

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕНАЛОЗИД® 12,5

(ENALOSID 12,5)

Склад:

діючі речовини: еналаприл, гідрохлоротіазид;

1 таблетка містить: еналаприлу малеату у перерахуванні на 100 % речовину – 10 мг, гідрохлоротіазиду в перерахуванні на 100 % речовину – 12,5 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, повідон, кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або білого з кремовим відтінком кольору, з плоскою поверхнею, фаскою і рискою або без риски.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Еналаприл і діуретики. Код АТХ C09B A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лікарський засіб є комбінацією інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (еналаприлу малеат) і діуретика (гідрохлоротіазид).

Ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) – це пептидилова дипептидаза, що каталізує перетворення ангіотензину I у пресорну субстанцію ангіотензин II. Після абсорбції еналаприл гідролізується до еналаприлату, який пригнічує АПФ.

Пригнічення АПФ призводить до зменшення рівня у плазмі крові ангіотензину II, що призводить до збільшення активності реніну плазми крові (через пригнічення негативного оборотного зв'язку при вивільненні реніну) і зменшення секреції альдостерону.

АПФ ідентичний кініназі II. Еналаприл може також блокувати розпад брадикініну, який є потужним вазодепресорним пептидом. Однак роль цього факту у терапевтичних ефектах

еналаприлу залишається невідомою. У той час як механізм, за яким еналаприл знижує артеріальний тиск, передусім пов'язують із пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що відіграє основну роль у регуляції артеріального тиску, еналаприл може виявляти антигіпертензивний ефект навіть у пацієнтів із низькореніною гіпертензією.

Гідрохлоротіазид (ГХТЗ) – це сечогінний і антигіпертензивний засіб, що підвищує активність реніну плазми крові. Антигіпертензивні ефекти двох компонентів є адитивними і, як правило, тривають 24 години. Хоча один еналаприл проявляє гіпотензивну дію навіть у пацієнтів із низькореніною гіпертензією, одночасне застосування з гідрохлоротіазидом у таких пацієнтів призводить до більшого зниження артеріального тиску. Компонент еналаприлу у препараті, як правило, послабляє зменшення калію, спричинене прийомом гідрохлоротіазиду.

Фармакокінетика.

Еналаприлу малеат

Після перорального застосування еналаприл швидко абсорбується, досягаючи максимальних концентрацій у сироватці крові протягом 1 години. Базуючись на показнику виведення з сечею, об'єм абсорбції еналаприлу при пероральному застосуванні становить приблизно 60–70 %.

Після абсорбції еналаприл швидко та екстенсивно гідролізується до еналаприлату – потужного інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту. Максимальні концентрації еналаприлату у сироватці крові досягаються 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 багатократного перорального застосування еналаприлу становить 11 годин. Прийом їжі не впливає на абсорбцію еналаприлу у шлунково-кишковому тракті. Об'єм абсорбції і гідроліз еналаприлу є подібними при прийомі різних доз у межах рекомендованого терапевтичного діапазону.

Гідрохлоротіазид

При моніторингу рівнів у плазмі крові протягом принаймні 24 годин період напіввиведення із плазми крові становив 5,6–14,8 години. Гідрохлоротіазид не метаболізується, але швидко виводиться нирками. При пероральному застосуванні як мінімум 61 % дози виводиться у незміненому вигляді протягом 24 годин. Гідрохлоротіазид проникає через плацентарний і не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Еналаприл/гідрохлоротіазид

Одночасне багатократне застосування еналаприлу і гідрохлоротіазиду незначною мірою впливає або взагалі не має впливу на біодоступність цих препаратів. Комбінована таблетка є біоеквівалентною до окремих її компонентів, що застосовуються одночасно.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, яким показана комбінована терапія.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до еналаприлу та до інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), гідрохлоротіазиду та до інших похідних сульфонамідів або до інших компонентів лікарського засобу.
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного з лікуванням інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту.
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Тяжкі порушення 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 чи гіперкаліємія.
- Рефрактерна гіпонатріємія.
- Симптомна гіперурикемія (подагра).
- Вагітним або жінкам, 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 ($\text{ШКФ} < 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$).
- Одночасне застосування з терапією сакубітрілом/валсартаном. Прийом лікарського засобу не можна розпочинати раніше, ніж через 36 годин після останньої дози сакубітрілу/валсартану (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Еналаприлу малеат та гідрохлоротіазид

Інші антигіпертензивні препарати.

Супутнє застосування бета-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 за умови ретельного спостереження 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 препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту > 3 г/добу і неселективні НПЗП, можуть послаблювати антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ, ефекти діуретиків та/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 НПЗП, включаючи інгібітори ЦОГ-2, одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II та інгібіторів АПФ спричиняє адитивний ефект на підвищення рівня калію в сироватці крові з подальшим погіршенням 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. Потрібен ретельний контроль функції нирок на початку супутньої терапії та періодично протягом такого лікування.

Еналаприл

Калійзберігаючі діуретики і калієві добавки.

Незважаючи на те, що рівень калію в сироватці крові зазвичай залишається в межах норми, у деяких пацієнтів, які отримують терапію еналаприлом, може виникнути гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики (наприклад, спіронолактон, тріамтерен або амілорид), калієві добавки або сольові замінники, що містять калій, можуть призводити до значного підвищення рівня калію в сироватці крові. Слід також дотримуватися обережності при одночасному застосуванні лікарського засобу Еналозид® 12,5 з іншими препаратами, що підвищують рівень калію в сироватці крові, такими як триметоприм та котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик, подібно до амілориду. Тому комбінація еналаприлу з вищезазначеними лікарськими засобами не рекомендується. 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»).

Лікарські засоби, що підвищують ризик розвитку ангіоневротичного набряку.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрілом/валсартаном протипоказане, оскільки це підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад, із сіролімусом, еверолімусом, темсіролімусом) або віддагліптином може підвищувати ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)

У пацієнтів, які одночасно застосовують котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), підвищується ризик розвитку гіперкаліємії (див. розділ «Особливості застосування»).

Циклоспорин. При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та циклоспорину може виникати гіперкаліємія. Рекомендується контролювати рівень калію в сироватці крові.

Гепарин

Гіперкаліємія може виникати при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з гепарином. Рекомендується моніторинг рівня калію в сироватці крові.

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 на реакції на нітроти (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.

Симпатоміметики.

Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

Алкоголь

Алкоголь підсилює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

Антидіабетичні препарати.

Епідеміологічні дослідження вказують на те, що супутнє застосування інгібіторів АПФ та антидіабетичних засобів (інсуліни, пероральні гіпоглікемічні засоби) може підвищити ефект зниження глікози 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, бета-блокатори.

Еналаприл можна з обережністю застосовувати разом з ацетилсаліциловою кислотою (коли її застосовують як тромболітичний засіб), тромболітичними засобами і бета-блокаторами.

Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину.

Повідомлялося, що у пацієнтів з підтвердженою атеросклеротичною хворобою, серцевою недостатністю або з цукровим діабетом і ураженням органів-мішеней 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 ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Подвійна блокада (наприклад, комбінуванням інгібітору АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II) повинна обмежуватись індивідуально визначеними випадками та супроводжуватися ретельним моніторингом функції нирок, рівнів калію та артеріального тиску.

Гідрохлоротіазид

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

Недеполяризуючі міорелаксанти (наприклад, тубокурарин).

Можливе посилення чутливості до дії міорелаксантів.

Алкоголь, барбітурати, наркотичні анальгетики.

Може відбуватися потенціювання ортостатичної гіпотензії.

Антидіабетичні препарати (пероральні антидіабетичні засоби та інсулін).

На тлі лікування тіазидами можливе зниження глюкозотолерантності. Може виникнути потреба в зміні дозування. Метформін слід застосовувати з обережністю через ризик виникнення лактацидозу внаслідок можливої ниркової недостатності, пов'язаної з прийомом гідрохлоротіазиду.

Холестирамін та смоли колестиполу.

Аніонно-обмінні смоли можуть зменшити всмоктування гідрохлоротіазиду. Однократні дози холестираміну або смол колестиполу знижують всмоктування гідрохлоротіазиду 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, адренокортикотропний гормон, стимулюючі проносні засоби або гліциризин (виявлений у лакриці).

Гідрохлоротіазид може посилювати порушення електролітного балансу, переважно гіпокаліємію.

Калійуретичні діуретики (наприклад, фуросемід), карбенексолол, проносні засоби (у разі зловживання).

Гідрохлоротіазид може спричинити підвищення втрати калію і/або магнію.

Пресорні аміни (наприклад, адреналін).

Тіазиди можуть знизити реакцію у відповідь на пресорні аміни, але не настільки, щоб виключати супутній прийом.

Цитотоксичні препарати (наприклад, циклофосфамід, метотрексат).

Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, 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 потребуватися корекція доз лікарських засобів, що сприяють виведенню сечової кислоти, оскільки гідрохлоротіазид 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 гідрохлоротіазид може посилювати їх токсичну дію на центральну нервову систему.

Метилдопа.

Є окремі повідомлення про виникнення гемолітичної анемії при одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду і метилдопи.

Циклоспорин.

При одночасному застосуванні циклоспорину може посилюватись гіперурикемія та зростати ризик ускладнень на зразок подагри.

Антихолінергічні засоби (наприклад, атропін, біпериден).

Збільшують біодоступність тіазидних діуретиків внаслідок зниження моторики шлунково-кишкового тракту і швидкості випорожнення шлунка.

Алкоголь (етанол), барбітурати, наркотичні засоби або антидепресанти.

Можуть призводити до посилення ортостатичної гіпотензії.

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/гідрохлоротіазиду з лікарськими засобами, на які впливає зміна вмісту калію в сироватці крові (наприклад, глікозиди наперстянки та антиаритмічні препарати), а також з нижченаведеними засобами (в тому числі з антиаритмічними), які спричиняють тахікардію типу «пірует», при цьому гіпокаліємія є фактором ризику розвитку 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, тіоридазин, 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, вінкамідин для внутрішньовенного введення).

Солі кальцію.

Тіазидні діуретики можуть збільшувати вміст кальцію у сироватці крові внаслідок зниження його виведення. При необхідності призначення препаратів кальцію дозу слід підбирати, контролюючи вміст кальцію в сироватці крові.

Вплив на результати лабораторних досліджень.

Через вплив на метаболізм кальцію тіазиди можуть впливати на результати оцінки функції парашитовидних залоз (див. розділ «Особливості застосування»).

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.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори

циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), ацетилсаліцилову кислоту >3 г/добу і неселективні НПЗП.

При одночасному застосуванні НПЗП можуть послаблювати антигіпертензивний ефект гідрохлоротіазиду та посилювати вплив гідрохлоротіазиду на рівень калію в сироватці крові.

Бета-блокатори та діазоксид.

Одночасне застосування тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, з бета-блокаторами може підвищувати ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть посилювати гіперглікемічний ефект діазоксиду.

Амантадин.

Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть збільшувати ризик побічних ефектів, спричинених амантадином.

Особливості застосування.

Еналаприл та гідрохлоротіазид

Артеріальна гіпотензія та дисбаланс електролітів.

Симптоматичну артеріальну гіпотензію рідко спостерігають у пацієнтів із неускладненою артеріальною гіпертензією. Серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримують Еналозид® 12,5, артеріальна гіпертензія розвивається частіше у пацієнтів із порушенням водно-електролітного обміну, наприклад, унаслідок терапії діуретиками, обмеження вживання солі, діалізу, діареї або блювання. В такому разі необхідно проводити регулярний контроль рівня електролітів у сироватці крові. Симптоматична артеріальна гіпотензія розвивалася частіше у пацієнтів з більш тяжкими формами серцевої недостатності, яким застосовували вищі дози петльових діуретиків, з гіпонатріємією або порушеннями функції нирок. Таким пацієнтам лікування препаратом слід починати під наглядом лікаря.

Пацієнтів слід обстежувати стосовно клінічних ознак водного та електролітного дисбалансу, таких як дегідратація, гіпонатріємія, гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому; гіпомагніємія або гіпокаліємія, 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 не слід

розцінювати як підставу для припинення лікування. У тих випадках, коли артеріальна гіпотензія стає резистентною до лікування, слід знизити дозу та/або припинити лікування діуретиком та/ або препаратом Еналозид® 12,5.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (RAAS).

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. Під час декількох досліджень повідомлялося, що у пацієнтів зі встановленим атеросклеротичним ураженням судин, серцевою недостатністю або діабетом з ураженням органів-мішеней подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи пов'язана з вищою частотою артеріальної гіпотензії, непритомних станів, гіперкаліємії і погіршення функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з такою при застосуванні одного препарату, що діє на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Не слід застосовувати еналаприл з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Протипоказання» або «Особливості застосування»).

Порушення функції нирок.

Повідомлялося 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 за відсутності ниркової недостатності при прийомі еналаприлу разом з діуретиком спостерігається підвищення рівня сечовини і креатиніну у сироватці крові. Може потребуватися 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 гідрохлоротіазиду, що застосовуються одночасно, подібні як у пацієнтів літнього віку, так і у молодших дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Застосування дітям.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені.

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; їх 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 рівня креатиніну сироватки крові може погіршитися функція нирок. Лікування цих пацієнтів слід розпочинати з низьких доз, ретельно коригуючи дози та контролюючи функцію нирок.

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі.

У деяких пацієнтів, яким застосовували діаліз з використанням мембран із високою проникністю (наприклад, AN 69) і яких супутньо лікували інгібіторами АПФ, розвивалися [анафілактоїдні реакції](#). Тому для таких пацієнтів рекомендується застосування діалітичних мембран іншого типу або антигіпертензивних засобів іншої групи.

Пересадка нирок.

Досвід застосування лікарського засобу Еналозид® 12,5 пацієнтам із нещодавно пересаженою ниркою 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 рівня 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, особливо якщо раніше встановлено порушення функції нирок. У деяких з таких пацієнтів розвиваються тяжкі інфекції, які іноді не реагують на інтенсивну терапію антибіотиками.

При застосуванні еналаприлу цим пацієнтам рекомендується періодичний контроль кількості лейкоцитів, а пацієнт повинен інформувати лікаря про будь-які ознаки інфекції.

Калій сироватки крові.

Інгібітори АПФ можуть викликати гіперкаліємію, оскільки вони пригнічують вивільнення альдостерону. Ефект, як правило, незначний у пацієнтів із нормальною функцією нирок. Ризик виникнення гіперкаліємії підвищений у пацієнтів з нирковою недостатністю, з погіршеною функцією нирок, пацієнтів віком > 70 років, пацієнтів із цукровим діабетом, транзиторними станами, зокрема зі зневодненням, гострою серцевою декомпенсацією, метаболічним ацидозом, та у разі супутнього прийому калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, тріамтерену 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, котримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол, і особливо антагоністи альдостерону або АРА). Зокрема, прийом калійзберігаючих діуретиків, триметоприму або котримоксазолу, також відомого як триметоприм/сульфаметоксазол, харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, у пацієнтів 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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гіпоглікемія.

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

Підвищена чутливість/ ангіоневротичний набряк.

У деяких пацієнтів, яких лікували інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, включаючи Еналозид® 12,5, 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 лікарського засобу Еналозид® 12,5 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, пацієнт може потребувати тривалого спостереження, оскільки лікування антигістамінними і кортикостероїдними агентами може бути недостатнім.

Дуже рідко повідомлялося 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, у яких раніше виникав ангіоневротичний набряк, який не пов'язують із застосуванням інгібіторів АПФ, можуть мати підвищений ризик його виникнення і при застосуванні інгібіторів АПФ.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрілом/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, із сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) або вілдагліптином може підвищувати ризик розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад, набряк дихальних шляхів або язика, з порушенням дихання або без нього) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Необхідно з обережністю призначати рацекадотрил, інгібітори mTOR (наприклад, сиролімус, еверолімус, темсиролімус) і вілдагліптин пацієнтам, які вже приймають інгібітор АПФ. Перед початком лікування пацієнтам, які приймають лікарський засіб Еналозид® 12,5, необхідно провести ретельну оцінку співвідношення користь/ризик.

Анафілактоїдні реакції при десенсибілізувальній терапії.

Зрідка у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, під час проведення десенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилих розвивалися небезпечні для життя анафілактоїдні реакції. Подібних реакцій можна уникнути, якщо до початку гіпосенсибілізації тимчасово припинити прийом інгібітора АПФ.

Анафілактоїдні реакції при аферезі [лінопротеїнів 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.

Повідомлялося 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.

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.

Гідрохлоротіазид

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).

Таблетки Еналозид® 12,5 не слід призначати пацієнтам з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 80 мл/хв), поки титрування окремих компонентів препарату не вкаже на потребу у дозах, 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 антидіабетичних 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 гідрохлоротіазиду.

Хоча немає даних з контрольованих клінічних досліджень щодо пацієнтів, які отримували Еналозид® 12,5, у них, як і у пацієнтів, які отримують діуретичну терапію, слід регулярно вимірювати рівні електролітів у сироватці крові.

Тіазиди (включаючи гідрохлоротіазид) 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 з цирозом

печінки, у пацієнтів з підвищеним діурезом, у разі недостатнього перорального вживання електролітів та у пацієнтів, які одночасно отримують терапію кортикостероїдами або адренокортикотропним гормоном (АКТГ).

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

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

Препарат може впливати на результати таких 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;
- гідрохлоротіазид може давати позитивний результат в антидопінговому тесті.

Підвищена чутливість.

У пацієнтів, схильних до алергії, або у хворих з бронхіальною астмою в анамнезі можуть виникати реакції підвищеної чутливості до гідрохлоротіазиду.

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

Немеланомний рак шкіри.

Результати двох останніх фармакоепідеміологічних досліджень (згідно з датськими загальнонаціональними джерелами інформації, включаючи датський реєстр випадків раку та державний реєстр призначених ліків) показали сукупний дозозалежний зв'язок між застосуванням гідрохлоротіазиду та виникненням базальноклітинної карциноми і плоскоклітинної карциноми. Фотосенсибілізувальна дія гідрохлоротіазиду може бути причиною розвитку таких патологій. Пацієнтів, які приймають гідрохлоротіазид окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами, слід проінформувати щодо ризику виникнення немеланомного раку шкіри та рекомендувати їм регулярно перевіряти шкіру на предмет нових вогнищ ураження, а також змін в уже наявних, та повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри.

Підозрілі ураження шкіри підлягають гістологічному дослідженню за допомогою біопсії.

Пацієнтам слід рекомендувати обмежити перебування під сонячними променями та УФ-променями та використовувати належний захист у разі перебування під сонячними променями та УФ-променями з метою мінімізації ризику раку шкіри.

Доцільність застосування гідрохлоротіазиду також слід ретельно переглянути для пацієнтів, які мають рак шкіри в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість та вторинна закритокутова глаукома

Препарати, що містять сульфонамід або похідні сульфонамідів, 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 постійної втрати зору. Основне лікування – це якнайшвидше припинити застосування лікарських засобів. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, необхідно використовувати оперативні медикаментозні або хірургічні методи лікування. Факторами ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Гостра респіраторна токсичність

Дуже рідкісні важкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром. Після прийому гідрохлортіазиду повідомлялося про дуже рідкісні важкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи ГРДС. Набряк легень зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлортіазиду. На початку захворювання симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення стану легень та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, гідрохлортіазид слід припинити та провести відповідне лікування. Гідрохлортіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлортіазиду.

Особливі застереження щодо допоміжних речовин.

Еналозид® 12,5 містить лактозу. Пацієнтам з галактозною недостатністю, лактозною недостатністю Лаппа чи із синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Інгібітори АПФ протипоказано застосовувати вагітним та жінкам, які планують вагітність (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнток, які планують вагітність, необхідно інформувати відносно потенційної шкоди для плода, тому їх 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 під час II і III триместру вагітності може зумовити розвиток фетотоксичності (зниження функції нирок, [олігогідрамніон](#), ретардацію окостеніння черепа) і неонатальної токсичності (ниркова недостатність, гіпотензія, гіперкаліємія).

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 уражень.

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.

Гідрохлоротіазид

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

Гідрохлоротіазид проникає крізь плацентарний бар'єр. При застосуванні у II та III триместрах вагітності гідрохлоротіазид може порушити фетоплацентарний кровообіг і зумовлювати жовтяницю у плода або у 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 та погіршує матковоплацентарне кровопостачання.

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

Гідрохлоротіазид протипоказано застосовувати у період вагітності.

Годування груддю

За деякими фармакокінетичними даними, дуже низькі концентрації лікарського засобу проникають у грудне молоко (див. розділ «Фармакокінетика»). Хоча такі концентрації і вважаються клінічно незначними, застосування лікарського засобу не рекомендується під час годування груддю новонароджених через гіпотетичний ризик ефектів з боку серцево-судинної системи та нирок, а також через недостатній досвід такого застосування. 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.

При артеріальній гіпертензії.

Початкова доза препарату – 1 таблетка 1 раз на добу. Якщо бажаний ефект не досягається, то добову дозу слід підвищувати до 2 таблеток 1 раз на добу. Максимальна доза – 2 таблетки на добу.

При нирковій недостатності.

Для пацієнтів із порушенням функції нирок, помірній або вираженій нирковій недостатності (при рівні кліренсу креатиніну 30 мл/хв і нижче) тіазиди можуть виявитися недостатньо ефективними.

Якщо рівень креатиніну у діапазоні від > 30 до < 80 мл/хв, Еналозид® 12,5 слід застосовувати лише після попереднього визначення дози кожного з компонентів.

Рекомендована початкова доза еналаприлу maleату, що застосовується окремо, при легкому порушенні функції нирок становить від 5 до 10 мг.

Попереднє лікування діуретиками.

Якщо пацієнт вже отримує діуретики, рекомендується відмінити лікування або зменшити дозу діуретика принаймні за 2–3 дні до початку терапії Еналозидом® 12,5, щоб уникнути різкого зниження артеріального тиску. Симптоматична артеріальна гіпотензія може виникнути на початку терапії Еналозидом® 12,5, вона частіше спостерігається у пацієнтів, у яких попередня терапія діуретиками спричинила порушення водно-електролітного балансу.

Діти. Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені.

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 maleат. Основним проявом передозування є виражена артеріальна гіпотензія, що виникає протягом 6 годин після прийому препарату і супроводжується блокадою ренін-ангіотензинової системи та ступором. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторами АПФ, можуть включати циркуляторний 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, реєструвалися після прийому відповідно 300 мг і 440 мг еналаприлату. При появі артеріальної гіпертензії може бути необхідним введення ангіотензину II та/або внутрішньовенне 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, що резистентна до терапевтичних засобів, показана терапія за допомогою кардіостимулятора.

Гідрохлоротіазид. Найчастішими симптомами передозування 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 лікарського засобу.

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

Нижче наведено побічні реакції, про які повідомлялося, зокрема, під час застосування окремо еналаприлу або гідрохлоротіазиду, 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, діафрез, фоточутливість або інші дерматологічні реакції.

З боку системи крові: зниження рівня гемоглобіну, гематокриту, зменшення кількості тромбоцитів і лейкоцитів, рідко – нейтропенія, тромбоцитопенія, 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: симптомокомплекс, що може включати такі симптоми: гарячка, серозит, васкуліт, міалгія/міозит і артралгія/артрит, позитивний тест на антинуклеарні антитіла (АНА), збільшення ШОЕ, еозинофілія, лейкоцитоз.

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

Зміни лабораторних показників: гіперглікемія, гіперурикемія, гіпокаліємія, підвищення рівня азоту, сечовини крові та креатиніну сироватки крові, підвищення рівня печінкових ферментів та/або білірубину у сироватці крові. Ці симптоми, як правило, носять оборотний характер при відміні препарату. Відзначалися випадки гіперкаліємії, гіпохлоремічного алкалозу, гіпомагніємії, гіперкальціємії, підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів крові. Вплив на результати таких 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 паращитовидних залоз, тому перед обстеженням оцінки їхньої функції лікування препаратом слід припинити.

Додаткові побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні окремих компонентів препарату і можуть бути потенційними побічними ефектами лікарського засобу Еналозид® 12,5

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, холестаза.

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, ексfolіативний 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.

Гідрохлоротіазид.

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, сіалоденіт, 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, хоріоїдний випіт (частота невідома).

З боку органів дихання: респіраторний дистрес (включаючи пневмонію і набряк легень).

З боку респіраторного тракту, органів середостіння та грудної клітки: гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Зміни лабораторних показників: електролітний дисбаланс (включаючи гіпонатріємію).

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

Пухлини доброякісні, злоякісні та неуточнені (у тому числі кістки та поліпи).

Частота «невідомо»: немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома та плоскоклітинна карцинома).

Опис виділених побічних реакцій

Немеланомний рак шкіри: за даними епідеміологічних досліджень, спостерігається залежність виникнення немеланомного раку шкіри від сукупної дози гідрохлоротіазиду(сукупний доза-ефект) (див. «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 2 або 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.