

## ІНСТРУКЦІЯ

# для медичного застосування|вживанню| лікарського засобу

ЕНАЛАПРИЛ-НЛ-ЗДОРОВ'Я

(ENALAPRIL-NL-ZDOROVYE)

### **Склад:**

*діючі речовини:* enalapril, hydrochlorothiazide;

1 таблетка містить еналаприлу малеату 10 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований, крохмаль картопляний, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон.

Лікарська форма. Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки білого або білого з кремуватим відтінком кольору, плоскоциліндричної форми з рискою і фаскою.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Комбіновані препарати інгібіторів АПФ|. Еналаприл і діуретики. Код АТХ С09В А02.

**Фармакологічні властивості.** Препарат містить комбінацію двох антигіпертензивних засобів. Гіпотензивні ефекти двох компонентів доповнюють один одного і зберігаються протягом 24 годин. Наявність еналаприлу дозволяє зменшити втрату калію, асоційовану з прийомом гідрохлортіазиду.

Фармакодинаміка. Еналаприл - високоспецифічний конкурентний антагоніст АПФ, проліки, які в організмі перетворюються на активний метаболіт еналаприлат.

Еналаприлат пригнічує активність АПФ, унаслідок чого ангіотензин I не перетворюється на ангіотензин II - речовину, що має значну судинозвужувальну дію, також зменшує секрецію альдостерону, завдяки чому концентрація ангіотензину II і альдостерону у крові зменшується. Гальмує розпад брадикініну, який є потужним вазопресорним пептидом. Механізм, через який еналаприл знижує артеріальний тиск, передусім пов'язують з пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), яка регулює артеріальний тиск; еналаприл може проявляти антигіпертензивний ефект навіть у пацієнтів з низькореніною гіпертензією.

Пригнічуються пресорні (симпатоадреналові) та активуються депресорні (калікреїн-кінінові і

простагландинів) системи організму, підвищується утворення судинного ендотеліального чинника. Унаслідок цих ефектів зменшується загальний периферичний судинний опір, артеріальний тиск, тиск у малому колі кровообігу, збільшується серцевий викид. Еналаприл спричиняє поступове зниження систолічного і діастолічного тиску.

Призначення еналаприлу пацієнтам з гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску у горизонтальному і вертикальному положеннях без істотного збільшення частоти серцевого ритму. Симптомна постуральна гіпотензія виникає нечасто. У деяких пацієнтів досягнення оптимального зниження артеріального тиску може вимагати кількох тижнів терапії. Раптова відміна еналаприлу не призводила до швидкого підвищення рівня артеріального тиску. Ефективне пригнічення активності АПФ зазвичай досягається через 2-4 години після перорального призначення індивідуальної дози еналаприлу. Початок антигіпертензивної активності зазвичай реєструється через 1 годину, а пікове зниження артеріального тиску досягається через 4-6 годин після призначення препарату. Тривалість збереження ефекту залежить від дози. Втім, у рекомендованих дозах антигіпертензивні і гемодинамічні ефекти зберігалися при одноразовому прийомі внутрішньо принаймні протягом 24 годин.

У пацієнтів з есенціальною гіпертензією зниження артеріального тиску зазвичай супроводжувалося зменшенням периферичного опору артерій із деяким збільшенням серцевого викиду і незначними змінами серцевого ритму або без таких змін. Після призначення еналаприлу збільшувався нирковий кровотік; швидкість гломерулярної фільтрації не змінювалася. Проте у пацієнтів з низькою швидкістю гломерулярної фільтрації до початку лікування вона зазвичай збільшувалася. Антигіпертензивна терапія еналаприлом призводить до істотного регресу гіпертрофії лівого шлуночка зі збереженням систолічної функції останнього. Лікування еналаприлом асоціювалося зі сприятливими ефектами на фракції ліпопротеїнів у плазмі крові і сприятливим впливом на загальний рівень холестерину або без такого впливу.

Ступінь зниження артеріального тиску, яке спостерігалось при поєднанні еналаприлу і гідрохлортіазиду, перевищував такий при окремому застосуванні індивідуальних компонентів.

Гідрохлортіазид – активний сечогінний засіб, дія якого зумовлена зменшенням реабсорбції іонів натрію і хлору у проксимальній частині звивистих каналців. Відбувається також пригнічення реабсорбції калію і бікарбонатів. Діуретичний ефект розвивається через 2 години, максимальний ефект – через 4 години і триває до 12 годин. Діуретичний ефект проявляється при алкалозі та ацидозі, не зменшується при тривалому застосуванні.

Гідрохлортіазид збільшує активність реніну плазми крові. Хоча еналаприл має антигіпертензивну дію навіть у пацієнтів з низькореніною гіпертензією, супутнє призначення гідрохлортіазиду призводить до більшого зниження артеріального тиску у цих пацієнтів.

Гідрохлортіазид спричиняє сечогінну та антигіпертензивну дію, але при тривалому застосуванні можливі метаболічні відхилення, що нівелюються еналаприлом (гіпокаліємія). Комбінація інгібітора АПФ з діуретичним засобом збільшує антигіпертензивну дію і зменшує навантаження на міокард. Максимальний терапевтичний ефект розвивається через 3-4 тижні лікування.

*Фармакокінетика.* Еналаприл добре абсорбується. Після перорального прийому у травній системі абсорбується приблизно 60 % еналаприлу. Одночасний прийом їжі не впливає на всмоктування. У печінці гідролізується з утворенням еналаприлату. Біодоступність становить майже 40 %. При пероральному прийомі еналаприлу  $C_{\max}$  у плазмі крові спостерігаються для еналаприлу через 1 годину, еналаприлату – через 3-4 години. Еналаприлат легко проникає крізь гістогематичні бар'єри, крім гематоенцефалічного, проникає крізь плаценту, у незначній кількості екскретується у грудне молоко. Еналаприлат не піддається біотрансформації. Еналаприлат зв'язується з протеїнами плазми менш ніж на 50 %. Після прийому еналаприлу 33 % дози виводиться з фекаліями (6 % – у формі еналаприлу, 27 % – у формі еналаприлату), з сечею приблизно 60 % (20 % – у незмінному стані, 40 % – у формі еналаприлату). Нирковий кліренс становить  $150 \pm 44$  мл/хв.  $T_{1/2}$  еналаприлату становить 11 годин. При нирковій недостатності  $T_{1/2}$  зростає. Еналаприлат видаляється з організму при проведенні гемодіалізу.

Гідрохлортіазид швидко всмоктується після прийому внутрішньо (60-80 %). Діуретичний ефект розвивається протягом 1-2 годин і більше. Гідрохлортіазид накопичується в еритроцитах у 3-9 разів більше, ніж у плазмі крові. Зв'язування з білками плазми крові 40-70 %. Об'єм розподілу у термінальній фазі виведення становить 3-6 л/кг (що еквівалентно 210-420 л при масі тіла 70 кг). Гідрохлортіазид метаболізується мало. Коли рівні у плазмі крові оцінювали принаймні протягом 24 годин, час напівжиття у плазмі коливався у межах від 5,6 до 14,8 години. Гідрохлортіазид швидко елімінується нирками,  $T_{1/2}$  – 10 годин, майже 95 % речовини виводиться з сечею. Гідрохлортіазид проникає крізь плаценту та у грудне молоко, але не проходить через гематоенцефалічний бар'єр.

У хворих із тяжкою нирковою недостатністю  $T_{1/2}$  еналаприлату і гідрохлортіазиду збільшуються.

Одночасне призначення множинних доз еналаприлу і гідрохлортіазиду незначною мірою впливає або не має впливу на біодоступність цих препаратів. Комбінована таблетка біоеквівалентна окремому призначенню її компонентів.

## **Клінічні характеристики.**

**Показання.** Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, яким показана комбінована терапія.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до еналаприлу та до інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), гідрохлортіазиду та до інших похідних сульфонамідів або до інших компонентів препарату; наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ; спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк; пацієнти з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв або рівень креатиніну у сироватці крові перевищує 265 мкмоль/л (3 мг/100 мл); стеноз ниркової артерії; протипоказано під час проведення гемодіалізу; клінічний стан після трансплантації нирки; тяжкі порушення функції печінки; анурія, первинний гіперальдостеронізм; резистентна до лікування гіпокаліємія або гіперкаліємія; рефрактерна гіпонатріємія; симптомна гіперурикемія (подагра); вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Не слід

застосовувати еналаприл з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### Еналаприл та гідрохлортіазид

*Інші антигіпертензивні препарати.* Супутнє застосування β-блокаторів, метилдопи, блокаторів кальцієвих каналів може підвищувати гіпотензивний ефект препарату. Одночасне застосування нітрогліцерину та інших нітратів або вазодилаторів може додатково знизити артеріальний тиск.

Гангліоблокатори або адреноблокатори, поєднані з еналаприлом, слід вводити тільки під ретельним спостереженням за станом пацієнта.

*Препарати літію.* Діуретики або інгібітори АПФ знижують нирковий кліренс літію і значно підвищують ризик інтоксикації літієм, тому одночасне застосування не рекомендується.

*Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту > 3 г/добу і неселективні НПЗЗ* можуть послаблювати антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ, ефекти діуретиків або інших антигіпертензивних препаратів. У деяких пацієнтів із порушенням функції нирок (наприклад, пацієнти літнього віку або пацієнти з дегідратацією, включаючи тих, хто отримує лікування діуретиками), які застосовують НПЗЗ, включаючи інгібітори ЦОГ-2, одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II та інгібіторів АПФ спричиняє адитивний ефект на підвищення калію у сироватці крові та подальшого погіршення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність. Такі ефекти, як правило, оборотні. Тому таку комбінацію слід вводити з обережністю пацієнтам з порушеннями функції нирок. Пацієнти повинні споживати достатню кількість рідини та знаходитися під ретельним контролем функції нирок на початку супутньої терапії та періодично протягом такого лікування.

#### Еналаприл

*Калійзберігаючі діуретики і калієві добавки.* Інгібітори АПФ можуть посилювати спричинену калійзберігаючими діуретиками гіперкаліємію. Застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, триамтерену або амilorиду), а також застосування харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, може призвести до істотного підвищення рівня калію у сироватці крові. Якщо наведені вище засоби показані у зв'язку з гіпокаліємією, їх слід застосовувати з обережністю, регулярно визначаючи рівень калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

*Діуретики (тіазид або петльові діуретики).* Попереднє лікування діуретиками у великих дозах може призвести до зниження об'єму циркулюючої крові та підвищення ризику артеріальної гіпотензії на початку терапії еналаприлом (див. розділ «Особливості застосування»). Гіпотензивні ефекти можна зменшити шляхом припинення прийому діуретика, збільшення об'єму споживання солі або розпочинаючи лікування з низьких доз препарату.

*Трициклічні антидепресанти/антипсихотичні засоби/наркотики.* Одночасне застосування анестетиків, трициклічних антидепресантів і антипсихотичних засобів з інгібіторами

АПФ може призвести до подальшого зниження артеріального тиску.

*Препарати золота.* Поодинокі реакції, подібні реакціям на нітриси (симптоми вазодилатації, у тому числі припливи, набряк обличчя, запаморочення, нудота, блювання та артеріальна гіпотензія), спостерігалися у пацієнтів, які лікувалися ін'єкційними препаратами золота (натрію ауротіомалат) та сумісно інгібітором АПФ, у тому числі еналаприлом.

*Симптоміметики.* Симптоміметики можуть зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

*Алкоголь.* Підсилює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

*Протидіабетичні препарати.* Супутнє застосування інгібіторів АПФ та протидіабетичних засобів (інсуліни, пероральні гіпоглікемічні засоби) може підвищити ефект зниження глюкози у крові з ризиком гіпоглікемії. Такий ефект, імовірно, матиме місце протягом перших тижнів супутнього лікування та у пацієнтів з порушенням функції нирок.

*Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики, β-блокатори.* Еналаприл можна з обережністю застосовувати разом з ацетилсаліциловою кислотою (коли її застосовувати як тромболітичний засіб), тромболітичними засобами і β-блокаторами.

*Інгібітори mTOR.* Супутнє застосування з інгібіторами mTOR (такими як темсіролімус, сіролімус, еверолімус) може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

*Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину.* Повідомлялося, що у пацієнтів з підтвердженою атеросклеротичною хворобою, серцевою недостатністю або з цукровим діабетом з ураженням кінцевого органа супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину асоціюється з вищою частотою появи артеріальної гіпотензії, синкопе, гіперкаліємії та погіршення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно з такою при застосуванні тільки препарату РААС. Подвійна блокада (наприклад, комбінуванням інгібітору АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II) повинна обмежуватись індивідуально визначеними випадками та супроводжуватись ретельним моніторингом функції нирок, рівнів калію та артеріального тиску.

### Гідрохлортіазид

Наступні лікарські засоби можуть взаємодіяти з тіазидними діуретиками при їх одночасному застосуванні:

*Недеполяризуючі міорелаксанти (наприклад, тубокурарин).* Можливе посилення чутливості до дії міорелаксантів.

*Алкоголь (етанол), барбітурати, наркотичні анальгетики, антидепресанти.* Може відбуватися потенціювання ортостатичної гіпотензії.

*Протидіабетичні препарати (пероральні протидіабетичні засоби та інсулін).* На тлі лікування тіазидами можливе зниження глюкозотолерантності. Може виникнути потреба у зміні дозування. Метформін слід застосовувати з обережністю через ризик виникнення лактатацидозу внаслідок можливої ниркової недостатності, пов'язаної з прийомом гідрохлортіазиду.

*Холестирамін та смоли коlestиполу.* Аніонно-обмінні смоли можуть зменшити всмоктування

гідрохлортіазиду. Однократні дози холестираміну або смол колестиполу знижують всмоктування гідрохлортіазиду зі шлунково-кишкового тракту відповідно на 85 % та 43 %.

*Подовження інтервалу QT (наприклад, прокаїнамід, аміодарон, соталол).* Підвищений ризик тахікардії типу «пірует».

*Серцеві глікозиди.* Гіпокаліємія може підвищити чутливість або збільшити клінічну відповідь серця на токсичність дигіталісу (наприклад, підвищена шлуночкова збудливість).

*Амфотерицин В (парентерально), кортикостероїди, адренкортикотропний гормон, стимулюючі проносні засоби або гліциризин (виявлений у лакриці).*

Гідрохлортіазид може посилювати порушення електролітного балансу, переважно гіпокаліємію.

*Калійуретичні діуретики (наприклад, фуросемід), карбеноксолон або зловживання проносними засобами.* Гідрохлортіазид може спричинити підвищення втрати калію та/або магнію.

*Пресорні аміни (наприклад, адреналін).* Тіазиди можуть зменшити реакцію у відповідь на пресорні аміни, але недостатньо для того, щоб виключати супутній прийом.

*Цитотоксичні препарати (наприклад, циклофосфамід, метотрексат).* Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, можуть знижувати виведення цитотоксичних лікарських засобів нирками та посилити їх мієлосупресивний ефект.

*Інгібітори простагландин синтази.* У деяких пацієнтів їх застосування може зменшувати діуретичні, натрійуретичні та антигіпертензивні ефекти діуретиків.

*Лікарські засоби, що застосовуються для лікування подагри (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол).* Може знадобитися корекція доз лікарських засобів, що сприяють виведенню сечової кислоти, оскільки гідрохлортіазид може підвищувати концентрацію сечової кислоти в сироватці крові. Може виникнути необхідність у збільшенні дози пробенециду або сульфінпіразону. Одночасний прийом тіазидів може підвищувати частоту виникнення випадків гіперчутливості до алопуринолу.

*Саліцилати.* У разі прийому високих доз саліцилатів гідрохлортіазид може посилювати їх токсичну дію на центральну нервову систему.

*Метилдопа.* Є окремі повідомлення про виникнення гемолітичної анемії при одночасному застосуванні гідрохлортіазиду і метилдопи.

*Циклоспорин.* При одночасному застосуванні циклоспорину може посилюватися гіперурикемія та зростати ризик ускладнень на зразок подагри.

*Антихолінергічні засоби (наприклад, атронін, біпериден).* Збільшують біодоступність тіазидних діуретиків внаслідок зниження моторики шлунково-кишкового тракту і швидкості випорожнення шлунка.

*Інші гіпотензивні засоби.* Адитивний ефект.

*Глікозиди наперстянки.* Гіпокаліємія або гіпомагніємія, індукована прийомом тіазидів, може

призвести до розвитку серцевої аритмії, спричиненої глікозидами наперстянки.

*Лікарські препарати, на які впливає зміна вмісту калію в сироватці крові.* Періодичний контроль вмісту калію в сироватці крові та ЕКГ рекомендовані при одночасному прийомі лозартану/гідрохлортіазиду з лікарськими засобами, на які впливає зміна вмісту калію в сироватці крові (наприклад, глікозиди наперстянки та антиаритмічні препарати), а також із наступними засобами (в тому числі з антиаритмічними), які спричиняють тахікардію типу «пірует», при цьому гіпокаліємія є сприятливим фактором тахікардії типу «пірует» (шлуночкової тахікардії):

- антиаритмічні препарати класу Ia (наприклад, хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі антипсихотичні засоби (наприклад, тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлупіразин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);
- інші препарати (наприклад, бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин для внутрішньовенного введення, галофантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, вінкаміцин для внутрішньовенного введення).

*Соли кальцію.* Тіазидні діуретики можуть збільшувати вміст кальцію у сироватці крові внаслідок зниження його виведення. При необхідності призначення препаратів кальцію дозу слід підбирати під контролем вмісту кальцію в сироватці крові.

*Вплив на результати лабораторних досліджень.* Завдяки впливу на метаболізм кальцію тіазиди можуть впливати на результати оцінки функції паращитовидних залоз.

*Карбамазепін.* З огляду на ризик симптоматичної гіпонатріємії необхідно здійснювати клінічний і біологічний моніторинг.

*Йодовмісні контрастні засоби.* У випадку індукованої діуретиками дегідратації підвищується ризик розвитку гострої ниркової недостатності, переважно при застосуванні високих доз контрастних засобів. Пацієнти потребують регідратації до введення йодовмісних препаратів.

*НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), ацетилсаліцилову кислоту >3 г/добу і неселективні НПЗЗ.* При одночасному застосуванні НПЗЗ можуть послаблювати антигіпертензивний ефект гідрохлортіазиду та посилювати його вплив на рівень калію в сироватці крові.

*β-блокатори та діазоксид.* Одночасне застосування тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлортіазиду, з β-блокаторами може підвищувати ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлортіазид, можуть посилювати гіперглікемічний ефект діазоксиду.

*Амантадин.* Тіазиди, в тому числі гідрохлортіазид, можуть збільшувати ризик побічних ефектів, спричинених амантадином.

## **Особливості застосування.**

Еналаприл та гідрохлортіазид

*Артеріальна гіпотензія та дисбаланс електролітів.* Симптоматичну артеріальну гіпотензію рідко спостерігають у пацієнтів із неускладненою артеріальною гіпертензією. При застосуванні еналаприлу ризик її розвитку підвищується у пацієнтів з порушенням водного балансу, наприклад, унаслідок терапії діуретиками, обмеження вживання солі, діалізу, наявності діареї або блювання. Необхідно проводити регулярний контроль рівня електролітів у сироватці крові для таких пацієнтів. Симптоматична артеріальна гіпотензія розвивалася частіше у пацієнтів з більш тяжкими формами серцевої недостатності, яким застосовували вищі дози петльових діуретиків, з гіпонатріемією або порушеннями функції нирок. Таким пацієнтам лікування препаратом слід розпочинати під наглядом лікаря.

Пацієнтів слід обстежувати стосовно клінічних ознак водного та електролітного дисбалансу, таких як дегідратація, гіпонатріемія, гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому; гіпомагніемія або гіпокаліемія, що можуть виникати внаслідок діареї або блювання. У таких пацієнтів слід періодично перевіряти рівні електролітів у сироватці крові.

Особливо уважним повинен бути підхід до лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, оскільки надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

При розвитку артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти на спину та, якщо необхідно, ввести внутрішньовенно 0,9 % розчин натрію хлориду. Транзиторна артеріальна гіпотензія при прийомі препарату не є протипоказанням для лікування, яке можна продовжувати після нормалізації артеріального тиску та відновлення об'єму рідини.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю і нормальним або зниженим артеріальним тиском препарат може додатково зменшити рівень артеріального тиску. Таку реакцію на прийом препарату можна очікувати та її не слід розцінювати як підставу для припинення лікування. У тих випадках, коли артеріальна гіпотензія стає резистентною до лікування, слід зменшити дозу та/або припинити лікування діуретиком та/або препаратом.

*Подвійна блокада РААС.* Подвійна блокада (наприклад, при додаванні інгібітору АПФ до антагоніста рецептора ангіотензину II) повинна обмежуватися тільки окремими випадками з ретельним контролем артеріального тиску, функції нирок і рівнів електролітів. Є дані, що у пацієнтів зі встановленим атеросклеротичним ураженням судин, серцевою недостатністю або діабетом з кінцевим ураженням органів подвійна блокада РААС пов'язана з вищою частотою артеріальної гіпотензії, непритомних станів, гіперкаліємії і погіршення функції нирок (у тому числі гострою нирковою недостатністю) порівняно з такою при застосуванні одного препарату, що впливає на РААС. Не слід застосовувати еналаприл з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

*Порушення функції нирок.* Повідомляли про порушення функції нирок, спричинене еналаприлом, особливо у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю або захворюваннями нирок, включаючи стеноз ниркових артерій. Якщо діагноз встановлено швидко і проведено відповідне лікування, ниркова недостатність, пов'язана з терапією еналаприлом, зазвичай оборотна.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без раніше існуючої ниркової недостатності при прийомі еналаприлу разом з діуретиком спостерігається підвищення сечовини і креатиніну у сироватці крові. Можуть знадобитися зменшення дози еналаприлу та/або припинення прийому діуретиків. У такому разі необхідно враховувати можливість існування стенозу ниркових артерій.

*Гіперкаліємія.* Комбінація еналаприлу та діуретика в низьких дозах може спричинити виникнення гіперкаліємії.

*Літій.* Супутній прийом еналаприлу та літію зазвичай не рекомендується.

*Пацієнти літнього віку.* Ефективність і переносимість еналаприлу малеату і гідрохлортіазиду, що застосовуються одночасно, подібні як у пацієнтів літнього віку, так і у молодших дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

### Еналаприл

*Аортальний або мітральний стеноз/гіпертрофічна кардіоміопатія.* Як і всі вазодилататори, інгібітори АПФ слід призначати з обережністю пацієнтам з обструкцією вихідного отвору лівого шлуночка та обструкцією шляху відтоку; їхнього прийому слід уникати у разі кардіогенного шоку та гемодинамічно значної обструкції.

*Реноваскулярна гіпертензія.* У пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або зі стенозом аорти єдиної здорової нирки, які приймають інгібітори АПФ, існує підвищений ризик розвитку артеріальної гіпотензії. Навіть при слабких змінах креатиніну сироватки крові може погіршитися функція нирок. У цих пацієнтів лікування слід розпочинати під суворим медичним контролем, з низьких доз і при ретельному коригуванні доз та контролі функції нирок.

*Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі.* У пацієнтів, які перебувають на діалізі з використанням мембран із високою проникністю (наприклад, AN 69) і супутнім лікуванням інгібіторами АПФ, у деяких випадках розвивалися анафілактоїдні реакції. Тому для таких пацієнтів рекомендується застосування діалітичних мембран іншого типу або антигіпертензивних засобів іншої групи.

*Пересадка нирок.* Досвід застосування препарату пацієнтам із нещодавно перенесеною пересадкою нирки відсутній. Тому лікування препаратом для них не рекомендується.

*Порушення функції печінки.* Дуже рідко із застосуванням інгібіторів АПФ пов'язують синдром, який розпочинається з холестатичної жовтяниці і прогресує до некрозу печінки, іноді з летальним наслідком. Механізм цього синдрому невідомий. Пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ, при виникненні жовтяниці або значному підвищенні печінкових ферментів слід припинити їх прийом і отримати відповідну медичну допомогу.

*Нейтропенія/агранулоцитоз.* Були повідомлення про нейтропенію/агранулоцитоз, тромбоцитопенію та анемію у пацієнтів, які отримують терапію інгібіторами АПФ. Нейтропенія рідко виникає у пацієнтів із нормальною функцією нирок і без особливих факторів ризику. Еналаприл слід дуже обережно застосовувати пацієнтам із колагенозом, при імунодепресивній терапії, при лікуванні алопуринолом або прокаїнамідом, або при комбінації вищевказаних факторів ризику, особливо якщо раніше встановлено порушення функції нирок. У деяких із таких пацієнтів розвиваються тяжкі інфекції, які іноді не реагують на інтенсивну терапію антибіотиками.

При застосуванні еналаприлу цим пацієнтам рекомендується періодичний моніторинг лейкоцитів, а пацієнта слід попередити щодо інформування лікаря про будь-які ознаки інфекції.

*Гіперкаліємія.* Протягом лікування інгібіторами АПФ, включаючи еналаприл, у деяких пацієнтів спостерігалось підвищення рівня калію в крові. Ризик виникнення гіперкаліємії підвищений у пацієнтів з нирковою недостатністю, з погіршеною функцією нирок, віком > 70 років, із цукровим діабетом, транзиторними станами, зокрема зневодненням, гострою серцевою

декомпенсацією, метаболічним ацидозом та супутнім прийомом калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактону, еплеренону, триамтерену або амілориду); при використанні харчових добавок або сольових замінників, що містять калій; а також у пацієнтів, які приймають інші препарати, що можуть спричинити підвищення рівня калію у сироватці крові (наприклад, гепарин). Зокрема, прийом калійзберігаючих діуретиків, харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, пацієнтами з порушенням функції нирок може призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці крові. Гіперкаліємія може спричинити серйозні, інколи летальні аритмії. Якщо супутній прийом еналаприлу та будь-якого з вищезгаданих препаратів вважається необхідним, їх слід застосовувати з обережністю, регулярно контролюючи вміст рівня калію в сироватці крові.

*Гіпоглікемія.* Пацієнтам, хворим на цукровий діабет, які приймають пероральні протидіабетичні препарати або інсулін, необхідний ретельний глікемічний контроль, особливо у перший місяць лікування інгібіторами АПФ.

*Підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк.* У пацієнтів, яких лікували інгібіторами АПФ, у деяких випадках з'являвся ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані. Він може виникати у будь-який час протягом лікування. У такому випадку застосування препарату необхідно негайно припинити і встановити постійне спостереження за пацієнтом, щоб упевнитися у повному зникненні симптомів. Навіть якщо відзначається лише набряк язика при відсутності дихального дистресу, пацієнту може знадобитися тривале спостереження, оскільки лікування антигістамінними і кортикостероїдними агентами може бути недостатнім.

Дуже рідко повідомляли про летальний ангіоневротичний набряк гортані або язика. При виникненні набряку язика, голосової щілини або гортані імовірно виникнення обструкції дихальних шляхів, особливо у пацієнтів, які перенесли операцію на органах дихання. У цих випадках необхідне застосування невідкладної терапії, яка може включати підшкірне введення розчину адреналіну 1:1000 (0,3-0,5 мл) та/або заходи для забезпечення вільної прохідності дихальних шляхів.

У представників негроїдної раси, які застосовували інгібітори АПФ, частіше виникав ангіоневротичний набряк порівняно з пацієнтами інших рас.

Пацієнти, які мають в анамнезі ангіоневротичний набряк, який не пов'язують із застосуванням інгібіторів АПФ, можуть мати підвищений ризик його виникнення і при застосуванні інгібіторів АПФ.

Сумісне застосування інгібіторів АПФ з інгібіторами mTOR (наприклад, темсіролімус, сіролімус, еверолімус) може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку.

*Анафілактоїдні реакції при десенсибілізуючій терапії.* Зрідка у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, під час проведення десенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилих, розвивалися анафілактоїдні реакції, що могли бути загрозливими для життя пацієнтів. Подібних реакцій можна уникнути, якщо до початку гіпосенсибілізації тимчасово припинити прийом інгібітора АПФ.

*Анафілактоїдні реакції при аферезі ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ).* Рідко при аферезі ЛПНЩ за допомогою декстрансульфату у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, можуть проявлятися небезпечні для життя анафілактоїдні реакції. Таких реакцій можна уникнути при тимчасовій відміні терапії інгібітором АПФ перед кожним аферезом.

*Кашель.* Повідомляли про виникнення кашлю при лікуванні інгібіторами АПФ. Зазвичай кашель носить непродуктивний, стійкий характер і припиняється після відміни препарату. Кашель у зв'язку з лікуванням інгібітором АПФ необхідно враховувати при диференційній діагностиці кашлю.

*Хірургічні операції/анестезія.* Під час великих хірургічних операцій або при анестезії із застосуванням препаратів, які спричиняють артеріальну гіпотензію, еналаприл блокує утворення ангіотензину II вторинно до компенсаторного вивільнення реніну. Якщо при цьому розвивається артеріальна гіпотензія, яку можна пояснити цими механізмами взаємодії, вона коригується за допомогою збільшення об'єму рідини.

*Расовий фактор.* Як повідомляли для інших інгібіторів АПФ, еналаприл може менш ефективно знижувати артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси з гіпертензією, ніж у пацієнтів іншої раси, що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у крові цих пацієнтів.

### Гідрохлортіазид

*Порушення функції нирок.* Тіазиди можуть виявитися недостатньо ефективними діуретиками для лікування пацієнтів з порушенням функції нирок, а також коли рівень кліренсу креатиніну 30 мл/хв і нижче (тобто при помірній або вираженій нирковій недостатності).

Препарат не слід призначати пацієнтам з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 80 мл/хв), поки титрування окремих компонентів препарату не вкаже на необхідність доз, присутніх у комбінованих таблетках.

*Порушення функції печінки.* Тіазиди слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушеннями функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки навіть при незначних відхиленнях рідинного та електролітного балансу може виникнути печінкова кома.

*Метаболічні та ендокринні ефекти.* Терапія тіазидами може змінювати толерантність до глюкози. Може бути потрібною корекція доз протидіабетичних препаратів, включаючи інсулін. Лікування тіазидами може спровокувати прояви латентного діабету.

Тіазиди можуть знижувати рівні натрію, магнію та калію у сироватці крові.

Підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів може асоціюватися з терапією тіазидними діуретиками; однак протягом застосування малих доз (12,5 мг) повідомлялося про мінімальний ефект або про його відсутність.

Тіазиди можуть зменшити виведення кальцію з сечею та спричинити періодичне незначне підвищення кальцію у сироватці крові. Виражена гіперкальціємія може бути проявом прихованого гіперпаратиреоїдизму. Застосування тіазидів слід припинити перед проведенням тестів щодо функції щитовидної залози.

Терапія тіазидними діуретиками може спричиняти гіперурикемію та/або загострення подагри у деяких пацієнтів. Однак еналаприл може підвищувати рівень сечової кислоти у сечі та, таким чином може послабити гіперурикемічний ефект гідрохлортіазиду.

Хоча немає наявних даних з контрольованих клінічних досліджень для пацієнтів, які отримують комбінацію еналаприлу та гідрохлортіазиду, їм, як для пацієнтів, які отримують діуретичну терапію, слід регулярно вимірювати рівні електролітів у сироватці крові через відповідні інтервали часу.

Тіазиди (включаючи гідрохлортіазид) можуть спричиняти дисбаланс рідини та електролітів (гіпокаліємія, гіпонатріємія і гіпохлоремічний алкалоз). Небезпечними ознаками порушення водно-електролітного балансу є ксеростомія, спрага, слабкість, летаргічний сон, сонливість, втомлюваність, м'язовий біль або судоми, м'язова слабкість, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія, порушення з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання).

Хоча протягом застосування тіазидних діуретиків може виникнути гіпокаліємія, сумісна терапія з еналаприлом може зменшити гіпокаліємію, спричинену застосуванням діуретика. Ризик гіпокаліємії може підвищуватися у пацієнтів із цирозом печінки, у пацієнтів з підвищеним діурезом, з недостатнім пероральним вживанням електролітів та у пацієнтів, які одночасно отримують терапію кортикостероїдами або адренкортикотропним гормоном.

У спекотну погоду у пацієнтів, схильних до набряків, може виникати гіпонатріємія за рахунок розрідження крові. Дефіцит хлоридів зазвичай помірний та не потребує лікування.

Тіазиди підвищують виведення магнію з сечею, що може призвести до гіпомагнеземії.

Препарат може впливати на результати наступних лабораторних аналізів:

- препарат може знижувати рівень зв'язаного з білками йоду у плазмі крові;
- лікування препаратом слід припинити перед проведенням лабораторного обстеження з метою оцінки функції паращитовидних залоз;
- препарат здатний підвищувати концентрацію вільного білірубіну в сироватці крові;
- гідрохлортіазид, що може давати позитивний результат в антидопінговому тесті.

*Підвищена чутливість.* У пацієнтів, схильних до алергії, або у хворих на бронхіальну астму в анамнезі можуть виникати реакції підвищеної чутливості до гідрохлортіазиду.

При застосуванні тіазидних діуретиків спостерігалось загострення або активація системного червоного вовчака.

Препарати, що містять сульфонамід або похідні сульфонаміду, можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопією та гостру закритокутову глаукому. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в оці і, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів з початку застосування препарату.

Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до необоротної втрати зору. Основне лікування - це якнайшвидше припинити застосування лікарських засобів. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, може потребуватися невідкладне медикаментозне або хірургічне лікування. Фактором ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

*Гостра респіраторна токсичність.* Повідомлялося про дуже рідкісні, але тяжкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), у пацієнтів, які приймали гідрохлортіазид. Набряк легенів зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлортіазиду. На початку симптоми включають задишку, гарячку, погіршення легеневої функції та артеріальну гіпотензію. Гідрохлортіазид не слід призначати пацієнтам, у яких раніше виникав ГРДС після прийому гідрохлортіазиду. При підозрі на ГРДС гідрохлортіазид слід відмінити та призначити відповідне лікування.

*Немеланомний рак шкіри.* Відомо, що підвищений ризик розвитку немеланомного раку шкіри [базально-клітинної карциноми (BCC) і плоскоклітинної карциноми (SCC)] зі збільшенням кумулятивної дози впливу гідрохлортіазиду спостерігався в двох епідеміологічних дослідженнях, заснованих на даних датського національного реєстру раку. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлортіазиду може виступати в якості можливого механізму для немеланомного раку шкіри. Пацієнти, які приймають гідрохлортіазид, повинні бути проінформовані про ризик немеланомного раку шкіри і регулярно перевіряти шкіру на наявність нових пошкоджень і оперативно повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри. Можливі профілактичні заходи, такі як обмежений вплив сонячного світла і УФ-променів і, в разі впливу, адекватний захист повинні бути рекомендовані пацієнтам з метою зведення до мінімуму ризику розвитку раку шкіри. Підозрілі ураження шкіри слід оперативно дослідити, включаючи гістологічні дослідження біопсій. Використання гідрохлортіазиду також може бути переглянуто у пацієнтів, які зазнали попередній немеланомний рак шкіри.

Препарат містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.* Інгібітори АПФ протипоказано застосовувати вагітним та жінкам, які планують вагітність (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативне антигіпертензивне лікування, яке має затверджений профіль безпеки застосування у період вагітності. Якщо вагітність встановлена, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити та, якщо це можливо, розпочати альтернативну терапію. Епідеміологічні висновки відносно ризику тератогенності після впливу інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не є однозначними; однак не можна виключати деякого підвищення ризику. Відомо, що застосування інгібіторів АПФ у II і III триместрі вагітності може зумовити розвиток фетотоксичності (зниження функції нирок, олігогідрамніон, ретардацію окостеніння черепа) і неонатальну токсичність (ниркову недостатність, гіпотензію, гіперкаліємію). При призначенні еналаприлу необхідно інформувати пацієнтку відносно потенційної шкоди для плода.

Якщо прийом інгібіторів АПФ відбувався у період вагітності, слід проводити періодичні ультразвукові обстеження для оцінки інтраамніотичного простору. Однак як лікарям, так і пацієнтам необхідно знати про те, що олігогідрамніон може розвинутися вже після появи у плода необоротних ушкоджень.

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 на предмет артеріальної гіпотензії, олігурії та гіперкаліємії. Еналаприл, який має здатність проникати крізь плаценту, можна частково вивести з організму новонародженого шляхом перитонеального діалізу; теоретично його можна вивести шляхом обмінного переливання крові, хоча немає досвіду щодо проведення останньої процедури.

Досвід застосування гідрохлортіазиду у період вагітності, особливо у період I триместру, обмежений. Даних, отриманих з досліджень на тваринах, недостатньо.

Гідрохлортіазид проникає крізь плацентарний бар'єр. При застосуванні у II та III триместрах вагітності гідрохлортіазид може порушити фетоплацентарний кровообіг і зумовлювати

жовтяницю у плода або у новонародженої дитини, електролітний дисбаланс і тромбоцитопенію.

Гідрохлортіазид 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 та погіршує матковоплацентарне кровопостачання.

Гідрохлортіазид не слід використовувати для лікування есенціальної артеріальної гіпертензії у вагітних.

Гідрохлортіазид не можна застосовувати у період вагітності.

*Годування груддю.* Обмежені фармакокінетичні дані свідчать про дуже низькі концентрації у грудному молоці. Хоча такі концентрації і вважаються клінічно незначними, застосування препарату не рекомендується у період годування груддю новонароджених, оскільки існує гіпотетичний ризик ефектів з боку серцево-судинної системи та нирок, а також через недостатній досвід такого застосування.

Гідрохлортіазид проникає у грудне молоко; його застосування у період годування груддю протипоказане. Якщо його застосування вкрай необхідне, годування груддю необхідно припинити.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.* Під час керування автомобілем та іншими механічними засобами слід бути обережними та враховувати можливість виникнення небажаних реакцій з боку нервової системи, включаючи запаморочення або сонливість.

**Спосіб застосування та дози.** *Артеріальна гіпертензія.* Таблетки з фіксованою комбінацією еналаприлу малеату та гідрохлортіазиду призначати пацієнтам, у яких артеріальний тиск недостатньо контролюється тільки одним еналаприлом.

Застосування фіксованої комбінації еналаприлу малеату і гідрохлортіазиду не призначати для початкової терапії та зазвичай рекомендується після коригування доз окремо кожного з компонентів. Але при клінічній доцільності можна переходити одразу від монотерапії до фіксованої комбінації.

Режим дозування встановлює лікар індивідуально залежно від стану хворого та ступеня тяжкості артеріальної гіпертензії. Лікування слід розпочинати з низьких доз препарату з поступовим збільшенням дозування. Препарат застосовувати перорально незалежно від прийому їжі. Встановлену добову дозу слід приймати вранці разом із великою кількістю рідини.

Зазвичай доза становить 1 таблетку, яку слід застосовувати 1 раз на добу. При необхідності дозування може бути підвищене до 2 таблеток на добу, які слід застосовувати 1 раз на добу.

*Попереднє лікування діуретиками:* симптоматична гіпотензія може виникнути на початку терапії еналаприлом. Частіше вона спостерігається у пацієнтів, у яких попередня терапія діуретиками спричинила порушення водно-електролітного балансу. Терапію діуретиками слід припинити за 2-3 дні до початку терапії препаратом.

*Дозування при порушенні функції нирок*

Кліренс креатиніну понад 30 мл/хв. Для пацієнтів із порушеннями нирок з кліренсом креатиніну  $\geq 30$  мл/хв перед переходом до фіксованої комбінації необхідне коригування дози еналаприлу шляхом титрування. Для таких пацієнтів петльові діуретики більш прийнятні за тіазиди. Доза еналаприлу та гідрохлортіазиду має бути найменшою. Необхідний періодичний контроль калію і креатиніну, наприклад, кожні 2 місяці, коли стан пацієнта стабілізувався.

Кліренс креатиніну менше 30 мл/хв. Застосування препарату протипоказане.

Особливі популяції. Для пацієнтів зі зменшенням об'єму рідини/солі початкова доза еналаприлу становить до 5 мг (застосовувати у відповідному дозуванні). Для таких пацієнтів рекомендується титрування монокомпонентів.

Дозування для пацієнтів літнього віку. Застосування препарату пацієнтам літнього віку здійснювати у таких же самих дозах, як і для молодших пацієнтів. У випадку фізіологічної ниркової недостатності перед переходом до фіксованої комбінації необхідне коригування дози еналаприлу шляхом титрування.

Діти. Безпека та ефективність застосування|вживання| препарату дітям не встановлені|установлені|.

**Передозування.** Лікування – симптоматичне і підтримуюче. Застосування препарату слід припинити і ретельно обстежити пацієнта. Запропоновані заходи включають: провокування блювання, якщо препарат було прийнято нещодавно, а також корекцію дегідратації, електролітного дисбалансу та артеріальної гіпотензії за допомогою загальноприйнятих заходів.

Еналаприлу малеат. Основним проявом передозування є виражена артеріальна гіпотензія, що виникає протягом 6 годин після прийому препарату і супроводжується блокадою РААС та ступором. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторами АПФ, можуть включати циркулярний шок, електролітний дисбаланс, гіпервентиляцію легенів, тахікардію, прискорене серцебиття, запаморочення, тривожність та кашель. Рівні еналаприлу у плазмі крові, які перевищують у 100 і 200 разів максимальні рівні, що досягаються при прийомі терапевтичних доз, за повідомленнями, реєструвалися після прийому відповідно 300 мг і 440 мг еналаприлату. При появі артеріальної гіпертензії можна розглянути необхідність інфузій ангіотензину II та/або внутрішньовенного введення катехоламінів.

Рекомендованим лікуванням при передозуванні є внутрішньовенне введення 0,9 % розчину натрію хлориду. Еналаприл може бути виведений із системного кровообігу за допомогою гемодіалізу.

При брадикардії, резистентній до терапевтичних засобів, показана терапія за допомогою кардіостимулятора.

Гідрохлортіазид. Найчастішими ознаками та симптомами є прояви гіпокаліємії, гіпохлоремії, гіпонатріємії і дегідратації внаслідок надмірного діурезу. Якщо також застосовувати препарат дигіталісу, гіпокаліємія може посилити прояви серцевої аритмії. Також проявами передозування може бути тахікардія, артеріальна гіпотензія, шок, слабкість, сплутаність свідомості, запаморочення, спазми м'язів, парестезія, виснаження, розлади свідомості, нудота,

блювання, спрага, поліурія, олігурія, анурія, алкалоз, підвищений рівень азоту сечовини в крові (в основному ниркова недостатність).

Слід постійно контролювати важливі показники життєдіяльності, концентрації електролітів та рівень креатиніну в сироватці крові.

**Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями були запаморочення і підвищена втомлюваність, що зазвичай зникали при зниженні дози і рідко вимагали відміни препарату.

Іншими побічними реакціями (1-2 %) були: м'язові судоми, нудота, астения, ортостатичні ефекти, включаючи артеріальну гіпотензію, головний біль, кашель та імпотенція.

Включені побічні реакції, про які повідомлено під час застосування одного еналаприлу або одного гідрохлортіазиду, або під час клінічних досліджень, або після виходу препарату на ринок.

*З боку серцево-судинної системи:* неортостатична гіпотензія, пальпітація, тахікардія, біль у грудній клітці.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* панкреатит, діарея, блювання, диспепсія, абдомінальний біль, пептичні виразки, метеоризм, запор, сухість у роті, афтозні виразки.

*З боку нервової системи/психіки:* синкопе, безсоння, сонливість, парестезії, запаморочення, вертиго, втомлюваність, нездужання, нервозність, парез (внаслідок гіпокаліємії).

*З боку органів дихання:* диспное, алергічний альвеоліт.

*З боку шкіри:* синдром Стівенса-Джонсона, висипання, свербіж, посилена пітливість, діафорез, фоточутливість або інші дерматологічні реакції.

*З боку системи крові:* зниження рівня гемоглобіну, гематокриту, а також про зменшення кількості тромбоцитів і лейкоцитів, рідко – про нейтропенію, тромбоцитопенію, пригнічення функції кісткового мозку.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:* порушення функції нирок, ниркова недостатність, протеїнурія.

*З боку репродуктивної системи:* зниження лібідо.

*Метаболічні розлади:* подагра.

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату:* шум у вухах.

*Інші:* повідомляли про симптомокомплекс, що може включати кілька або всі наступні симптоми: гарячка, серозит, васкуліт, міалгія/міозит і артралгія/артрит, позитивний тест на антинуклеарні антитіла, збільшення ШОЕ, еозинофілія, лейкоцитоз.

*Реакції гіперчутливості:* рідко повідомляли про випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані (див. розділ «Особливості застосування»). Дуже рідко повідомляли про інтестинальний ангіоневротичний набряк при застосуванні

інгібіторів АПФ, включаючи еналаприл.

*Зміни лабораторних показників:* гіперглікемія, гіперурикемія, гіпокаліємія.

Спостерігалися підвищення рівня азоту, сечовини крові та креатиніну сироватки крові, підвищення рівня печінкових ферментів та/або білірубину у сироватці крові. Ці симптоми, як правило, носять зворотний характер при відміні препарату. Відзначалися випадки гіперкаліємії, гіпохлоремічного алкалозу, гіпомагніємії, гіперкальціємії, підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів крові. Вплив на результати наступних лабораторних показників:

- препарат може знижувати рівень зв'язаного з білками йоду у плазмі крові;
- препарат здатний підвищувати концентрацію вільного білірубину в сироватці крові;
- через вплив на обмін кальцію тіазиди можуть впливати на результати оцінки функцій параситовидних залоз, тому перед обстеженням оцінки їх функції лікування препаратом слід припинити.

Додаткові побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні окремих компонентів препарату і можуть бути потенційними побічними ефектами препарату.

#### Еналаприл

*З боку шлунково-кишкового тракту:* ілеус, анорексія, зміна смакових відчуттів, стоматит, глосит, нудота.

*З боку гепатобіліарної системи:* печінкова недостатність, гепатит (гепатоцелюлярний або холестатичний), холецистит, печінковий некроз, холестааз.

*З боку нервової системи/психіки:* депресія, сплутаність свідомості, розлади сну, аномальні сновидіння, астенія.

*З боку органів дихання:* легеневі інфільтрати, бронхоспазм/астма, біль у горлі та охриплість голосу, ринорея.

*З боку серцево-судинної системи:* порушення серцевого ритму, стенокардія, ортостатична гіпотензія, інфаркт міокарда або інсульт (можливо, внаслідок надмірної артеріальної гіпотензії у пацієнтів групи високого ризику), феномен Рейно.

*З боку шкіри та слизових оболонок:* фоточутливість, алопеція, еритродермія, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, ексфолиативний дерматит, пухирчатка.

*З боку системи крові:* апластична та гемолітична анемія, гіпонатріємія.

*З боку імунної системи:* кропив'янка, анафілактичний шок, аутоімунні порушення.

*Метаболічні розлади:* гіпоглікемія.

*Інші:* нечіткість зору, лімфаденопатія, олігурія, синдром порушення секреції антидіуретичного гормону, м'язові судоми.

#### Гідрохлортіазид

*З боку серцево-судинної системи:* аритмія.

*З боку гепатобіліарної системи:* жовтяниця (внутрішньопечінкова, холестатична), печінковий некроз, холестаза, холецистит.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* анорексія, подразнення шлунка, сіаладеніт, зміна смакових відчуттів, нудота.

*Метаболічні розлади:* глюкозурія, гіпохлоремічний алкалоз (що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому), гіперурикемія (що може провокувати подагричні напади у пацієнтів з асимптомним перебігом захворювання), гіпоглікемія, зниження глюкозотолерантності (що може зумовити маніфестацію латентного цукрового діабету).

*З боку системи крові:* лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, апластична та гемолітична анемія.

*З боку імунної системи:* анафілактична реакція, кропив'янка.

*З боку шкіри та слизових оболонок:* фоточутливість, некротизуючий ангіїт (васкуліт), токсичний епідермальний некроліз.

*З боку органів зору:* ксантопсія, транзиторне порушення зору, хоріоїдальний випіт.

*З боку органів дихання:* гострий респіраторний дистрес-синдром (включаючи пневмонію і набряк легень).

*З боку нервової системи/психіки:* неспокій, дезорієнтація, зміни настрою, виснаження.

*Зміни лабораторних показників:* електролітний дисбаланс (включаючи гіпонатріємію).

*Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (включаючи кісти та поліпи):* частота невідома – немеланомний рак шкіри (базально-клітинний рак і плоскоклітинний рак). На підставі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігався кумулятивний дозозалежний зв'язок між гідрохлортіазидом і немеланомним раком шкіри.

***Інші:*** гарячка, інтерстиціальний нефрит, спазми м'язів, судоми, відчуття спраги, статеві розлади.

**Термін придатності.** 4 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.<sup>BB</sup>

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** Таблетки № 20, № 30 у блістері у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я».

Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМЕКС ГРУП».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.

*(ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я»)*

Україна, 08301, Київська обл., місто Бориспіль, вулиця Шевченка, будинок 100.

*(Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМЕКС ГРУП»)*