

Состав

действующие вещества: эналаприла малеат; индапамид;

1 таблетка большого размера содержит эналаприла малеата 10 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, магния карбонат, желатин, кросповидон, магния стеарат;

1 таблетка, покрытая оболочкой, меньшего размера содержит индапамида 2,5 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, повидон К 30, кросповидон, магния стеарат, натрия лаурилсульфат, тальк оболочка: гипромеллоза, макрогол 6000, тальк, титана диоксид (Е 171).

Лекарственная форма

Таблетки. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

эналаприла малеат: круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета с насечкой с одной стороны;

индапамид: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Комбинированные препараты ингибиторов АПФ (АПФ). Эналаприл и диуретики.

Код АТХ С09В А02.

Фармакодинамика

Энзикс® Дуо содержит два отдельные лекарственных средства в одной упаковке: ингибитор АПФ (АПФ) *эналаприл* и диуретическое средство *индапамид*.

Эналаприл.

Эналаприл-малеат представляет собой эналаприлову соль малеиновой кислоты, производную соединения двух аминокислот - L-аланина и L-пролина.

Ангиотензин-І-превращающего фермента (АПФ) представляет собой пептидил-

пептидазы, которая выступает катализатором преобразования ангиотензина II в вещество, повышает артериальное давление - ангиотензин-II. После всасывания эналаприл подвергается гидролизу с образованием эналаприлата, который служит ингибитором АПФ. Замедление АПФ приводит в результате к уменьшению концентрации ангиотензина-II в плазме, что ведет, в свою очередь, к снижению активности ренина в плазме (за счет устранения отрицательной обратной связи с выделением ренина) и к уменьшению секреции альдостерона.

АПФ идентичен киназы-II. Таким образом, эналаприл также может блокировать снижение концентрации брадикинина, сильного пептидной вазодепрессора. Несмотря на это, роль, которую это обстоятельство может играть в терапевтическом действии эналаприла, остается открытой для изучения.

Поскольку механизмом, которым эналаприл снижает артериальное давление крови, считается первичная угнетение ренин-ангиотензин-альдостерон, то эналаприл оказывается антигипертензивным препаратом даже в случае лечения больных артериальной гипертензией при низком уровне ренина.

Назначение эналаприла пациентам с артериальной гипертензией приводит в результате к снижению обоих показателей - артериального давления и в лежачем, и в стоячем положении, причем без повышения частоты сердечных сокращений.

Симптоматическая поступательное или ортостатическая гипотензия случается нечасто. У некоторых пациентов развитие оптимального снижения АД может потребовать нескольких недель терапии. Резкое и внезапное прекращение применения эналаприла не было связано с быстрым повышением давления крови.

Эффективное ингибиторное влияние на активность АПФ в обычном случае наступает через 2-4 часа после приема назначения индивидуальной дозы эналаприла. Проявление антигипертензивной активности обычно можно заметить через 1 час, а максимальное снижение АД достигается через 4-6 ч после приема препарата. Продолжительность этого эффекта зависит от дозы. Несмотря на это, если исходить из условий передозировки препарата, то его антигипертензивное и гемодинамическое действие продолжается, как было обнаружено, в среднем не менее 24 часов.

В экспериментальных исследованиях гемодинамических эффектов с участием пациентов со значительным повышением артериального давления снижение АД сопровождалось снижением сопротивления в периферических артериях, увеличением сердечного кровотока при незначительных изменениях или даже при отсутствии каких-либо изменений частоты сердечных сокращений. После

приема эналаприла наблюдалось усиление тока крови через почки скорость клубочковой фильтрации оставалась при этом неизменной. Здесь не проявлялось никаких признаков содержания натрия или воды. Несмотря на это, у пациентов, до начала лечения характеризовались низкими скоростями клубочковой фильтрации, эти показатели скорости обычно росли.

В процессе краткосрочных клинических исследований пациентов с диабетом и без него, а также с заболеваниями почек после приема эналаприла можно было наблюдать уменьшение количества протеинов в моче и выделения иммуноглобулина IgG с мочой.

Если эналаприл принимать одновременно с мочегонными препаратами типа тиазидов, то его влияние на снижение давления крови оказывается менее аддитивным. Эналаприл может снижать или даже предотвращать развитие гипокалиемии, обусловленной применением тиазидов.

Есть лишь ограниченный опыт применения этого препарата в случаях педиатрических пациентов с артериальной гипертензией, то есть в возрасте более 6 лет.

Индапамид.

Индапамид представляет собой Нетиазидные сульфамид с индольных кольцом, который принадлежит к семейству диуретиков препаратов. При суточной дозе 2,5 мг индапамид проявляет длительную гипотензивное активность у человека. Экспериментальные исследования зависимости от дозы показали, что при дозе 2,5 мг в сутки антигипертензивный эффект проявляется максимальным, а мочегонное действие остается в доклинических пределах.

При этом антигипертензивной дозе 2,5 мг в день индапамид ослабляет повышенную реакцию сосудов на норадреналин у пациентов с повышенным артериальным давлением и уменьшает общее периферическое сопротивление и артериолярную сопротивление.

Причастность экстраренального, то есть внепочечного механизма действия до антигипертензивного эффекта продемонстрирована поддержанием его антигипертензивной эффективности в гипертензивных пациентов с функциональной отсутствием почек.

Сосудистый механизм действия индапамида включает в себя следующее:

- снижение сократительной способности гладких мышц сосудов вследствие модификации ионного обмена через мембраны, в основном кальция

- расширение сосудов вследствие стимуляции синтеза простагландинов PGE₂ и вазодилататора и антиагреганта тромбоцитов простаглицлина PGI₂;
- усиление действия вазодилататора брадикинина.

Было также показано, что в результате краткосрочной, среднесрочной и долгосрочной действия в случае гипертензивных пациентов индапамид:

- уменьшает гипертрофию левого желудочка сердца;
- очевидно, не изменяет метаболизм липидов: триглицеридов, LDL-холестерина и HDL-холестерина;
- явно не приводит к изменению метаболизма глюкозы, даже у пациентов-диабетиков с гипертензией. Нормализация артериального давления и заметное снижение микроальбуминурии (микро- количества белка в моче) наблюдались после удлиненного применения индапамида у лиц с артериальной гипертензией и диабетом.

Наконец, одновременное назначение индапамида вместе с другими антигипертензивными лекарственными препаратами (бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензин-I-превращающего фермента) ведет в результате к улучшенному контролю гипертензии с повышенным процентным отношением респондентов по сравнению с тем, что наблюдается в случае терапии только одним препаратом.

Фармакокинетика

Эналаприл.

Абсорбция.

После приема эналаприл быстро всасывается, пиковые величины концентрации эналаприла в сыворотке крови появляются в течение 1 часа. Опираясь на результаты выявления препарата в моче, можно сказать, что степень всасывания эналаприла после приема таблетки эналаприла составляет примерно 60%. Пероральный прием препарата эналаприл не испытывает влияния от присутствия пищи в желудочно-кишечном тракте. После всасывания пероральная доза эналаприла быстро и экстенсивно гидролизует с образованием эналаприлата, мощного ингибитора ангиотензин-I-превращающего фермента. Максимальная концентрация эналаприлата в сыворотке крови достигается через 4 часа после приема внутрь - таблетки эналаприла. Эффективная продолжительность периода полувыведения препарата с учетом аккумуляции эналаприлата после приема многократных доз таблеток эналаприла составляет 11 часов. У лиц с нормальной функцией почек равновесные концентрации эналаприлата в сыворотке крови были достигнуты через 4 дня лечения.

Распределение.

Во всем диапазоне концентраций, которые характеризуются как терапевтически важные, связывание эналаприлата белками плазмы человека не должна превышать показатель 60%.

Биологическая трансформация.

За исключением конверсии с образованием эналаприлата, не наблюдалось никаких заметных признаков метаболизма эналаприла.

Выведение из организма.

Вывод эналаприлата из организма происходит сначала ренальным путем. Главными составными частями в моче выявлялись эналаприлат, который составлял примерно 40% дозы, и неперетворений эналаприл (примерно 20%).

Почечная недостаточность.

Выделение эналаприла и эналаприлата повышен у пациентов с почечной недостаточностью. В случае пациентов со слабым или средней степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина 40-60 мл / мин) равновесная концентрация эналаприлата (по площади под кривой) была примерно в 2 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек после приема 5 мг 1 раз в сутки. В случае серьезных нарушений функции почек (клиренс креатинина превышает 30 мл / мин) площадь под кривой увеличивалась примерно в 8 раз. Эффективная продолжительность периода полувыведения эналаприлата после приема многократных доз таблеток продлевалось на этом уровне почечной недостаточности, а время достижения равновесной концентрации затягивался. Эналаприлат может удаляться из организма с помощью общего гемодиализа системы кровообращения. Клиренс диализа составляет 62 мл / мин.

Дети и взрослые.

Фармакокинетические исследования влияния многократной дозы были проведены с участием 40 педиатрических пациентов мужского и женского пола с гипертензией в возрасте от 2 месяцев до ≤ 16 лет. Исследования касались определения соответствующих характеристик после ежедневного приема эналаприла малеата в дозах от 0,07 до 0,14 мг / кг массы тела. В этом случае не наблюдалось никаких значимых различий между фармакокинетическими показателями у детей и соответствующими существующими на эту дату характеристиками для взрослых. Полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение площади под кривой (AUC) (приведенной к нормальной показателя величины дозы на 1 кг массы тела в сутки) нарастает с возрастом; несмотря на

это, рост площади AUC не наблюдалось в тех случаях, когда данные приводились к единице площади тела. В случае равновесных концентраций средний показатель эффективного периода полувыведения аккумуляции эналаприлата составлял 14 часов.

Индапамид.

Абсорбция.

Индапамид быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-2 часа после применения. Стадия стабильной концентрации наступает через 7 суток регулярного приема.

Распределение.

Связывание с белками плазмы - более 79%.

Период полувыведения составляет от 14 до 24 часов (в среднем 18 часов).

Выведение.

Препарат метаболизируется в печени и выводится в виде неактивных метаболитов, преимущественно почками (70% дозы) и с калом (22%).

Пациенты с повышенным риском.

Фармакокинетические параметры не изменяются у пациентов с почечной недостаточностью. При наличии печеночной недостаточности применение тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может вызвать печеночную энцефалопатию.

Показания

Артериальная гипертензия.

Противопоказания

Эналаприл.

Повышенная чувствительность к эналаприлу, к любому вспомогательному веществу или к любому другому ингибитору АПФ.

Наличие в анамнезе ангионевротического отека, связанного с применением ингибиторов АПФ.

Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.

Не следует применять Энзикс® Дуо с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (СКФ <60 мл / мин / 1,73 м²).

Беременные женщины или женщины, планирующие забеременеть (см. «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Индапамид.

Повышенная чувствительность к индапамиду, других сульфаниламидам или к любым вспомогательным веществам; тяжелая почечная недостаточность; печеночная энцефалопатия или тяжелое нарушение функции печени; гипокалиемия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Эналаприл.

Гипотензивная терапия

Сопутствующий прием этих препаратов может усилить гипотензивный эффект эналаприла. Сопутствующий прием с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами может дополнительно уменьшить артериальное давление.

Калийсберегающие диуретики или добавки с калием

Ингибиторы АПФ усиливают вызванную диуретиками потерю калия. Применение калийсберегающих диуретиков (например спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорид), а также применение пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий, может привести к существенному повышению уровня калия в сыворотке крови. Если приведенные выше средства показаны в связи с гипокалиемией, их следует применять с осторожностью, регулярно определяя уровень калия в сыворотке крови (см. Раздел «Особенности применения»).

Диуретики (тиазидные или петлевые диуретики)

Предварительное лечение диуретиками в высоких дозах может привести к снижению объема циркулирующей крови и повышению риска артериальной гипотензии в начале терапии эналаприлом (см. Раздел «Особенности применения»). Гипотензивные эффекты можно уменьшить путем прекращения

приема диуретика, увеличение объема потребления соли или если начать терапию с низкой дозы эналаприла.

Противодиабетични препарати

Эпидемиологические исследования показали, что совместное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулина, пероральных противодиабетических средств) может вызвать снижение уровня глюкозы в крови с риском развития гипогликемии. Этот феномен наиболее вероятный течение первых недель совместного приема и у пациентов с почечной недостаточностью (см. Разделы «Особенности применения», «Побочные реакции»).

Литий сыворотки крови

При одновременном применении ингибиторов АПФ и лития сообщали о обратные повышение уровня лития в сыворотке крови и токсичность. Одновременное применение ингибиторов АПФ и тиазидных диуретиков может дополнительно увеличить уровни лития в сыворотке крови и повысить риск интоксикации литием. Не рекомендуется прием эналаприла с литием, но если такая комбинация необходима для пациента, следует осуществлять тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови (см. Раздел «Особенности применения»).

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/анестетики/снотворные

Сопутствующий прием определенных анестетиков, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может привести к дополнительному снижению артериального давления (см. Раздел «Особенности применения»).

Нестероидные противовоспалительные средства, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2 (ЦОГ-2 ингибиторы), могут снижать эффект диуретиков и других антигипертензивных препаратов. Поэтому гипотензивный эффект антагонистов рецепторов ангиотензина II или ингибиторов АПФ может быть ослаблен НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Одновременный прием НПВП, включая ЦОГ-2 ингибиторы, и антагонистов рецепторов ангиотензина II или ингибиторов АПФ вызывает аддитивный эффект на повышение калия сыворотки крови и может привести к нарушению функции почек. Обычно эти явления обратимы.

Изредка возможна острая почечная недостаточность, особенно у некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, у пациентов пожилого возраста или пациентов с пониженным объемом циркулирующей крови, включая тех, кто принимает диуретики). Поэтому такую комбинацию следует вводить с осторожностью пациентам с нарушениями функции почек. Пациенты должны потреблять достаточное количество жидкости и находиться под тщательным контролем функции почек в начале сопутствующей терапии и периодически в течение такого лечения.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-(RAAS)

Двойная блокада (например, при добавлении ингибитора АПФ к антагониста рецептора ангиотензина II) должна ограничиваться только частными случаями с тщательным контролем АД, функции почек и уровня электролитов. Во время нескольких исследований сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим поражением сосудов, сердечной недостаточностью или диабетом с конечным поражением органов двойная блокада ренин-ангиотензин-связана с высокой частотой артериальной гипотензии, обморочных состояний, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (в том числе острой почечной недостаточностью) по сравнению с таковой при применении одного препарата, влияющего на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Не следует применять Энзиск® Duo с алискиреном пациентам с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) (см. Разделы «Противопоказания» или «Особенности применения»).

Препараты золота

Изредка сообщалось о нитритоидни реакции (симптомы, включающие отек лица, тошноту, рвоту и артериальной гипотензии) у пациентов, которые лечились инъекционными препаратами золота (натрия ауротиомалат) и совместно ингибитором АПФ, в том числе эналаприлом.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут уменьшить антигипертензивные эффекты ингибиторов АПФ.

Спирт этиловый

Спирт этиловый усиливает гипотензивное действие ингибиторов АПФ.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитиков и β-блокаторы

Эналаприл можно безопасно применять попутно с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитиками и β -блокаторами.

Сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина

Сообщалось, что у пациентов с подтвержденной атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением конечного органа сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина ассоциируется с высокой частотой появления артериальной гипотензии, обмороки, гиперкалиемии и ухудшение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с таковой при применении только препарата ренин-ангиотензин-. Двойная блокада (например, комбинированием ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II) должна ограничиваться индивидуально определенными случаями и сопровождаться тщательным мониторингом функции почек, уровня калия и артериального давления.

Индапамид.

Нерекомендованные комбинации

Литий. Возможно повышение уровня лития в плазме крови и появление симптомов передозировки, как и при бессолевой диете (снижение экскреции лития с мочой). Если необходимо назначить диуретик, следует провести тщательный мониторинг уровня лития в плазме крови и адаптировать дозу лития.

Комбинации, требующие осторожности

Препараты, которые могут вызвать пароксизмальную желудочковую тахикардию типа «пируэт»:

- антиаритмические препараты класса Ia (хинидин, гидрохлорид, дизопирамид);
- антиаритмические препараты класса III (амиодарон, соталол, дофетилида, ибутилид);
- некоторые антипсихотические препараты:
 - фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин);
 - бензамида (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиоприд);
 - бутирофенонов (дроперидол, галоперидол);
- другие лекарственные средства: бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин внутривенный, галофантрин, мизоластин, пентамидин,

спарфлоксацин, моксифлоксацин, винкамин внутривенный.

При применении индапамида с вышеупомянутыми лекарственными средствами повышается риск возникновения желудочковых аритмий, в частности *torsades de pointes* - пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (гипокалиемия является фактором риска).

Перед назначением такой комбинации следует проверить уровень калия и при необходимости откорректировать его. Следует контролировать клиническое состояние пациентов, электролиты плазмы и ЭКГ. При наличии гипокалиемии рекомендуется назначать препараты, не вызывающие *torsades de pointes*.

Нестероидные противовоспалительные препараты (для системного назначения), включая селективные ингибиторы ЦОГ 2, большие дозы салицилатов (≥ 3 г/сут):

- могут снижать антигипертензивный эффект индапамида;
 - в обезвоженных пациентов повышается риск возникновения острой почечной недостаточности (из-за снижения клубочковой фильтрации).
- Перед началом лечения необходимо восстановить водный баланс и проверить функцию почек.

Ингибиторы АПФ. Возможно внезапное возникновение артериальной гипотензии и/или острой почечной недостаточности у пациентов с пониженным уровнем натрия (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии).

Артериальная гипертензия. Если предварительное применение диуретика вызвало снижение уровня натрия, необходимо за 3 суток до начала лечения ингибитором АПФ (АПФ) прекратить прием диуретиков и затем при необходимости восстановить терапию диуретиком или начать прием ингибитора АПФ с низкой начальной дозы с последующим постепенным ее повышением.

При застойной сердечной недостаточности применение ингибитора АПФ следует начинать с минимальной дозы и, возможно, после снижения дозы предварительно назначенного диуретика, что выводит калий.

В любом случае необходимо проводить контроль функции почек (креатинина плазмы) в течение первых недель лечения ингибитором АПФ.

Препараты, которые могут вызвать гипокалиемию: глюко- и минералокортикоиды (для системного назначения), амфотерицин В (внутривенный), тетракозактид, слабительные препараты, стимулирующие

перистальтику - повышают риск возникновения гипокалиемии (аддитивный эффект). Следует контролировать и при необходимости проводить коррекцию калия в плазме крови, особое внимание следует уделять одновременной терапии с сердечными гликозидами. Рекомендуются назначать слабительные препараты, не стимулируют перистальтику.

Сердечные гликозиды. Наличие гипокалиемии способствует кардиотоксичности сердечных гликозидов. Следует проводить мониторинг калия в плазме крови, ЭКГ-контроль и при необходимости корректировать лечение.

Баклофен усиливает гипотензивное действие препарата. В начале терапии необходимо восстановить водно-электролитный баланс пациента и контролировать функцию почек.

Комбинации, требующие внимания

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен). Если существует целесообразность назначения такой комбинации, не исключается возможность возникновения гипокалиемии (особенно у больных сахарным диабетом или с почечной недостаточностью) или гиперкалиемии. Следует проводить мониторинг уровня калия в плазме крови, ЭКГ-контроль и при необходимости корректировать терапию.

Метформин. Повышается риск возникновения молочнокислого ацидоза в случае развития функциональной почечной недостаточности вследствие приема диуретиков, особенно петлевых. Не следует назначать метформин, если уровень креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодоконтрастные средства. В случае дегидратации, вызванной приемом диуретиков, повышается риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении больших доз йодоконтрастных средств. Необходимо восстановить водный баланс до назначения йодоконтрастных средств.

Имипраминоподобные антидепрессанты, нейролептики. Усиление антигипертензивного эффекта и риска развития ортостатической гипотензии за счет аддитивного эффекта.

Соли кальция. Возможно возникновение гиперкальциемии вследствие снижения элиминации кальция почками.

Циклоспорин, такролимус. Риск повышения креатинина в плазме крови без влияния на уровень циркулирующего циклоспорина, даже при отсутствии снижения уровня воды/натрия.

Кортикостероиды, тетракозактид (системного действия). Уменьшение антигипертензивного действия индапамида в результате задержки воды и ионов натрия под влиянием ГКС.

Особенности применения

Эналаприл.

Симптоматическая гипотензия

Симптоматическую гипотензию редко наблюдают у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией, получающих Энзикс® Дуо, симптоматическая гипотензия развивается чаще при гиповолемии, которая возникает, например, в результате терапии диуретиками, ограничения потребления соли, у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у больных с диареей или рвотой (см . разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»). Симптоматическую гипотензию наблюдали и у пациентов с сердечной недостаточностью, которая сопровождалась или не сопровождалась почечной недостаточностью. Симптоматическая гипотензия развивалась чаще у пациентов с более тяжелыми формами сердечной недостаточности, которым применяли высокие дозы петлевых диуретиков, с гипонатриемией или нарушениями функции почек. Таким пациентам лечение Энзиксом® Дуо следует начинать под наблюдением врача. При изменении дозы Энзиксу® Дуо и/или диуретика контроль должен быть особенно тщательным. Аналогичным образом следует вести наблюдение за пациентами с ишемической болезнью сердца, а также с заболеваниями сосудов мозга, у которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

При развитии артериальной гипотензии больному следует придать горизонтальное положение и, если необходимо, ввести внутривенно физиологический раствор. Транзиторная артериальная гипотензия при приеме Энзиксу® Дуо не является противопоказанием для дальнейшего приема, который можно продолжать обычно без осложнений после нормализации артериального давления путем восстановления объема жидкости.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью с нормальным или пониженным давлением Энзикс® Дуо может дополнительно снизить уровень артериального давления. Такая реакция на прием препарата является ожидаемой и обычно не является основанием для прекращения лечения. В случае, когда артериальная гипотензия становится резистентной к лечению, следует уменьшить дозу и/или прекратить лечение диуретиком и/или Энзиксом®

Дуо.

Аортальный или митральный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия

Как и все вазодилататоры, ингибиторы АПФ следует назначать с осторожностью пациентам с обструкцией выходного отверстия левого желудочка и обструкцией пути оттока; их приема следует избегать в случае кардиогенного шока и гемодинамически значимой обструкции.

Нарушение функции почек

Пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина < 80 мл/мин) начальная доза эналаприла следует подбирать в соответствии с клиренсом креатинина (см. Раздел «Способ применения и дозы») и далее - с ответом на лечение. Для таких пациентов стандартной медицинской практикой является регулярный контроль содержания калия и уровня креатинина.

О нарушении функции почек сообщали в связи с приемом эналаприла, главным образом наблюдалось у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или с заболеванием почек, включая стеноз артерии почек. При своевременном выявлении и соответствующем лечении почечная недостаточность, связанная с терапией эналаприлом, обычно имеет обратимый характер.

У некоторых пациентов с гипертензией, у которых не было обнаружено заболевание почек до начала лечения, эналаприл совместно с диуретиками вызывал обычно незначительное и преходящее повышение содержания мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови. В таких случаях может потребоваться снижение дозы и/или отмена диуретика. Эта ситуация повышает вероятность имеющегося стеноза артерии почек (см. Раздел «Особенности применения»: Реноваскулярная гипертензия).

Реноваскулярная гипертензия

Существует повышенный риск артериальной гипотензии и почечной недостаточности, когда пациенты с двусторонним стенозом артерий почек или стенозом артерии единственной почки лечатся ингибиторами АПФ. Потеря функции почек возможна уже при минимальных изменениях уровня креатинина в сыворотке крови. Таким пациентам лечение следует начинать малыми дозами под наблюдением врача с осторожным титрованием и мониторингом функции почек.

Трансплантация почки

Нет опыта по приему препарата Энзикс® Дуо пациентами, которые недавно перенесли операцию по трансплантации почки. Поэтому этим пациентам не рекомендовано лечение препаратом Энзикс® Дуо.

Печеночная недостаточность

Редко ингибиторы АПФ ассоциировались с синдромом, который начинается с холестатической желтухи или гепатита и прогрессирует к мгновенному некрозу печени и (иногда) летальному исходу. Механизм этого синдрома остается невыясненным. Пациенты, принимающие ингибиторы АПФ и у которых развивается желтуха или заметное повышение ферментов печени, должны прекратить прием ингибитора АПФ и находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

Нейтропения/агранулоцитоз

У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, сообщалось о появлении нейтропии/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других осложняющих факторов нейтропения возникала редко. Эналаприл назначают очень осторожно пациентам с коллагенозом сосудов, которые проходят иммуносупрессивную терапию, лечение аллопуринолом или прокаинамидом, или при комбинации этих усложняющих факторов, особенно если уже существует нарушение функции почек. В некоторых из этих пациентов развивались серьезные инфекции, которые иногда не отвечали на интенсивную терапию антибиотиками. При назначении эналаприла таким пациентам рекомендуется периодический мониторинг количества лейкоцитов, а пациенты должны сообщать о любых проявлениях инфекции.

Гиперчувствительность/ангионевротический отек

При применении ингибиторов АПФ, в т.ч. Энзиксу® Дуо, были описаны единичные случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани, который возникал в разные периоды лечения. В этих случаях следует немедленно прекратить лечение Энзиксом® Дуо и установить постоянное наблюдение за пациентом, чтобы убедиться в полном исчезновении симптомов. Лишь после этого наблюдения можно прекратить. Даже тогда, когда происходит отек только языка без нарушения дыхания, пациенты могут потребовать удлиненного наблюдения, так как лечение антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточным.

Очень редко сообщалось о летальном исходе через ангионевротический отек гортани или отек языка. В случае, когда отек локализуется в области языка, голосовой щели или гортани, особенно у пациентов с хирургическими вмешательствами на дыхательных путях в анамнезе, может развиваться обструкция дыхательных путей. Когда является привлечение языка, глотки или гортани в процесс и это может привести к обструкции дыхательных путей, следует немедленно начать соответствующую терапию, которая может включать подкожное введение раствора адреналина 1: 1000 (0,3-0,5 мл) и/или меры по обеспечению проходимости дыхательных путей.

У представителей негроидной расы, принимавших ингибиторы АПФ, чаще возникал ангионевротический отек по сравнению с пациентами других рас.

Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связывают с применением ингибиторов АПФ, могут иметь повышенный риск его возникновения и при лечении ингибитором АПФ (см. Также раздел «Противопоказания»).

Анафилактоидные реакции во время проведения гипосенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых

Изредка у пациентов, получавших ингибиторы АПФ во время проведения гипосенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых, развивались анафилактоидные реакции, которые могли быть угрожающими для жизни пациентов. Подобных реакций можно избежать, если до начала гипосенсибилизации временно прекратить прием ингибитора АПФ.

Анафилактоидные реакции в течение афереза липопротеидов низкой плотности

Редко у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ в течение афереза липопротеидов низкой плотности с декстрана сульфатом, возникали анафилактоидные реакции, представляли угрозу жизни. Таких реакций можно избежать путем временного прекращения приема ингибиторов АПФ перед каждым аферезом.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

У пациентов, находящихся на диализе с использованием мембран высокой пропускной способности (например AN 69®) и применяют одновременно ингибитор АПФ, иногда развивались анафилактоидные реакции. Поэтому для таких пациентов рекомендуется рассмотреть вопрос о применении диализных мембран другого типа или гипотензивного средства другой группы.

Гипогликемия

Пациентам с сахарным диабетом, принимающих пероральные противодиабетические препараты или инсулин и начинают терапию ингибитором АПФ, следует рекомендовать тщательно контролировать уровень сахара в крови, особенно в первые несколько месяцев сопутствующего применения (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Кашель

Сообщалось о возникновении кашля при лечении ингибиторами АПФ. Обычно кашель носит непродуктивный устойчивый характер и прекращается после отмены препарата. Кашель вследствие лечения ингибитором АПФ необходимо учитывать при дифференциальной диагностике кашля.

Проведение хирургических операций/анестезия

Во время больших хирургических операций или при анестезии с применением препаратов, вызывающих артериальную гипотензию, эналаприл блокирует образование ангиотензина II вторично к компенсаторному освобождению ренина. Если при этом развивается артериальная гипотензия, которую можно объяснить этими механизмами взаимодействия, она корректируется путем увеличения объема жидкости.

Гиперкалиемия

Во время лечения ингибиторами АПФ, включая эналаприл, у некоторых пациентов наблюдалось повышение уровня калия в крови. Риск возникновения гиперкалиемии повышен у пациентов с почечной недостаточностью, нарушением функции почек в возрасте > 70 лет, с сахарным диабетом, преходящими состояниями, в частности обезвоживанием, острой сердечной декомпенсации, метаболическим ацидозом и сопутствующим приемом калийсберегающих диуретиков (например спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорид) при использовании пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий; а также у пациентов, принимающих другие препараты, которые могут вызвать повышение калия в крови (например гепарин). В частности, прием калийсберегающих диуретиков, пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий, пациентов с нарушением функции почек может привести к значительному повышению уровня калия в крови. Гиперкалиемия может вызвать серьезные, иногда летальные аритмии. Если одновременный прием эналаприла и любого из вышеупомянутых препаратов считается необходимым, их следует применять с осторожностью, регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Литий

Обычно комбинация лития и эналаприла не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина

Комбинирование ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II следует ограничить индивидуально определенными случаями, которые сопровождаются тщательным мониторингом функции почек, уровня калия и артериального давления (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Лактоза

Поскольку препарат содержит лактозу, он противопоказан к применению больным с наследственными нарушениями непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Индапамид

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени применение тиазидоподобных диуретиков может вызвать печеночную энцефалопатию, особенно при нарушениях электролитного баланса. В таком случае прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Светочувствительность

Сообщалось о случаях реакций светочувствительности у пациентов, принимавших тиазидные и тиазидоподобные диуретики (см. Раздел «Побочные реакции»). При возникновении таких реакций лечение диуретиками рекомендуется прекратить. Если есть необходимость в повторном назначении диуретиков, следует защитить уязвимые участки от солнца или от источников искусственного ультрафиолета.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу, поэтому его не следует назначать пациентам с врожденной непереносимостью галактозы, синдромом мальабсорбции глюкозы и

галактозы, недостаточностью лактазы Лаппа.

Баланс воды и электролитов

Натрий

Необходимо контролировать уровень натрия в плазме крови до начала лечения и в дальнейшем - регулярно во время лечения. Любой диуретик может вызвать гипонатриемию, что иногда имеет серьезные последствия. Снижение уровня натрия в плазме крови может быть сначала бессимптомным, поэтому необходим регулярный мониторинг. Мониторинг уровня натрия следует проводить чаще у пациентов пожилого возраста и у пациентов с циррозом печени.

Калий

Снижение уровня калия в плазме крови с возникновением гипокалиемии является основным риском при применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Развитие гипокалиемии ($<3,4$ ммоль/л) необходимо предупредить в определенных категорий пациентов высокого риска, таких как пациенты пожилого возраста, пациенты, которые недостаточно питаются, и/или пациенты, которые принимают много медикаментов, пациенты с циррозом печени, сопровождающееся отеками и асцитом, пациенты с ишемической болезнью сердца и пациенты с сердечной недостаточностью. В таких случаях гипокалиемия повышает кардиотоксичность сердечных гликозидов и риск возникновения аритмий.

Пациенты, имеющие удлиненный интервал Q-врожденного или ятрогенного генеза, также относятся к группе риска. Гипокалиемия, как и брадикардия, могут способствовать развитию тяжелых нарушений сердечного ритма, в частности пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт», что может привести к летальному исходу.

Во всех вышеупомянутых случаях необходим частый контроль уровня калия в крови. Первый анализ нужно сделать в течение 1-й недели лечения. В случае выявления гипокалиемии следует провести ее коррекцию.

Кальций

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение кальция с мочой и приводить к незначительному и временному повышению уровня кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием предыдущего недиагностированного гиперпаратиреоза. В таком случае лечение следует прекратить и проверить функцию паратиреоидных желез.

Глюкоза крови

У больных сахарным диабетом важно контролировать глюкозу в крови, особенно при наличии гипокалиемии.

Мочевая кислота

У пациентов с повышенным уровнем мочевой кислоты может наблюдаться тенденция к увеличению количества приступов подагры.

Функция почек и диуретики

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики наиболее эффективны, если функция почек не нарушена или если нарушения незначительны (креатинин плазмы крови < 25 мг/л, то есть 220 ммоль/л у взрослых). У пациентов пожилого возраста уровень креатинина в плазме крови должен соответствовать возрасту, массе тела и пола. Гиповолемия, связанная с потерей воды и натрия вследствие применения диуретиков, в начале лечения приводит к снижению клубочковой фильтрации. Это может привести к повышению уровня мочевины и креатинина в крови. Такая транзиторная функциональная почечная недостаточность не имеет последствий у лиц с нормальной функцией почек, но может ухудшить существующую почечную недостаточность.

У спортсменов индапамид может вызвать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Если возникает потребность в управлении автомобилем или в работе с различными машинами, то следует принимать во внимание возникновения возможного головокружения или наступления повышенной утомляемости, которые могут случаться вследствие действия эналаприла.

Индапамид.

Не влияет на бдительность, но в случае возникновения нежелательных реакций (см. Раздел «Побочные реакции»), в том числе симптомов, связанных со снижением артериального давления, особенно в начале лечения или при применении в комбинации с другим антигипертензивным средством, способность управлять автомобилем или работать с механизмами может быть нарушена.

Применение в период беременности или кормления грудью

Еналаприл

Беременность

Лекарственное средство нельзя применять беременным или женщинам, планирующим беременность. Если во время лечения этим средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным.

Ингибиторы АПФ при применении во время II и III триместров беременности могут вызывать фетотоксичность (снижение функции почек, олигогидрамнион, задержка оссификации костей черепа) или неонатальной токсичности (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если прием ингибиторов АПФ происходил в течение II триместра беременности, рекомендуется ультразвуковое обследование почек и черепа.

За новорожденными, матери которых принимали ингибиторы АПФ, нужно тщательно наблюдать с целью выявления в них артериальной гипотензии (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

Кормление грудью

Ограниченные фармакокинетические данные свидетельствуют об очень низкие концентрации в грудном молоке (см. Раздел «Фармакокинетика»). Хотя такие концентрации и считаются клинически незначимыми, применение препарата Энзикс® Дуо не рекомендуется в период кормления грудью недоношенных и новорожденных в первые несколько недель после рождения, поскольку существует гипотетический риск эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и почек, а также из-за недостаточного опыта в этом вопросе. В случае старших младенцев применения препарата Энзикс® Дуо в период кормления грудью можно рассматривать, если лечение необходимо для матери, а за ребенком будут наблюдать относительно появления каких-либо побочных эффектов.

Индапамид.

Беременность

Следует избегать назначения диуретиков беременным женщинам и никогда не применять их для лечения физиологических отеков беременных. Диуретики могут привести к фетоплацентарной ишемии с риском задержки роста плода.

Кормление грудью

В период кормления грудью применение индапамида не рекомендуется из-за наличия данных о его проникновении в грудное молоко.

Способ применения и дозы

Применять в случае, когда монопрепараты неэффективны.

Энзикс® Дуо 1 таблетку эналаприлу малеата (10 мг) и 1 таблетку индапамида (2,5 мг) принимать внутрь утром, одновременно. В зависимости от динамики показателей артериального давления доза эналаприла малеата может быть увеличена до двукратного приема в сутки.

Эналаприла малеат.

Доза препарата составляет от начальной 5 мг до максимальной 20 мг, в зависимости от степени артериальной гипертензии и состояния пациента. При артериальной гипертензии легкой степени рекомендуемая начальная доза составляет 5-10 мг.

У пациентов с очень активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (например с реноваскулярной гипертензией, нарушением солевого и / или жидкостного баланса, декомпенсацией сердечной функции или тяжелой артериальной гипертензией) возможно чрезмерное снижение артериального давления после приема начальной дозы эналаприла. Таким пациентам рекомендуется начальная доза 5 мг или ниже, а начало лечения должен проходить под наблюдением врача.

Предварительное лечение высокими дозами диуретиков может привести к дефициту жидкости и риска возникновения артериальной гипотензии в начале терапии эналаприлом. Для таких пациентов рекомендуется начальная доза 5 мг или ниже.

Обычная поддерживающая доза - 20 мг 1 раз в сутки.

Максимальная суточная доза эналаприла малеата - 40 мг (4 таблетки по 10 мг), индапамида -

2,5 мг (1 таблетка).

При хронической почечной недостаточности кумуляция эналаприла наступает при снижении фильтрации менее 10 мл / мин. При КК 30-80 мл / мин доза эналаприла малеата должна составлять 5-10 мг / сут ($\frac{1}{2}$ - 1 таблетка по 10 мг).

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата у детей изучены недостаточно, поэтому не следует назначать этой возрастной категории пациентов.

Передозировка

Эналаприл.

Существуют ограниченные данные о передозировке препарата. Основными признаками передозировки, согласно имеющимся данным, является выраженная артериальная гипотензия, которая начинается примерно через 6 часов после приема препарата и совпадает с блокадой ренин-ангиотензин, и ступор. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторами АПФ, могут включать циркуляторный шок, электролитный дисбаланс, почечную недостаточность, гипервентиляцию легких, тахикардия, учащенное сердцебиение, брадикардия, головокружение, тревожность и кашель. Уровни эналаприлата в плазме крови, превышающие в 100 и 200 раз максимальные уровни, которые достигаются при приеме терапевтических доз, по сообщениям, регистрировались после приема соответственно 300 мг и 440 мг эналаприла.

Для лечения передозировки рекомендуются внутривенные инфузии изотонического раствора. При появлении артериальной гипотензии пациента следует положить в горизонтальное положение. Можно рассмотреть необходимость инфузий ангиотензина II и / или введения катехоламинов. Если препарат был принят недавно, рекомендуются мероприятия по элиминации эналаприла малеата (такие как искусственное рвота, промывание желудка, прием абсорбентов и натрия сульфата). Эналаприлат может быть удален из системного кровообращения путем гемодиализа (см. Раздел «Особенности применения»: *пациенты, находящиеся на гемодиализе*). При брадикардии, резистентная к терапевтическим средств, показана терапия с помощью кардиостимулятора. Следует постоянно контролировать важные показатели жизнедеятельности, концентрации электролитов и уровень креатинина в сыворотке крови.

Индапамид.

Прежде всего признаки острой интоксикации имеют форму водных и электролитных расстройств (гипонатриемия, гипокалиемия). Клинически к ним относятся тошнота, рвота, артериальная гипотензия, головокружение (вертиго), сонливость, полиурия или олигурия до анурии (вследствие гиповолемии) судороги, спутанность сознания.

Лечение. Необходимо вывести препарат из организма: промыть желудочно-кишечный тракт, назначить активированный уголь и восстановить водно-электролитный баланс в условиях стационара. Симптоматическая терапия.

Побочные реакции

При применении Энзикс® Дуо в большинстве случаев побочные эффекты были незначительными, имели временный характер и не требовали отмены терапии.

Эналаприл.

Со стороны крови: анемия (включая апластической и гемолитической) нейтропения, снижение гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, угнетение костного мозга, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные болезни.

Со стороны эндокринной системы: синдром нарушения секреции АДГ.

Метаболические нарушения: гипогликемия (см. Раздел «Особенности применения»).

Со стороны нервной системы и психики: депрессия, головная боль спутанность сознания, сонливость, бессонница, нервозность, парестезии, вертиго; расстройства сна, аномальные сновидения.

Со стороны органа зрения: затуманивание зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: головокружение гипотензия (включая ортостатическую гипотензию), синкопе, боль за грудиной, нарушения ритма, стенокардия, тахикардия ортостатическая гипотензия, тахикардия, инфаркт миокарда или инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения давления у пациентов с высоким риском (см. раздел «Особенности применения»); феномен Рейно.

Со стороны дыхательной системы: кашель, одышка ринорея, боль в горле и охриплость, бронхоспазм/астма; легочные инфильтраты, ринит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

Со стороны пищеварительного тракта: тошнота диарея, боль в животе, изменение вкуса; кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, раздражение желудка, сухость во рту, пептические язвы стоматит/афтозные язвы, глоссит; ангионевротический отек кишечника.

Со стороны пищеварительной системы: печеночная недостаточность, гепатит гепатоцеллюлярный или холестатический, гепатит, включая некроз, холестаз

(включая желтуху).

Со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, гиперчувствительность/ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани (см. Раздел «Особенности применения»); повышенное потоотделение, зуд, крапивница, алоpecia множественная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пемфигус, эритродермия.

Сообщалось о развитии сложного симптомокомплекса, который включал некоторые или все из следующих проявлений, как: лихорадка, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, положительный тест на антинуклеарные антитела, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз. Как побочные эффекты могут возникать сыпь, фотосенсибилизация и другие кожные реакции.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек, почечная недостаточность, протеинурия олигурия.

Со стороны репродуктивной системы: импотенция гинекомастия.

Общие нарушения и нарушения условий введения: астения повышенная утомляемость; мышечные судороги, приливы, звон в ушах, ощущение дискомфорта, лихорадка.

Изменения лабораторных показателей: гиперкалиемия, повышение креатинина в сыворотке крови; повышение мочевины в крови, гипонатриемия повышение ферментов печени, билирубина в сыворотке крови.

Индапамид.

Обычно лечение препаратом переносится хорошо. Большинство клинических и лабораторных нежелательных реакций дозозависимыми и могут быть значительно уменьшены при применении минимальной эффективной дозы.

Иногда наблюдаются изменения водно-электролитного баланса:

- снижение уровня калия и возникновения гипокалиемии (особенно у пациентов из групп риска);
- гипонатриемия, что может привести к гиповолемии и дегидратации организма с возможным развитием ортостатической гипотензии. Сопутствующая потеря ионов хлора может вызвать компенсаторный метаболический алкалоз;

- повышение уровня мочевой кислоты и глюкозы в плазме крови во время лечения диуретиками, рациональность назначения которых должно быть тщательно взвешенная перед назначением пациентам с подагрой или сахарным диабетом;
- гиперкальциемия.

Клинические проявления.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, запор, сухость во рту панкреатит нарушение функции печени повышение уровня печеночных ферментов. У пациентов с печеночной недостаточностью - печеночная энцефалопатия.

Со стороны нервной системы: головокружение, астения, парестезии, головная боль, бессонница, повышенная утомляемость, тревожность, депрессия обморок.

Со стороны органа зрения: нарушение зрения; конъюнктивит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия, артериальная гипотензия пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (*torsades de pointes*), что может привести к летальному исходу; удлинение интервала QT на ЭКГ.

Респираторные заболевания, торакальные и медиастинальные расстройства: кашель, фарингит, синусит, ринорея, ринит.

Со стороны почек и мочевыводящей системы: почечная недостаточность, рост частоты развития инфекций, никтурия, полиурия, повышение азота мочевины, креатинина.

Со стороны репродуктивной системы: снижение либидо, снижение потенции.

Со стороны обмена веществ: глюкозурия, потливость, снижение массы тела.

Аллергические реакции: реакции гиперчувствительности, главным образом со стороны кожи, у пациентов, имеющих склонность к аллергическим и астматическим реакциям, включая такие проявления: макулопапулезные высыпания, пурпура, обострение системной красной волчанки, ангионевротический отек и/или крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса Джонсона, фоточувствительность, геморрагический васкулит.

Гематологические нарушения: тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, апластическая анемия.

Общие заболевания и ситуативные условия назначения препаратов:
гриппоподобный синдром, боль в грудной клетке спине, инфекции, обострение системной красной волчанки.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ° С в оригинальной упаковке для защиты от света и влажности. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

Комби-упаковка: 10 таблеток (большого размера) по 10 мг и 5 таблеток, покрытых оболочкой, (меньшего размера) по 2,5 мг в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

«Хемофарм» АД

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Белградский путь б / н, 26300, г.. Вршац, Сербия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).