення реніну. Артеріальна гіпотензія, що виникає завдяки цьому механізму, може бути скоригована шляхом збільшення об'єму циркулюючої крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гіперкаліємія

В окремих пацієнтів, які лікувались інгібіторами АПФ, у тому числі еналаприлом, спостерігалось підвищення рівня калію в сироватці крові. До факторів ризику розвитку гіперкаліємії належать ниркова недостатність, цукровий діабет, одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (таких як спіронолактон, еплеренон, триамтерен або амілорид), препаратів, що містять калій, або замінників солі з калієм або одночасний прийом з іншими препаратами, що викликають підвищення концентрації калію у сироватці крові (наприклад, гепарин). Гіперкаліємія може стати причиною серйозної і навіть летальної аритмії. Якщо одночасне призначення еналаприлу і будь-якого з вищезгаданих препаратів є необхідним, ці препарати слід застосовувати з обережністю і регулярно контролювати рівень калію в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види

взаємодій»).

Сироватковий калій

Інгібітори АПФ можуть спричинити гіперкаліємію, оскільки вони пригнічують вивільнення альдостерону. Цей ефект зазвичай незначний у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Проте у пацієнтів з порушеннями функції нирок та/або у пацієнтів, які приймають харчові добавки, що містять калій (у тому числі замінники солі), калійзберігаючі діуретики, триметоприм або ко-тримоксазол (також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол), і особливо антагоністи альдостерону або блокатори рецепторів ангіотензину, може виникнути гіперкаліємія. Необхідно проявляти обережність при застосуванні калійзберігаючих діуретиків і блокаторів рецепторів ангіотензину пацієнтам, які приймають інгібітори АПФ. У таких пацієнтів слід контролювати рівень калію в сироватці крові та функцію нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Етнічні особливості

Як і інші інгібітори АПФ, еналаприл проявляє меншу ефективність щодо зниження артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси, якщо порівнювати з представниками інших рас, що, можливо, пов'язане з більшою поширеністю низькоренізової форми артеріальної гіпертензії в осіб цієї раси.

Гідрохлоротіазид

Порушення функції нирок

Пацієнтам із помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) лікарський засіб Еналаприл Н-Тева можна застосовувати лише після дуже критичної оцінки співвідношення користь/ризик та за умови ретельного моніторингу функції нирок. У пацієнтів із захворюваннями нирок тіазиди можуть спричиняти азотемію. У пацієнтів з порушеннями функції нирок може виникати кумулятивний ефект лікарського засобу. У разі прогресування ниркової недостатності, що характеризується підвищенням вмісту загального азоту в крові без білкового азоту, необхідно критично розглянути питання щодо подальшого лікування. Слід розглянути можливість припинення терапії діуретиками (див. розділ «Протипоказання»).

Порушення функції печінки

Слід з обережністю застосовувати тіазидні препарати пацієнтам із печінковою недостатністю або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки навіть незначні зміни водно-електролітного балансу можуть спричинити розвиток печінкової коми (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування. Еналаприл. Печінкова недостатність»).

Метаболічні та ендокринні ефекти

Препарати з групи тіазидів здатні порушувати толерантність до глюкози. Пацієнтам із цукровим діабетом може бути потрібною корекція доз інсуліну або пероральних цукрознижувальних препаратів. На тлі терапії тіазидними діуретиками може маніфестувати латентний цукровий діабет.

Підвищення рівня холестерину та тригліцеридів може асоціюватися з терапією тіазидними діуретиками. Терапія тіазидними діуретиками може спричиняти гіперурикемію та/або загострення подагри у деяких пацієнтів. Цей вплив на гіперурикемію є дозозалежним. Еналаприл може збільшувати вміст сечової кислоти у сечі та таким чином послаблювати

гіперурикемічний ефект гідрохлоротіазиду.

Порушення електролітного балансу

Як і в інших пацієнтів, які отримують діуретичну терапію, слід регулярно, через певні проміжки часу, визначати рівень електролітів у крові.

Тіазиди (в тому числі гідрохлоротіазид) можуть спричиняти порушення водного або електролітного балансу (гіпокаліємію, гіпонатріємію та гіпохлоремічний алкалоз). Ознаками, що можуть вказувати на порушення водно-електролітного балансу, є ксеростомія, спрага, слабкість, летаргічний сон, сонливість, збудженість, м'язові болі чи судоми, м'язова слабкість, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія та розлади з боку шлунково-кишкового тракту, такі як нудота або блювання.

Незважаючи на те, що на тлі застосування тіазидних діуретиків може розвиватись гіпокаліємія, супутня терапія еналаприлом може зменшувати гіпокаліємію, спричинену застосуванням діуретика. Найвищий ризик виникнення гіпокаліємії спостерігається у хворих на цироз печінки, пацієнтів з прискореним діурезом, недостатнім пероральним надходженням в організм електролітів та у хворих, які отримують супутню терапію кортикостероїдами або АКТГ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У пацієнтів з набряками у спекотну погоду може виникати гіпонатріємія. Дефіцит хлоридів зазвичай є незначним і не потребує лікування.

Тіазидні препарати можуть знижувати виведення кальцію зі сечею та спричиняти короточасне незначне підвищення рівня кальцію в сироватці крові у разі відсутності порушень метаболізму кальцію. Виражена гіперкальціємія може бути ознакою прихованого гіперпаратиреозу. Застосування препаратів групи тіазидів слід припинити перед проведенням дослідження функції паращитовидних залоз.

Встановлено, що тіазидні препарати здатні посилювати виведення магнію зі сечею, що може призводити до розвитку гіпомагніємії.

Немеланомний рак шкіри

Підвищений ризик розвитку немеланомного раку шкіри (НМРШ) [базальноклітинної карциноми (БКК) і плоскоклітинної карциноми (ПКК)] зі збільшенням сумарної дози експозиції гідрохлоротіазиду був відзначений у двох епідеміологічних дослідженнях на основі інформації Данського національного реєстру онкозахворювань. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлоротіазиду може виступати як можливий механізм розвитку НМРШ.

Необхідно проінформувати пацієнтів, які застосовують гідрохлоротіазид, щодо ризику розвитку НМРШ і рекомендувати їм регулярно перевіряти свою шкіру щодо виникнення будь-яких нових уражень і своєчасно повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри. З метою зменшення ризику виникнення раку шкіри необхідно рекомендувати пацієнтам профілактичні заходи, такі як обмеження впливу сонячного світла та ультрафіолетового випромінювання, або використання відповідних засобів захисту під час перебування під дією сонячних або ультрафіолетових променів. Підозрілі ураження шкіри необхідно негайно обстежити, якщо необхідно – із застосуванням гістологічних досліджень біопсійного матеріалу. Необхідно переглянути застосування гідрохлоротіазиду в пацієнтів із НМРШ в анамнезі (див. також розділ «Побічні реакції»).

Антидопінговий тест

Гідрохлоротіазид, що міститься в цьому лікарському засобі, може спричиняти позитивну реакцію при проведенні антидопінгового тесту.

Вагітність

Пацієнтки, які планують завагітніти, повинні бути переведені на альтернативний антигіпертензивний засіб зі встановленим профілем безпеки для застосування під час вагітності. При підтвердженні вагітності терапію гідрохлоротіазидом необхідно негайно припинити та, за потреби, розпочати лікування альтернативними засобами (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія та вторинна закритокутова глаукома

Лікарські засоби, що містять сульфонамід або похідні сульфонамідів, можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторну міопію та гостру закритокутову глаукому.

Гостра респіраторна токсичність

Після прийому гідрохлоротіазиду повідомляли про дуже рідкісні випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Набряк легень зазвичай розвивається протягом кількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. На початку симптоми включають задишку, гарячку, погіршення стану легень та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, лікарський засіб Еналаприл Н-Тева слід відмінити та призначити відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, у яких раніше був ГРДС після прийому гідрохлоротіазиду.

Інше

Під час прийому тiazидних препаратів можуть виникати реакції гіперчутливості незалежно від наявності в анамнезі алергії або бронхіальної астми. Повідомлялося про випадки загострення системного червоного вовчака або переходу в активну фазу.

Лактоза. Цей лікарський засіб містить лактози моногідрат. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

Натрій. Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) в одній таблетці, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Застосування інгібіторів АПФ та гідрохлоротіазиду в період вагітності протипоказане (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Інгібітори АПФ

Якщо вагітність встановлена, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити та, якщо це можливо, розпочати альтернативну терапію. Відомо, що застосування інгібіторів АПФ під час II

і III триместру вагітності може зумовити розвиток фетотоксичності (зниження функції нирок, [олігогідрамніон](#), ретардацію окостеніння черепа) і неонатальну токсичність (ниркову недостатність, гіпотензію, гіперкаліємію). Якщо застосування інгібіторів АПФ відбулося у II триместрі вагітності, рекомендується провести ультразвукове дослідження функції нирок ембріона та черепа ембріона.

Немовлят, матері яких приймали інгібітори АПФ, слід ретельно перевіряти щодо артеріальної гіпотензії.

Гідрохлоротіазид

Існує обмежений досвід застосування гідрохлоротіазиду у період вагітності, особливо у I триместрі. Досліджень на тваринах недостатньо.

Гідрохлоротіазид проникає крізь плаценту. При застосуванні у II та III триместрах вагітності гідрохлоротіазид за рахунок своєї фармакологічної дії може порушити фетоплацентарний кровообіг і спричинити жовтяницю у плода або новонародженої дитини, електролітний дисбаланс і тромбоцитопенію.

Гідрохлоротіазид не можна застосовувати для лікування набряків, артеріальної гіпертензії чи прееклампсії у вагітних, оскільки замість сприятливого впливу на перебіг захворювання він підвищує ризик зменшення об'єму плазми крові та погіршує фетоплацентарний кровообіг.

Період годування груддю

Лікарський засіб Еналаприл Н-Тева не можна застосовувати у період годування груддю. Еналаприл і гідрохлоротіазид проникають у грудне молоко.

У період годування груддю у жінок спостерігалось зменшення або навіть пригнічення лактації, пов'язане із застосуванням тіазидів. Через можливість виникнення серйозних побічних реакцій у немовляти слід прийняти рішення про припинення годування груддю або припинення лікування.

Якщо застосування лікарського засобу Еналаприл Н-Тева вважається необхідним, годування груддю потрібно припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Слід брати до уваги можливість розвитку запаморочення та слабкості при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Лікування із застосуванням цього лікарського засобу вимагає регулярного медичного спостереження. Через можливість виникнення індивідуальної реакції на препарат, здатність реагувати може змінитися настільки, що це може порушити здатність брати активну участь у дорожньому русі, керувати механізмами або працювати без надійної опори. Це більшою мірою стосується початку лікування, збільшення дози, зміни препарату та при поєднанні з алкоголем.

Спосіб застосування та дози.

Загалом лікування артеріальної гіпертензії слід розпочинати з однієї діючої речовини в низькій дозі (з поступовим збільшенням дозування). Застосування фіксованої комбінації лікарського засобу Еналаприл Н-Тева рекомендується лише після попереднього індивідуального коригування дози (титрування дози) окремих компонентів (тобто еналаприлу та гідрохлоротіазиду). При клінічній доцільності можна переходити одразу від монотерапії до фіксованої комбінації.

Лікарський засіб Еналаприл Н-Тева можна приймати незалежно від вживання їжі. Встановлену добову дозу необхідно приймати вранці разом із великою кількістю рідини. Лінія розлому призначена винятково для спрощення розламування таблетки з метою полегшення її проковтування і не забезпечує поділ на однакові дози.

Дозування

Зазвичай добова доза у пацієнтів, яким показана комбінована терапія, становить 1 таблетку лікарського засобу Еналаприл Н-Тева (відповідно 10 мг еналаприлу малеату та 25 мг гідрохлоротіазиду) на добу.

Вказівка: оскільки при переході від монотерапії еналаприлом до комбінації Еналаприл Н-Тева може виникнути надмірне зниження артеріального тиску, особливо у пацієнтів з дефіцитом солей та/або рідини (наприклад, після блювання, діареї, попереднього лікування діуретиками), тяжкою серцевою недостатністю, тяжкою артеріальною гіпертензією або нирковою гіпертензією, такі пацієнти повинні знаходитися під наглядом приблизно 8 годин.

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) та пацієнтів літнього віку (старше 65 років)

Коригування дози слід здійснювати з особливою ретельністю (титрування окремих компонентів).

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку можливе більш значне зниження артеріального тиску внаслідок прийому лікарського засобу Еналаприл Н-Тева, ніж у молодших пацієнтів, оскільки у пацієнтів літнього віку частіше спостерігається порушення функції нирок, ніж у молодших пацієнтів. Тому пацієнтам літнього віку необхідно відповідно скоригувати дозу. У пацієнтів віком від 65 років рекомендується контроль артеріального тиску та функції нирок.

Діти.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Еналаприл Н-Тева у дітей недостатньо підтверджена, тому не рекомендується призначати даний лікарський засіб дітям.

Передозування.

Спеціальна інформація щодо лікування передозування препаратом Еналаприл Н-Тева відсутня. Лікування симптоматичне і підтримуюче. Необхідно припинити застосування препарату Еналаприл Н-Тева та забезпечити ретельний нагляд за станом пацієнта. До рекомендованих заходів належать стимуляція блювання, прийом активованого вугілля і проносних засобів,

якщо таблетки були прийняті недавно, а також корекція дегідратації, електролітного дисбалансу та артеріальної гіпотензії за встановленими процедурами.

Еналаприл

Основними ознаками передозування, відомими на цей час, є виражена артеріальна гіпотензія, що починається приблизно через 6 годин після прийому таблеток і супроводжується блокадою ренін-ангіотензинової системи та ступором. До симптомів, пов'язаних із передозуванням інгібіторами АПФ, можуть належати циркуляторний шок, порушення електролітного балансу, ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, прискорене серцевиття, брадикардія, запаморочення, тривожність та кашель. Після прийому еналаприлу в дозах 300 мг і 440 мг повідомлялося про рівні еналаприлу в сироватці крові, що у 100 та 200 разів відповідно перевищували нормальні рівні, відзначені на тлі терапевтичних доз.

Рекомендованим лікуванням передозування є внутрішньовенна інфузія фізіологічного розчину. Якщо виникає артеріальна гіпотензія, пацієнту необхідно надати протишокове положення. Якщо це можливо, також можна розглянути інфузію ангіотензину II та/або внутрішньовенне введення катехоламінів. Якщо таблетки були прийняті недавно, необхідно вжити заходів, спрямованих на елімінацію еналаприлу (наприклад, блювання, промивання шлунка, введення адсорбентів та сульфату натрію). Еналаприлат може бути видалений зі системного кровообігу шляхом гемодіалізу. При брадикардії, яка резистентна до лікування, показане застосування кардіостимулятора. Необхідно постійно стежити за показниками життєво важливих функцій, рівнем електролітів та креатиніну в сироватці крові.

Гідрохлоротіазид

Найбільш поширені ознаки та симптоми спостерігаються внаслідок виснаження електролітів (гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія), судом, сонливість, стан сплутаності свідомості, циркуляторний шок та ниркова недостатність через дегідратацію внаслідок надмірного діурезу. Якщо також застосовувався дигіталіс, гіпокаліємія може підсилити серцеву аритмію.

Побічні реакції.

Побічні реакції класифіковані за системами органів та частотою. В кожній групі побічні реакції описуються у порядку зменшення тяжкості: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (неможливо оцінити з наявних даних).

З боку системи крові та лімфатичної системи: нечасто – анемія (включаючи апластичну і гемолітичну анемію через дефіцит Г-6-ФДГ); рідко – нейтропенія, зниження рівня гемоглобіну і гематокриту, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення функції кісткового мозку, лейкопенія, панцитопенія, лімфаденопатія, аутоімунні захворювання.

З боку обміну речовин та харчування: часто – гіпокаліємія, підвищення рівня холестеролу, підвищення рівня тригліцеридів, гіперурикемія (аж до нападів подагри); нечасто – гіпоглікемія (див. розділ «Особливості застосування»), гіпомагніємія; рідко – гіперглікемія, глюкозурія; дуже рідко – гіперкальціємія. У разі тривалого безперервного застосування гідрохлоротіазид часто може призводити до порушень водно-електролітного балансу, а саме до гіпокаліємії та гіпонатріємії, а також до гіпермагніурії, гіпомагніємії, гіпохлоремії та гіперкальціємії. Як наслідок втрати електролітів та рідини може розвиватися метаболічний алкалоз.

З боку нервової системи: часто – головний біль, депресія; нечасто – сплутаність свідомості та

судоми внаслідок дегідратації та надмірного діурезу, сонливість, безсоння, нервозність, зниження лібідо, периферична нейропатія з парестезією, вертиго; рідко – аномальні сновидіння, розлади сну, потьмарення свідомості, парези та м'язова слабкість (унаслідок гіпокаліємії).

З боку органів зору: дуже часто – нечіткість зору; рідко – зменшення утворення слізної рідини; частота невідома – хоріоїдальний випіт.

З боку органів слуху: нечасто – шум у вухах.

З боку серцево-судинної системи: дуже часто – запаморочення; нечасто – артеріальна гіпотензія (включаючи ортостатичну гіпотензію), синкопе, біль у грудній клітці, порушення серцевого ритму, стенокардія, тахікардія, ортостатична гіпотензія, відчуття серцебиття, інфаркт міокарда або церебрально-васкулярний інсульт (можливо, внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів з групи підвищеного ризику); рідко – синдром Рейно, тромбоз та емболія (внаслідок гемоконцентрації, а саме у пацієнтів літнього віку та за наявності захворювань вен), васкуліт.

З боку дихальної системи, грудної клітки та органів середостіння: дуже часто – сухий кашель; часто – задишка; нечасто – ринорея, біль у горлі та захриплість голосу, бронхоспазм/астма; рідко – інфільтрати в легенях, респіраторний дистрес (включаючи пневмоніт та набряк легень зі симптоматикою шоку), риніт, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія; дуже рідко – гострий респіраторний дистрес-синдром.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – нудота; часто – діарея, біль у животі, зміна смаку (минуща втрата смаку); нечасто – метеоризм, кишкова непрохідність, панкреатит, блювання, диспепсія, запор, втрата апетиту, подразнення слизової оболонки шлунка, сухість у роті, пептична виразка; рідко – стоматит/афтозні виразки, глосит; дуже рідко – ангіоневротичний набряк кишечника.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: рідко – печінкова недостатність, некроз печінки (може бути летальним), гепатит (гепатоцелюлярний або холестатичний), холестатична жовтяниця, холецистит (зокрема у пацієнтів з уже існуючою жовчнокам'яною хворобою).

З боку шкіри та підшкірних тканин: часто – висипання (екзантема), гіперчутливість/ангіоневротичний набряк (повідомлялося про ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані); нечасто – підвищене потовиділення, свербіж, кропив'янка, алопеція; рідко – поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, ексfolіативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, пурпура, шкірний червоний вовчак, еритродермія, пухирчатка.

Повідомлялося про комплекс симптомів, який міг включати деякі або всі з таких симптомів: гарячка, серозит, васкуліт, міалгія/міозит, артралгія/артрит, позитивні результати тесту на антинуклеарні антитіла, підвищена ШОЕ, еозинофілія та лейкоцитоз. Можуть виникати висипання, фоточутливість або інші дерматологічні прояви. Під час терапії інгібіторами АПФ спостерігалися псоріазіформні зміни шкіри та оніхолісис.

З боку скелетно-м'язового апарату, сполучної та кісткової тканин: нечасто – м'язові судоми.

З боку нирок та сечовидільної системи: нечасто – порушення функції нирок, ниркова недостатність (внаслідок гіповолемії), протеїнурія; рідко – олігурія, інтерстиціальний нефрит.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто – імпотенція; рідко – гінекомастія.

Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти і поліпи): частота невідома – немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома і плоскоклітинна карцинома). Немеланомний рак шкіри: на основі наявних даних епідеміологічних досліджень був виявлений зв'язок між виникненням немеланомного раку шкіри та сумарною дозою гідрохлоротіазиду (див. розділ «Особливості застосування»).

Загальні розлади та розлади у місці введення препарату: дуже часто – слабкість; часто – втомлюваність; нечасто – припливи, нездужання, гарячка.

Лабораторні показники: часто – гіперкаліємія, підвищення рівня сироваткового креатиніну; нечасто – підвищення рівня сечовини у крові, гіпонатріємія; рідко – підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення концентрації сироваткового білірубину.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності препарату слід повідомляти за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 2 або по 3, або по 5, або по 6, або по 10 блістерів у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ Фармацевтичний завод Тева.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Дільниця 1; Н-4042 Дебрецен, вул. Паллагі 13, Угорщина.