

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕНАЛОЗИД® ФОРТЕ

(ENALOSID FORTE)

Склад:

діючі речовини: еналаприлу малеат, гідрохлоротіазид;

1 таблетка містить еналаприлу малеату в перерахуванні на 100 % суху речовину – 20 мг, гідрохлоротіазиду (гідрохлортіазиду) в перерахуванні на 100 % суху речовину – 12,5 мг;

допоміжні речовини: натрію гідрокарбонат; крохмаль кукурудзяний; крохмаль прежелатинізований 1500; лактози моногідрат (200); заліза оксид жовтий (Е 172); магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки жовтого кольору плоскоциліндричної форми з фаскою і рисою. На поверхні таблеток допускаються вкраплення.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту і діуретики. Код АТХ С09В А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Еналозид® Форте є комбінацією інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (еналаприлу малеат) і діуретика (гідрохлоротіазид).

Еналаприлу малеат

Ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) – пептидилова дипептидаза, яка каталізує конверсію ангіотензину I у пресорну субстанцію ангіотензин II. Після абсорбції еналаприл гідролізується до еналаприлату, який пригнічує АПФ, що призводить до збільшення активності реніну плазми крові (через пригнічення негативного зворотного зв'язку з

вивільненням реніну) і зменшення секреції альдостерону.

АПФ ідентичний кініназі II. Отже, еналаприл може також блокувати розпад брадикініну, який є потужним вазодепресорним пептидом. Однак, роль цього факту в реалізації терапевтичних ефектів еналаприлу залишається нез'ясованою.

Механізм дії

Хоча механізм, через який еналаприл знижує артеріальний тиск, передусім пов'язують із пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), яка відіграє основну роль у регуляції артеріального тиску, еналаприл може проявляти антигіпертензивний ефект навіть у пацієнтів із низькореніною гіпертензією.

Еналаприлу малеат – гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид – діуретичний та антигіпертензивний засіб, який збільшує активність реніну плазми крові. Хоча еналаприл чинить антигіпертензивну дію навіть у пацієнтів із низькореніною гіпертензією, супутнє призначення гідрохлоротіазиду призводить до більшого зниження артеріального тиску у цих пацієнтів.

Подвійна блокада

Два великих рандомізованих контрольованих дослідження (ONTARGET (Поточне міжнародне дослідження застосування телмісартану окремо і в комбінації з раміприлом), VA NEPHRON-D (Дослідження нефропатії при діабеті, що проводилося департаментом США у справах ветеранів) вивчали застосування комбінації інгібітору АПФ з блокатором рецептора ангіотензину II.

ONTARGET – дослідження, проведене з участю пацієнтів із серцево-судинними або цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі або хворими на цукровий діабет II типу, який супроводжувався ознаками ураження органів-мішеней. VA NEPHRON-D – дослідження, проведене з участю пацієнтів із цукровим діабетом II типу та діабетичною нефропатією.

Ці дослідження не показали суттєвого сприятливого впливу на результати з боку нирок та/або серцево-судинної системи та летальність, у той же час спостерігався підвищений ризик гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотензії порівняно з монотерапією. З огляду на аналогічні фармакодинамічні властивості, ці результати також можна віднести до інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Таким чином, інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

ALTITUDE (Дослідження аліскірену при діабеті II типу з застосуванням кінцевих точок, пов'язаних із серцево-судинними та нирковими захворюваннями) – дослідження, призначене для перевірки переваги додавання аліскірену до стандартної терапії інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину II у пацієнтів із цукровим діабетом II типу та хронічними захворюваннями нирок або серцево-судинної системи, або обома патологіями. Дослідження було припинено передчасно через підвищений ризик несприятливих результатів. Летальність через серцево-судинні захворювання та інсульт у групі аліскірену була

вищою, ніж у групі плацебо, а зазначені побічні реакції та серйозні побічні реакції (гіперкаліємія, гіпотензія та порушення функції нирок) частіше спостерігалися у групі аліскірену, ніж у групі плацебо.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після перорального прийому еналаприлу малеат швидко всмоктується, а пікові концентрації еналаприлу досягаються протягом однієї години. На підставі даних щодо виділення з сечею ступінь абсорбції еналаприлу малеату становить приблизно 60 %. Після абсорбції еналаприл швидко і значною мірою гідролізується до еналаприлату – потужного інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту. Пікові концентрації у сироватці крові еналаприлату реєструються через 3–4 години після прийому пероральної дози еналаприлу малеату. Основними компонентами в сечі є еналаприлат, на який припадає приблизно 40 % дози, та еналаприл у незміненому вигляді. За винятком перетворення у еналаприлат, ознак істотного метаболізму еналаприлу немає. Профіль концентрації еналаприлату у сироватці крові характеризується пролонгованою термінальною фазою, яка, очевидно, асоціюється зі зв'язуванням АПФ. В осіб із нормальною функцією нирок рівноважна концентрація еналаприлату в сироватці крові досягалася на четвертий день застосування еналаприлу малеату. На абсорбцію еналаприлу малеату після перорального прийому не впливає присутність їжі у шлунково-кишковому тракті. Ступінь абсорбції та гідролізу еналаприлу подібний для різних доз у рекомендованому терапевтичному діапазоні.

Розподіл

Дослідження на собаках свідчать про те, що еналаприл не перетинає гематоенцефалічний бар'єр або перетинає його незначною мірою; еналаприлат не потрапляє до мозку. Еналаприл перетинає плацентарний бар'єр. Гідрохлоротіазид перетинає плацентарний бар'єр, але не перетинає гематоенцефалічний бар'єр.

Біотрансформація

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

Виведення

Еналаприлат виводиться переважно нирками. Основними компонентами лікарського засобу в сечі є еналаприлат, що становить близько 40 % від дози, та еналаприл у незміненому вигляді. Ефективний період напіввиведення для накопичення еналаприлату після багаторазового перорального прийому еналаприлу малеату становить 11 годин. У дослідженнях концентрації гідрохлоротіазиду у плазмі крові протягом принаймні 24 годин період напіввиведення з плазми змінювався у межах від 5,6 до 14,8 години. Гідрохлоротіазид не піддається метаболізму і швидко виводиться нирками. При пероральному застосуванні як мінімум 61 % дози виводиться у незміненому вигляді протягом 24 годин.

Ниркова недостатність

Еналаприлат виводиться із загального кровообігу за допомогою гемодіалізу.

Лактація

Після одноразової пероральної дози 20 мг у п'ятьох жінок після пологів середня пікова концентрація еналаприлу у грудному молоці становила 1,7 мкг/л (діапазон від 0,54 мкг/л до 5,9 мкг/л) через 4–6 годин після прийому. Середня пікова концентрація еналаприлату становила 1,7 мкг/л (діапазон 1,2 мкг/л – 2,3 мкг/л); піки спостерігалися в різний час протягом 24 годин. За даними пікової концентрації у грудному молоці, розрахункова максимальна доза, яку отримує немовля при грудному вигодовуванні, становить близько 0,16 % від материнської дози у перерахуванні на масу тіла. Жінка, яка приймала еналаприл для перорального застосування по 10 мг на добу протягом 11 місяців, мала пікову концентрацію еналаприлу в молоці 2 мкг/л через 4 години після прийому та пікову концентрацію еналаприлату 0,75 мкг/л приблизно через 9 годин після прийому. Загальна кількість еналаприлу та еналаприлату, яку визначали у грудному молоці протягом 24 годин, становила 1,44 мкг/л та 0,63 мкг/л молока відповідно. Концентрація еналаприлату у грудному молоці не визначалася ($< 0,2$ мкг/л) через 4 години після одноразового прийому 5 мг еналаприлу в однієї жінки та 10 мг у двох жінок; рівні еналаприлу не визначалися.

Клінічні характеристики.

Показання.

Еналозид® Форте показаний для лікування легкої та помірної гіпертензії у пацієнтів, у яких було досягнуто стабілізації стану під час застосування окремих компонентів у таких самих пропорціях (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакодинамічні властивості»).

Протипоказання.

- Гіперчутливість до активної речовини (активних речовин) або будь-якого іншого компонента, що вказаний у розділі допоміжних речовин.
- Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв).
- Анурія.
- Ангіоневротичний набряк, пов'язаний з призначенням раніше інгібіторів АПФ, в анамнезі.
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Гіперчутливість до лікарських засобів, які є похідними сульфонамідів.
- Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Тяжкі порушення функції печінки.

- Одночасне застосування лікарського засобу Еналозид® Форте з засобами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакодинамічні властивості»).

- Еналозид® Форте не слід застосовувати в комбінації з інгібітором неприлізину (наприклад із сакубітрилом/валсартаном) через підвищений ризик ангіоневротичного набряку. Не слід застосовувати Еналозид® Форте протягом 36 годин після переходу на сакубітрил/валсартан, лікарський засіб, що містить інгібітор неприлізину, або після переходу з нього на інший лікарський засіб (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Еналаприлу малеат – гідрохлоротіазид

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

У клінічних дослідженнях було продемонстровано, що подвійна блокада РААС при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язана з підвищеним ризиком побічних реакцій, таких як гіпотензія, гіперкаліємія і погіршення функції нирок (у тому числі гостра ниркова недостатність), порівняно з прийомом одного лікарського засобу, що блокує РААС (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Фармакодинамічні властивості»).

Інші антигіпертензивні засоби

Одночасне застосування цих лікарських засобів може посилювати гіпотензивний ефект еналаприлу та гідрохлоротіазиду. Одночасне застосування з нітрогліцерином, іншими нітратами або іншими вазодилататорами може додатково знижувати артеріальний тиск.

Лімії

Повідомляли про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові та токсичності при одночасному застосуванні літію та інгібіторів АПФ. Одночасне застосування тіазидних діуретиків та інгібіторів АПФ може додатково підвищувати рівень літію та збільшувати ризик токсичної дії літію.

Застосування лікарського засобу Еналозид® Форте одночасно з лікарськими засобами літію не рекомендовано, але якщо така комбінація є необхідною, потрібно ретельно контролювати рівні літію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2)

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (інгібітори ЦОГ-2), можуть послаблювати ефекти діуретиків та інших антигіпертензивних засобів. З цієї причини антигіпертензивний ефект

антагоністів рецепторів ангіотензину II, інгібіторів АПФ або діуретиків може бути ослаблений при застосуванні НПЗП, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2.

Одночасне застосування НПЗП (включаючи інгібітори ЦОГ-2) та антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ демонструє додатковий ефект відносно збільшення рівня калію у сироватці крові та може призводити до порушення функції нирок. Ці ефекти, як правило, зворотні. Рідко може розвиватися ниркова недостатність, зокрема у пацієнтів із порушенням функції нирок (наприклад у пацієнтів літнього віку або пацієнтів з дегідратацією, включаючи пацієнтів, які отримують діуретики). Тому таку комбінацію лікарських засобів слід з обережністю призначати пацієнтам з ослабленою функцією нирок.

Еналаприлу малеат

Калійзберігаючі діуретики або добавки калію

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 (такі як спіронолактон, еплеренон, тріамтерен або амілорид), добавки калію, замінники солі, які містять калій, або інші лікарські засоби, які можуть підвищити рівень калію в сироватці крові. Слід також дотримуватися обережності при одночасному застосуванні лікарського засобу Еналозид® Форте 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 показане одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків, триметоприму або котримоксазолу, також відомого як триметоприм/сульфаметоксазол, добавок калію або замінників солі, які містять калій, у зв'язку з гіпокаліємією, лікування необхідно проводити з обережністю та часто контролювати рівень калію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Діуретики (тіазидні або петльові діуретики)

Попереднє лікування діуретиками у великих дозах може призводити до дегідратації та ризику розвитку гіпотензії на початку лікування еналаприлом (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»). Гіпотензивний ефект можливо послабити шляхом відміни діуретика, збільшенням об'єму рідини в організмі або збільшенням споживання солі.

Трициклічні антидепресанти/нейролептики/анестетики

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

Лікарські засоби золота

Повідомляли про рідкісні нітроїдні реакції (почервоніння обличчя, нудота, блювання та артеріальна гіпотензія) у пацієнтів, які отримували ін'єкційні лікарські засоби золота (натрію ауротіомалат) одночасно з інгібітором АПФ, у тому числі еналаприлом.

Інгібітори мішені рапаміцину у ссавців (mTOR)

Супутній прийом інгібіторів АПФ із рацекадотрилом, mTOR (наприклад, із темсиролімусом, сиролімусом, еверолімусом) або вілдагліптином може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку (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.

Інгібітори неприлізину

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з інгібіторами неприлізину (наприклад сакубітрилом, рацекадотрилом) може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку.

Одночасне застосування еналаприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказане, оскільки супутнє інгібування неприлізину та АПФ може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку. Не слід застосовувати сакубітрил/валсартан протягом 36 годин після прийому останньої дози еналаприлу. Терапію еналаприлом не слід починати протягом 36 годин після останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Симпатоміметики

Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Алкоголь

Алкоголь потенціює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

Антидіабетичні лікарські засоби

Результати епідеміологічних досліджень вказують на те, що одночасне застосування інгібіторів АПФ та антидіабетичних лікарських засобів (інсуліни, пероральні гіпоглікемічні засоби) може призвести до зниження рівня глюкози у крові з ризиком розвитку гіпоглікемії. Такий ефект, імовірно, матиме місце протягом перших тижнів супутнього лікування та у пацієнтів з порушенням функції нирок (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітичні лікарські засоби та β-блокатори

Застосування еналаприлу з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітичними засобами та β-блокаторами є безпечним.

Гідрохлоротіазид

Недеполяризуючі м'язові релаксанти

Тіазиди можуть посилювати сприйнятливість до тубокурарину.

Алкоголь, барбітурати або опіоїдні аналгетики

Можуть потенціювати розвиток ортостатичної гіпотензії.

Антидіабетичні лікарські засоби (пероральні засоби та інсулін)

Може бути необхідним коригування дози антидіабетичного засобу (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Смоли коlestираміну та коlestиполу

Абсорбція гідрохлоротіазиду зменшується у присутності аніонно-обмінних смол. Разова доза засобу коlestирамінової або коlestиполової смоли зв'язується з гідрохлоротіазидом і знижує його абсорбцію зі шлунково-кишкового тракту на 85 % і 43 % відповідно.

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

Підвищений ризик виникнення тріпотіння-мерехтіння шлуночків.

Глікозиди наперстянки

Гіпокаліємія може активізувати або посилювати реакцію з боку серця на токсичні ефекти наперстянки (наприклад підвищення вентрикулярної збудливості).

Кортикостероїди, АКТГ

Посилюється електролітний дисбаланс, зокрема гіпокаліємія.

Калійуретичні діуретики (наприклад фуросемід), карбеноксолон або зловживання проносними засобами

Гідрохлоротіазид може збільшувати втрати калію та/або магнію.

Пресорні аміни (наприклад адреналін)

Ефект пресорних амінів може бути знижений (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Цитостатичні лікарські засоби (наприклад циклофосфамід, метотрексат)

Тіазиди можуть зменшувати виведення цитотоксичних лікарських засобів нирками та посилювати їхні мієлосупресивні ефекти.

Діти

Дослідження лікарських взаємодій проводили тільки з участю дорослих пацієнтів.

Особливості застосування.

Еналаприлу малеат – гідрохлоротіазид

Гіпотензія та порушення водно-електролітного балансу

Симптоматична гіпотензія рідко спостерігається у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. У пацієнтів із гіпертензією, які застосовують Еналозид® Форте, симптоматична гіпотензія з більшою вірогідністю виникне при зниженому об'єму циркулюючої крові, наприклад, внаслідок терапії діуретиками, дієти з обмеженим споживанням солі, діареї або блювання (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції»). У таких пацієнтів слід регулярно, через певні інтервали часу, визначати 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. Симптоматична гіпотензія спостерігалася у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю з порушеннями функції нирок і без них. Вона частіше трапляється у пацієнтів із більш серйозними ступенями серцевої недостатності, про що свідчить використання високих доз петльових діуретиків, гіпонатріємія або функціональні порушення функції нирок. Терапію таких пацієнтів слід розпочинати під медичним наглядом, за пацієнтами слід уважно спостерігати у разі корегування дози лікарського засобу Еналозид® Форте та/або діуретика. Подібний підхід можна застосовувати і до пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту. У разі гіпотензії слід покласти пацієнта в ліжку і, у разі необхідності, використовувати внутрішньовенне введення фізіологічного розчину. Минуща гіпотензія при призначенні лікарського засобу не є протипоказанням для подальшого його застосування, якщо після нормалізації об'єму циркулюючої крові артеріальний тиск підвищується, терапія може бути відновлена у звичайних дозах.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю, які мають нормальний або низький артеріальний тиск, Еналозид® Форте може спричиняти додаткове зниження системного артеріального тиску. Цей ефект є передбачуваним і, як правило, не є приводом для припинення лікування. Якщо гіпотензія стає симптоматичною, може бути необхідним зменшення дози та/або відміна діуретика та/або лікарського засобу Еналозид® Форте.

Порушення функції нирок

Повідомляли про ниркову недостатність під час терапії еналаприлом, переважно у пацієнтів із серйозною серцевою недостатністю або захворюваннями нирок, включаючи стеноз ниркових артерій. У разі швидкої діагностики та правильного лікування ниркова недостатність, пов'язана з терапією еналаприлом, зазвичай є оборотною.

Еналозид® Форте не слід призначати пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв та >30 мл/хв), поки титрування еналаприлу не досягне дози засобу в даній лікарській формі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Під час терапії еналаприлом у поєднанні з діуретиком у деяких пацієнтів з

артеріальною гіпертензією без будь-яких ознак захворювання нирок до початку лікування виникало підвищення вмісту сечовини і креатиніну в крові (див. розділ «Особливості застосування. Еналаприлу малеат: Порушення функції нирок; Гідрохлоротіазид: Порушення функції нирок»). У таких випадках лікування лікарським засобом Еналозид® Форте потрібно припинити. Така ситуація має вказувати на можливість існування стенозу ниркових артерій (див. розділ «Особливості застосування. Еналаприлу малеат: Реноваскулярна гіпертензія»).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Існують свідчення, що при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену у пацієнтів підвищується ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії і порушень функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). У зв'язку з цим подвійна блокада РААС шляхом одночасного застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинамічні властивості»).

Якщо подвійна блокада вважається абсолютно необхідною, її слід проводити під наглядом лікаря з ретельним регулярним моніторингом функції нирок, водно-електролітного балансу та артеріального тиску. Не слід одночасно застосовувати інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II у пацієнтів з діабетичною нефропатією.

Гіперкаліємія

При комбінованому застосуванні еналаприлу і діуретика в низьких дозах не можна виключити можливість розвитку гіперкаліємії (див. розділ «Особливості застосування. Еналаприлу малеат: Гіперкаліємія»).

Літій

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

Лактоза

До складу лікарського засобу Еналозид® Форте входить лактоза. Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Діти

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу дітям не встановлені.

Еналаприлу малеат

Аортальний стеноз/гіпертрофічна кардіоміопатія

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

Порушення функції нирок

Повідомляли про розвиток ниркової недостатності, пов'язаної з застосуванням еналаприлу, що спостерігалася переважно у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю або основним захворюванням нирок, включаючи стеноз ниркових артерій. При своєчасній діагностиці та відповідному лікуванні ниркова недостатність, пов'язана з застосуванням еналаприлу, як правило, оборотна (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування. Еналаприлу малеат: Гідрохлоротіазид, Порушення функції нирок; Гідрохлоротіазид: Порушення функції нирок»).

Реноваскулярна гіпертензія

Існує підвищений ризик виникнення гіпотензії та ниркової недостатності, якщо пацієнти з двостороннім стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки отримують інгібітори АПФ. Ослаблення функції нирок може виникати навіть при легких змінах рівня креатиніну сироватки крові. Для таких пацієнтів лікування слід починати з низьких доз і під пильним наглядом лікаря, з обережністю збільшувати дозу і контролювати функцію нирок.

Пацієнти на гемодіалізі

Застосування еналаприлу протипоказано пацієнтам, яким необхідне проведення діалізу при нирковій недостатності. Анафілактоїдні реакції спостерігалися у пацієнтів, які перебували на діалізі з використанням мембран з високою пропускнуою здатністю (наприклад AN 69®) і отримували одночасно інгібітори АПФ. Для таких пацієнтів необхідно використовувати діалізні мембрани іншого типу або гіпотензивні засоби інших класів.

Трансплантація нирки

Немає досвіду щодо застосування лікарського засобу пацієнтам, які нещодавно перенесли операцію з трансплантації нирки. Тому цим пацієнтам не рекомендовано лікування еналаприлом.

Печінкова недостатність

Рідко застосування інгібіторів АПФ супроводжувалося синдромом, який починається з холестатичної жовтяниці або гепатиту та прогресує до фульмінантного некротичного гепатиту, іноді з летальним наслідком. Механізм цього синдрому невідомий. Пацієнтам, які приймають інгібітори АПФ і у яких виникла жовтяниця або значне збільшення рівнів ферментів печінки, слід відмінити інгібітор АПФ та встановити відповідний медичний нагляд (див. розділ «Особливості застосування. Гідрохлоротіазид: Порушення функції печінки»).

Нейтропенія/агранулоцитоз

Повідомляли про нейтропенію/агранулоцитоз, тромбоцитопенію та анемію у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ. У пацієнтів з нормальною функцією нирок та при відсутності інших ускладнюючих факторів нейтропенія виникає рідко. Еналаприл слід призначати дуже обережно пацієнтам із колагенозом судин, які проходять імуносупресивну терапію, лікування алопуринолом або прокаїнамідом, або при комбінації цих ускладнюючих факторів, особливо якщо вже існує порушення функції нирок. У деяких таких пацієнтів розвивалися серйозні інфекції, які у деяких випадках не відповідали на інтенсивну терапію антибіотиками. При призначенні еналаприлу таким пацієнтам рекомендується періодичний моніторинг кількості лейкоцитів, і пацієнти повинні повідомляти про будь-який прояв інфекції.

Калій сироватки крові.

Інгібітори АПФ можуть викликати гіперкаліємію, оскільки вони пригнічують вивільнення альдостерону. Ефект, як правило, незначний у пацієнтів із нормальною функцією нирок. До факторів розвитку гіперкаліємії належать ниркова недостатність, зниження функції нирок, вік > 70 років, цукровий діабет, інтеркурентні стани, зокрема зневоднення, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз і супутнє застосування калійзберігаючих діуретиків (таких як спіронолактон, еплеренон, тріамтерен або амілорид), харчових добавок або сольових замінників, що містять калій (наприклад засоби, до складу яких входить триметоприм) або інші засоби, які можуть підвищити рівень калію в сироватці крові (наприклад гепарин). Застосування добавок калію, калійзберігаючих діуретиків, триметоприму або котримоксазолу, також відомого як триметоприм/сульфаметоксазол, або замінників солі, які містять калій, або інших засобів, які можуть підвищити рівень калію в сироватці крові, зокрема пацієнтами з порушеннями функції нирок, може призводити до значного підвищення рівня калію в сироватці крові. Гіперкаліємія може стати причиною серйозної і навіть летальної аритмії. Якщо одночасне призначення еналаприлу і будь-якого з вищезгаданих засобів є необхідним, ці лікарські засоби слід застосовувати з обережністю і часто контролювати рівень калію в сироватці крові (див. розділи «Особливості застосування. Еналаприлу малеат: Гідрохлоротіазид, Гіперкаліємія; Гідрохлоротіазид: Метаболічні та ендокринні розлади», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гіпоглікемія

Пацієнтам з цукровим діабетом, які приймають пероральні антидіабетичні засоби або інсулін та починають приймати інгібітор АПФ, слід рекомендувати ретельно перевіряти рівень цукру в крові, особливо протягом першого місяця комбінованої терапії (див. розділи «Особливості застосування. Гідрохлоротіазид: Метаболічні та ендокринні розлади», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк

При лікуванні інгібіторами АПФ, включаючи еналаприлу малеат, спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані. Ці реакції можуть виникати у будь-який час протягом лікування. У таких випадках необхідно негайно припинити лікування лікарським засобом Еналозид® Форте і встановити ретельний нагляд за станом пацієнта з метою повного усунення симптомів до виписки пацієнта. Навіть у випадках, коли спостерігається лише набряк

язика без респіраторного дистресу, необхідний тривалий нагляд за станом пацієнта, оскільки лікування антигістамінними засобами і кортикостероїдами може бути недостатнім.

Дуже рідко повідомляли про летальні випадки внаслідок ангіоневротичного набряку, який супроводжувався набряком гортані або язика. У пацієнтів з набряком язика, голосової щілини або гортані можливе виникнення обструкції дихальних шляхів, особливо у пацієнтів із хірургічним лікуванням дихальних шляхів в анамнезі. У випадках набряку язика, голосової щілини або гортані, який може призвести до обструкції дихальних шляхів, слід негайно ввести підшкірно розчин адреналіну 1:1000 (0,3 мл – 0,5 мл) та/або здійснити інші заходи зі звільнення дихальних шляхів.

У пацієнтів негроїдної раси, які приймали АПФ, частіше виникав ангіоневротичний набряк порівняно з пацієнтами європеїдної раси. Проте в цілому вважається, що у представників негроїдної раси підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку.

Пацієнти, у яких раніше виникав ангіоневротичний набряк, не пов'язаний з прийомом інгібіторів АПФ, можуть бути більшою мірою схильні до виникнення ангіоневротичного набряку під час терапії інгібіторами АПФ (див. також розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрілом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Лікування сакубітрілом/валсартаном можна починати лише через 36 годин після прийому останньої дози еналаприлу. Лікування еналаприлом можна починати лише через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрілу/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® Форте, необхідно провести ретельну оцінку співвідношення користь/ризик.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та інгібіторів несприлізину може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Анафілактоїдні реакції під час проведення десенсибілізації отрутою перетинчастокрилих

Зрідка у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, розвивалися анафілактоїдні реакції, що загрожували життю, під час проведення десенсибілізації отрутою перетинчастокрилих. Подібних реакцій можна уникнути, якщо до початку проведення

десенсибілізації тимчасово припинити прийом інгібітору АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час проведення аферезу ЛПНЩ

У пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ під час проведення аферезу ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) з декстрану сульфатом, рідко виникали анафілактоїдні реакції, що загрожували життю. Подібних реакцій можна уникнути, тимчасово припинивши застосування інгібітору АПФ перед проведенням кожного сеансу аферезу.

Кашель

Спостерігалися випадки кашлю під час терапії інгібіторами АПФ. Зазвичай кашель носить непродуктивний, постійний характер і припиняється після відміни лікарського засобу. Кашель, що виникає внаслідок застосування інгібіторів АПФ, слід враховувати при диференційному діагнозі кашлю.

Хірургічні втручання/анестезія

Під час великих хірургічних втручань або під час анестезії із застосуванням засобів, які спричиняють гіпотензію, еналаприл блокує утворення ангіотензину II вторинно до компенсаторного вивільнення реніну. Гіпотензію, яка пояснюється подібним механізмом, можна коригувати збільшенням об'єму рідини (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вагітність

Не слід розпочинати прийом інгібіторів АПФ у період вагітності. Якщо продовження терапії інгібіторами АПФ не вважається важливим, пацієнок, які планують вагітність, слід перевести на альтернативні антигіпертензивні засоби, які мають затверджений профіль безпеки для застосування у період вагітності. Якщо вагітність встановлена, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити та, якщо це необхідно, слід розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Етнічні відмінності

Як і при застосуванні інших інгібіторів АПФ, еналаприл є менш ефективним щодо зниження артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси порівняно з пацієнтами інших рас. Можливо, це пояснюється більш високим показником превалювання низькоактивної ренінової системи серед пацієнтів негроїдної раси, хворих на гіпертензію.

Гідрохлоротіазид

Порушення функції нирок

Тіазиди можуть виявитися недостатньо ефективними діуретиками для пацієнтів з порушенням функції нирок і неефективні при рівні кліренсу креатиніну 30 мл/хв і нижче (тобто при помірній або тяжкій нирковій недостатності) (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування. Еналаприлу

малеат – Гідрохлоротіазид: Порушення функції нирок»).

Еналозид® Форте не слід призначати пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 80 мл/хв), поки титрування окремих компонентів не досягне дози лікарського засобу в комбінованій таблетці.

Захворювання печінки

Пацієнтам із порушенням або прогресуючим порушенням функції печінки тіазиди слід призначати з обережністю, оскільки навіть при незначних порушеннях водно-електролітного балансу може виникнути печінкова кома (див. розділ «Особливості застосування. Еналаприлу малеат: Печінкова недостатність»).

Метаболічні та ендокринні розлади

Терапія тіазидами може знижувати толерантність до глюкози. У деяких випадках може бути потрібна корекція доз антидіабетичних засобів, включаючи інсулін (див. розділ «Особливості застосування. Еналаприлу малеат: Пацієнти з діабетом»).

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

Підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів може асоціюватися з терапією тіазидними діуретиками; проте при застосуванні гідрохлоротіазиду в дозі 12,5 мг, що міститься в лікарському засобі Еналозид® Форте, повідомляли про мінімальні ефекти або їх відсутність. Крім того, у клінічних дослідженнях гідрохлоротіазиду в дозі 6 мг не спостерігалось клінічно значущого впливу на показники глюкози, холестерину, тригліцеридів, натрію, магнію або калію.

Тіазиди можуть зменшити екскрецію кальцію з сечею та спричинити переривчасте і незначне підвищення рівня кальцію в сироватці крові у разі відсутності відомих порушень метаболізму кальцію. Значна гіперкальціємія може бути свідченням латентного гіперпаратиреозу. Перед перевіркою функції паращитовидних залоз прийом тіазидів слід припинити.

Терапія тіазидами може спричинити гіперурикемію та/або загострення подагри у деяких пацієнтів. Цей вплив на гіперурикемію є дозозалежним. Крім того, еналаприл може підвищувати рівень сечової кислоти у сечі та таким чином може послабити гіперурикемічний ефект гідрохлоротіазиду. У пацієнтів, які отримують діуретичну терапію, слід регулярно вимірювати рівні електролітів у сироватці крові через відповідні інтервали часу. Тіазиди (включаючи гідрохлоротіазид) можуть спричинити порушення водно-електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпонатріємія і гіпохлоремічний алкалоз). Небезпечними ознаками порушення водно-електролітного балансу є ксеростомія, спрага, слабкість, летаргічний сон, сонливість, підвищена втомлюваність, біль у м'язах або судоми, м'язова слабкість, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія, порушення з боку шлунково-кишкового тракту, такі як нудота та блювання.

Хоча під час 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 адренокортикотропним гормоном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У спекотну погоду у пацієнтів, схильних до набряків, може виникнути гіпонатріємія. Дефіцит хлоридів зазвичай помірний та не потребує лікування.

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

Немеланомний рак шкіри

Під час епідеміологічних досліджень спостерігався підвищений ризик немеланомного раку шкіри (базальноклітинна карцинома [БКК] і плоскоклітинна карцинома [ПКК]) внаслідок збільшення кумулятивної дози гідрохлоротіазиду. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлоротіазиду може сприяти розвитку немеланомного раку шкіри.

Пацієнти, які приймають гідрохлоротіазид, повинні бути проінформовані про ризик розвитку немеланомного раку шкіри. Таким пацієнтам слід рекомендувати вживати профілактичних заходів для зниження впливу сонячного та штучного ультрафіолетового випромінювання. Пацієнти повинні регулярно перевіряти свою шкіру щодо виникнення нових уражень і негайно повідомляти лікаря про підозрілі ураження шкіри. Застосування гідрохлоротіазиду може також потребувати перегляду для пацієнтів, які раніше перенесли немеланомний рак шкіри (див. розділ «Побічні реакції»).

Антидопінговий тест

Гідрохлоротіазид, що міститься в даному лікарському засобі, може спричинити позитивний аналітичний результат при проведенні антидопінгового тесту.

Гіперчутливість

Під час прийому тіазидів реакції підвищеної чутливості можуть виникати у пацієнтів з алергією або бронхіальною астмою в анамнезі, або без таких. Повідомляли про випадки загострення або реактивації системного червоного вовчака під час застосування тіазидів.

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 очі 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 застосовувати оперативні медикаментозні або хірургічні методи лікування. Факторами ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Гостра респіраторна токсичність

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Лікарський засіб не повинен застосовуватися вагітними або жінками, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

Годування груддю

Еналаприл і тiazидні діуретики проникають у грудне молоко. Застосування лікарського засобу Еналозид® Форте у період годування груддю не рекомендовано.

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

Під час керування автотранспортом або іншими механізмами слід враховувати, що іноді може виникнути запаморочення або втома (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Артеріальна гіпертензія

Звичайна доза – ½ таблетки, при необхідності можна підвищити до 1 таблетки 1 раз на добу. Максимальна доза становить 2 таблетки на добу.

Попереднє лікування діуретиками

Симптоматична артеріальна гіпотензія може виникати на початку лікування лікарським засобом Еналозид® Форте; частіше артеріальна гіпотензія спостерігається у пацієнтів із порушенням водного та/або сольового балансу внаслідок попереднього застосування діуретиків. Терапію діуретиками слід припинити за 2-3 дні до початку застосування лікарського засобу Еналозид® Форте (див. розділ «Особливості застосування»).

Дозування при порушенні функції нирок

Оскільки початкова доза еналаприлу при легкому порушенні функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв та > 30 мл/хв) становить 5-10 мг, Еналозид® Форте; не слід призначати як початкову терапію (див. розділ «Особливості застосування»). Таким пацієнтам Еналозид® Форте; можна застосовувати тільки після визначення титруванням дози кожного з компонентів.

Застосування лікарського засобу Еналозид® Форте протипоказане пацієнтам з кліренсом креатиніну ≤ 30 мл/хв.

Спосіб застосування

Пероральне застосування.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені.

Передозування.

Конкретна інформація щодо лікування передозування лікарським засобом Еналозид® Форте відсутня. Лікування симптоматичне і підтримуюче. Застосування лікарського засобу слід припинити і ретельно обстежити пацієнта. Запропоновані заходи включають провокування блювання, прийом активованого вугілля і застосування проносних засобів, якщо лікарський засіб 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 шести годин після прийому таблеток і супроводжується блокадою ренін-ангіотензинової системи та ступором. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть включати циркуляторний шок, порушення електролітного балансу, ниркову недостатність, гіпервентиляцію, тахікардію, прискорене серцебиття, брадикардію, запаморочення, тривожність та кашель. Повідомляли, що після прийому еналаприлу малеату у дозах 300 мг і 440 мг рівні еналаприлату у сироватці крові були відповідно у 100 і 200 разів вищими за рівні при застосуванні терапевтичних доз лікарського засобу.

Рекомендованим лікуванням при передозуванні є внутрішньовенне введення

фізіологічного розчину. Якщо виникає артеріальна гіпотензія, пацієнту слід надати горизонтального положення, поклавши його на спину та припіднявши нижні кінцівки (shock position). Якщо це можливо, слід розглянути питання про інфузійне введення ангіотензину II та/або внутрішньовенне введення катехоламінів. Якщо лікарський засіб був прийнятий нещодавно, слід проводити заходи, спрямовані на виведення еналаприлу малеату з організму (наприклад провокування блювання, промивання шлунка, застосування абсорбентів та натрію сульфату). Еналаприл може бути видалений із системного кровообігу за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»). При брадикардії, резистентній до проведеної терапії, показане застосування кардіостимулятора. Слід постійно контролювати основні показники життєдіяльності організму, рівні електролітів та креатиніну в сироватці крові.

Гідрохлоротіазид

Найчастішими ознаками та симптомами є прояви порушення електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія) і дегідратація внаслідок надмірного діурезу. При одночасному прийомі засобів наперстянки гіпокаліємія може посилювати перебіг аритмій.

Побічні реакції.

Еналозид® Форте зазвичай добре переноситься. У клінічних дослідженнях побічні реакції були легкими, мали мінущий характер і в більшості випадків не вимагали припинення терапії.

Найпоширенішими побічними реакціями, виявленими під час клінічних досліджень лікарського засобу Еналозид® Форте, були головний біль та кашель.

Про наступні побічні реакції повідомляли при застосуванні лікарського засобу Еналозид® Форте, монотерапії еналаприлом або гідрохлоротіазидом у ході клінічних досліджень або під час постмаркетингового застосування. Усі побічні реакції викладені відповідно до класу систем органів та частоти виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); невідомо (неможливо розрахувати за наявними даними).

Інфекції та інвазії.

Нечасто: сіалоденіт.

Доброякісні, злоякісні і неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи).

Невідомо: немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома).

З боку крові та лімфатичної системи.

Нечасто: анемія (включаючи апластичну та гемолітичну анемію).

Рідко: нейтропенія, зниження рівня гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення функції кісткового мозку, лейкопенія, панцитопенія,

лімфаденопатія, аутоімунні захворювання.

Розлади імунної системи.

Часто: анафілактична реакція.

Порушення функції ендокринної системи.

Невідомо: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

Метаболічні порушення.

Часто: гіпокаліємія, підвищення рівня холестерину, підвищення рівня тригліцеридів, гіперурикемія.

Нечасто: гіпоглікемія (див. розділ «Особливості застосування»), гіпомагніємія, подагра^{**}, електролітний дисбаланс (включаючи гіпонатріємію).

Рідко: підвищення рівня глюкози крові.

Дуже рідко: гіперкальціємія (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи та психічні порушення.

Часто: головний біль, депресія, синкопе, зміна смакових відчуттів.

Нечасто: сплутаність свідомості, сонливість, безсоння, нервозність, парестезія, вертиго, послаблення лібідо^{**}, неспокій.

Рідко: патологічні сни, порушення сну, парез (внаслідок гіпокаліємії).

З боку органів зору.

Дуже часто: втрата гостроти зору.

Нечасто: тимчасово розмитий зір, ксантопсія.

Невідомо: хоріоїдний випіт, гостра короткозорість, гостра закритокутова глаукома.

Порушення функції слуху і рівноваги.

Нечасто: шум у вухах.

З боку серцево-судинної системи.

Дуже часто: запаморочення.

Часто: гіпотензія, ортостатична гіпотензія, порушення ритму, стенокардія, тахікардія.

Нечасто: припливи, серцебиття, некротизуючий ангіїт (васкуліт), інфаркт міокарда або інсульт*, можливо, внаслідок надмірної гіпотензії у пацієнтів групи високого ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко: синдром Рейно.

З боку органів дихання, грудної клітки та органів середостіння.

Дуже часто: кашель.

Часто: задишка.

Нечасто: ринорея, біль у горлі та охриплість голосу, бронхоспазм/астма.

Рідко: легеневі інфільтрати, респіраторний дистрес (включаючи пневмоніт і набряк легенів), риніт, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.

Дуже рідко: **гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»).**

З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: нудота.

Часто: діарея, біль у животі.

Нечасто: ілеус, панкреатит, блювання, диспепсія, запор, анорексія, подразнення шлунка, сухість у роті, пептичні виразки, метеоризм^{**}.

Рідко: стоматит/афтозні виразки, глосит.

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк кишечника.

З боку гепатобіліарної системи.

Рідко: печінкова недостатність, некроз печінки (може бути летальним), гепатит (гепатоцелюлярний або холестатичний), жовтяниця, холецистит (зокрема у пацієнтів з уже існуючою жовчокам'яною хворобою).

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Часто: висип (екзантема), гіперчутливість/ангіоневротичний набряк: повідомляли про ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані.

Нечасто: діафоре́з, свербіж, кропив'янка, алопеція, світлочутливість.

Рідко: мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, ексфоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, пурпура, шкірний червоний вовчак, еритродермія, пемфігоїд.

Невідомо: повідомляли про комплекс симптомів, який міг включати деякі або всі з наступних симптомів: гарячку, серозит, васкуліт, міалгію/міозит, артралгію/артрит, позитивний результат аналізу на антинуклеарний фактор, підвищену ШОЕ, еозинофілію та лейкоцитоз. Можуть виникати висип, фоточутливість або інші дерматологічні прояви.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини.

Часто: м'язові судоми[†].

Нечасто: м'язові спазми, артралгія^{**}.

З боку нирок та сечовидільної системи.

Нечасто: порушення функції нирок, ниркова недостатність, протеїнурія, глікозурія.

Рідко: олігурія, інтерстиціальний нефрит.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз.

Нечасто: імпотенція.

Рідко: гінекомастія.

Загальні порушення та реакції у місці введення.

Дуже часто: астенія.

Часто: біль у грудях, втома.

Нечасто: нездужання, лихоманка.

Лабораторні дослідження.

Часто: гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові.

Нечасто: підвищення рівня азоту сечовини крові, гіпонатріємія.

Рідко: підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня білірубіну в сироватці крові.

* Показник частоти був порівнянним з таким у групах плацебо і активного контролю в клінічних дослідженнях.

** Спостерігалися тільки при застосуванні гідрохлоротіазиду в дозах 12,5 мг і 25 мг.

† Частота реакції «м'язові судоми» визначена як «часто» для гідрохлоротіазиду в дозах 12,5 мг і 25 мг, хоча частота цієї реакції для гідрохлоротіазиду в дозі 6 мг визначена як «нечасто».

Немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома).

На підставі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігався кумулятивний дозозалежний зв'язок між застосуванням гідрохлоротіазиду та розвитком немеланомного раку шкіри (БКК і ПКК) (див. також розділ «Особливості застосування»).

Найбільше дослідження включало 71553 випадки БКК серед 1430883 осіб контрольної популяції та 8629 випадків ПКК серед 172462 осіб контрольної популяції. Високі

кумулятивні дози гідрохлоротіазиду (≥ 50000 мг) були пов'язані зі скоригованим відношенням ризиків (ВР) 1,29 (95 % ДІ: 1,23 – 1,35) для БКК та 3,98 (95 % ДІ: 3,68 – 4,31) для ПКК. Співвідношення кумулятивна доза/реакція спостерігалось як для БКК, так і для ПКК. В іншому дослідженні оцінювали зв'язок між раком губи (ПКК) і експозицією гідрохлоротіазиду: 633 випадки раку губи були серед 63067 осіб контрольної популяції. Співвідношення кумулятивна доза/реакція було продемонстровано зі скоригованим ВР 2,1 (95 % ДІ: 1,7 – 2,6) для разового застосування, яке збільшувалося до ВР 3,9 (95 % ДІ: 3,0 – 4,9) для більшого застосування (≥ 25000 мг) і ВР 7,7 (95 % ДІ: 5,7 – 10,5) для найвищої кумулятивної дози (≥ 100000 мг).

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 їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутність 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 в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 2 або 3 блістери, вкладені у пачку.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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