

## **Состав**

*действующие вещества:* enalapril, hydrochlorothiazide;

1 таблетка содержит эналаприла малеата 10 мг, гидрохлоротиазида 12,5 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, крахмал кукурузный, крахмал картофельный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, повидон.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки белого или белого с кремовым оттенком цвета, плоскоцилиндрической формы с чертой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему. Комбинированные препараты ингибиторов АПФ. Эналаприл и диуретики. Код АТХ С09В А02.

## **Фармакодинамика**

*Препарат содержит комбинацию двух антигипертензивных средств.*

Гипотензивные эффекты двух компонентов дополняют друг друга и сохраняются в течение 24 часов. Наличие эналаприла позволяет уменьшить потерю калия, ассоциированную с приемом гидрохлоротиазида.

Эналаприл - высокоспецифичный конкурентный антагонист АПФ, пролекарства, которые в организме превращаются в активный метаболит эналаприлат.

Эналаприлат подавляет активность АПФ, вследствие чего ангиотензин I не обращается в ангиотензин II - вещество, имеющее значительную сосудосуживающим действием, также уменьшает секрецию альдостерона, благодаря чему концентрация ангиотензина II и альдостерона в крови уменьшается. Тормозит распад брадикинина, который является мощным вазопрессорным пептидом. Механизм, через который эналаприл снижает артериальное давление, прежде всего связывают с угнетением активности ренин-ангиотензин-(РААС), которая регулирует артериальное давление; эналаприл может проявлять антигипертензивный эффект даже у пациентов с низкорениновой гипертензией.

Подавляются прессорные (симпатоадреналовые) и активируются депрессорные (каликреин-кининов и простагландин) системы организма, повышается образование сосудистого эндотелиального фактора. В результате этих эффектов уменьшается общее периферическое сосудистое сопротивление, артериальное давление, давление в малом круге кровообращения, увеличивается сердечный выброс. Эналаприл вызывает постепенное снижение систолического и диастолического давления.

Назначение эналаприла пациентам с гипертензией приводит к снижению артериального давления в горизонтальном и вертикальном положениях без существенного увеличения частоты сердечного ритма. Симптоматическая постуральная гипотензия возникает нечасто. У некоторых пациентов достижения оптимального снижения АД может потребовать нескольких недель терапии. Внезапная отмена эналаприла не приводила к быстрому повышению уровня артериального давления. Эффективное подавление активности АПФ обычно достигается через 2-4 часа после приема назначения индивидуальной дозы эналаприла. Начало антигипертензивного действия обычно достигается через 1:00, а пиковое снижение АД достигается через 4-6 часов после применения препарата. Длительность сохранения эффекта зависит от дозы. Впрочем, в рекомендованных дозах антигипертензивные и гемодинамические эффекты сохранялись при однократном приеме внутрь в течение 24 часов.

У пациентов с эссенциальной гипертензией снижение артериального давления обычно сопровождалось уменьшением периферического сопротивления артерий с некоторым увеличением сердечного выброса и незначительными изменениями сердечного ритма или без таких изменений. После назначения эналаприла увеличивался почечный кровоток; скорость клубочковой фильтрации не менялась. Однако у пациентов с низкой скоростью клубочковой фильтрации до начала лечения она обычно увеличивалась. Антигипертензивная терапия эналаприлом приводит к существенному регрессу гипертрофии левого желудочка с сохранением систолической функции последнего. Лечение эналаприлом ассоциировалось с благоприятными эффектами на фракции липопротеинов в плазме крови и благоприятным влиянием на общий уровень холестерина или без такого воздействия.

Степень снижения артериального давления, которое наблюдалось при сочетании эналаприла и гидрохлоротиазида, превышал таковой при отдельном применении индивидуальных компонентов.

Гидрохлортиазид - активный мочегонное средство, действие которого обусловлено уменьшением реабсорбции ионов натрия и хлора в проксимальной части канальцев. Происходит также угнетение реабсорбции калия и

бикарбонатов. Диуретический эффект развивается через 2 часа, максимальный эффект - через 4 часа и продолжается до 12 часов. Диуретический эффект проявляется при алкалозе и ацидозе, не уменьшается при длительном применении.

Гидрохлоротиазид увеличивает активность ренина плазмы крови. Хотя эналаприл оказывает антигипертензивное действие даже у пациентов с низкорениновой гипертензией, одновременное назначение гидрохлоротиазида приводит к большему снижению артериального давления у этих пациентов.

Гидрохлортиазид вызывает мочегонное и гипотензивное действие, но при длительном применении возможны метаболические отклонения, нивелируются эналаприлом (гипокалиемия). Комбинация ингибитора АПФ с диуретическим средством увеличивает антигипертензивное действие и уменьшает нагрузку на миокард. Максимальный терапевтический эффект развивается через 3-4 недели лечения.

### **Фармакокинетика**

Эналаприл хорошо абсорбируется. После приема в пищеварительной системе абсорбируется около 60% эналаприла. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание. В печени гидролизуетсся с образованием эналаприлата.

Биодоступность составляет около 40%. При пероральном приеме эналаприла С<sub>max</sub> в плазме крови наблюдаются для эналаприла через 1 час, эналаприлата - через 3-4 часа. Эналаприлат легко проникает через гистогематические барьеры, кроме гематоэнцефалического, проникает через плаценту, в незначительном количестве выводится в грудное молоко. Эналаприлат не поддается биотрансформации. Эналаприлат связывается с белками плазмы менее чем на 50%. После приема эналаприла 33% дозы выводится с фекалиями (6% - в форме эналаприла, 27% - в форме эналаприлата), с мочой 60% (20% - в неизменном виде, 40% - в форме эналаприлата). Почечный клиренс составляет 150 ± 44 мл / мин. T<sub>1/2</sub> эналаприлата составляет 11:00. При почечной недостаточности T<sub>1/2</sub> увеличивается. Эналаприлат удаляется из организма при проведении гемодиализа.

Гидрохлоротиазид быстро всасывается после приема внутрь (60-80%).

Диуретический эффект развивается в течение 1-2 часов и более.

Гидрохлортиазид накапливается в эритроцитах в 3-9 раз больше, чем в плазме крови. Связывание с белками плазмы крови 40-70%. Объем распределения в терминальной фазе выведения составляет 3-6 л / кг (что эквивалентно 210-420 л при массе тела 70 кг). Гидрохлортиазид метаболизируется мало. Когда уровни в плазме крови оценивали в течение 24 часов, время полураспада колебался в

пределах от 5,6 до 14,8 часа. Гидрохлоротиазид быстро выводится почками,  $T_{1/2}$  - 10 часов, почти 95% вещества выводится с мочой. Гидрохлоротиазид проникает через плаценту и в грудное молоко, но не проходит через гематоэнцефалический барьер.

У больных с тяжелой почечной недостаточностью  $T_{1/2}$  эналаприлата и гидрохлоротиазида увеличиваются.

Одновременное назначение множественных доз эналаприла и гидрохлоротиазида незначительно влияет или не влияет на биодоступность этих препаратов. Комбинированная таблетка биоэквивалентным отдельном назначению ее компонентов.

### **Показания**

Артериальная гипертензия у пациентов, которым показана комбинированная терапия.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к эналаприлу и другим ингибиторам АПФ (АПФ), гидрохлоротиазида и к другим производным сульфонамидов или другим компонентам препарата наличие в анамнезе ангионевротического отека, связанного с предыдущим лечением ингибиторами АПФ наследственный или идиопатический ангионевротический отек пациенты с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл / мин или уровень креатинина в сыворотке крови превышает 265 мкмоль / л (3 мг / 100 мл) стеноз почечной артерии противопоказано при проведении гемодиализа; клиническое состояние после трансплантации почки, тяжелые нарушение функции печени анурия, первичный гиперальдостеронизм; резистентная к лечению гипокалиемия или гиперкалиемия; рефрактерная гипонатриемия симптоматическая гиперурикемия (подагра) беременные или женщины, планирующие забеременеть (см. «Применение в период беременности или кормления грудью»). Не следует применять эналаприл с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (СКФ <60 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>).

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Эналаприл и гидрохлоротиазид

*Другие антигипертензивные препараты.* Одновременное применение  $\beta$ -блокаторов, метилдопы, блокаторов кальциевых каналов может повышать гипотензивный эффект препарата. Одновременное применение нитроглицерина и других нитратов или вазодилататоров может дополнительно снизить артериальное давление.

Ганглиоблокаторы или блокаторы в сочетании с эналаприлом, следует вводить только под наблюдением за состоянием пациента.

Препараты лития. Диуретики или ингибиторы АПФ снижают почечный клиренс лития и значительно повышают риск интоксикации литием, поэтому одновременное применение не рекомендуется.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловую кислоту > 3 г / сут и неселективные НПВП могут ослаблять антигипертензивные эффекты ингибиторов АПФ, эффекты диуретиков или других антигипертензивных препаратов. У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, пациенты пожилого возраста пациенты с дегидратацией, включая тех, кто получает лечение диуретиками), которые применяют НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2, одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов АПФ вызывает аддитивный эффект на повышение калия в сыворотке крови и дальнейшего ухудшения функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность. Такие эффекты, как правило, обратимы. 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.

### *Эналаприл*

Калийсберегающие диуретики и калиевые добавки. Ингибиторы АПФ могут усиливать вызванную калийсберегающими диуретиками гиперкалиемию. Применение калийсберегающих диуретиков (например спиронолактона, эплеренона, триамтерен 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 (тиазид 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 начиная лечение с низких доз препарата.

Трициклические антидепрессанты / антипсихотические средства / наркотики. Одновременное применение анестетиков, трициклических антидепрессантов и антипсихотических средств с ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему снижению артериального давления.

Препараты золота. Единичные реакции, подобные реакциям на нитриты (симптомы вазодилатации, в том числе приливы, отек лица, головокружение, тошнота, рвота и артериальная гипотензия), наблюдались у пациентов, лечившихся инъекционными препаратами золота (натрия ауротиомалат) и совместно ингибитором АПФ, в том числе эналаприлом.

Симпатомиметики. Симпатомиметики могут уменьшить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Алкоголь. Усиливает гипотензивное действие ингибиторов АПФ.

Противодиабетические препараты. Одновременное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических средств (инсулины, пероральные гипогликемические средства) может повысить эффект снижения глюкозы в крови с риском гипогликемии. Такой эффект, вероятно, будет иметь место в течение первых недель сопутствующего лечения и у пациентов с нарушением функции почек.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитиков,  $\beta$ -блокаторы. Эналаприл можно с осторожностью применять вместе с ацетилсалициловой кислотой (когда ее применять как тромболитическое средство), тромболитических средств и  $\beta$ -блокаторами.

Ингибиторы mTOR. Одновременное применение с ингибиторами mTOR (такими как темсиrolimus, сиролimus, эверолимус) может повышать риск возникновения ангионевротического отека (см. Раздел «Особенности применения»).

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 РААС. 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.

### Гидрохлортиазид

Следующие лекарственные средства могут взаимодействовать с тиазидными диуретиками при их одновременном применении

Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарин). Возможно усиление чувствительности к действию миорелаксантов.

Алкоголь (этанол), барбитураты, наркотические анальгетики, антидепрессанты. Может происходить потенцирование ортостатической гипотензии.

Противодиабетические препараты (пероральные противодиабетические средства и инсулин). На фоне лечения тиазидами возможно снижение глюкозотолерантности. Может возникнуть необходимость в изменении дозировки. Метформин следует применять с осторожностью из-за риска возникновения лактатацидоза вследствие возможной почечной недостаточности, связанной с приемом гидрохлортиазида.

Холестирамин и смолы колестипола. Анионно-обменные смолы могут уменьшить всасывание гидрохлортиазида. Однократные дозы колестирамина или смол колестипола снижают всасывание гидрохлортиазида из желудочно-кишечного тракта соответственно на 85% и 43%.

Удлинение интервала QT (например, прокаинамид, амиодарон, соталол). Повышенный риск тахикардии типа «пируэт».

Сердечные гликозиды. Гипокалиемия может повысить чувствительность или увеличить клинический ответ сердца на токсичность наперстянки (например, повышенная желудочковая возбудимость).

Амфотерицин В (парентерально), кортикостероиды, АКТГ, стимулирующие слабительные средства или глицеризин (обнаружен в лакрицы).

Гидрохлортиазид может усиливать нарушения электролитного баланса, преимущественно гипокалиемии.

При одновременном назначении диуретики (например, фуросемид), карбенексон или злоупотребления слабительными средствами.

Гидрохлортиазид может причинить повышение потери калия и / или магния.

Прессорные амины (например, адреналин). Тиазиды могут уменьшить ответную реакцию на прессорные амины, но недостаточно для того, чтобы исключить сопутствующий прием.

Цитотоксические препараты (например, циклофосфамид, метотрексат). Тиазиды, включая гидрохлортиазид, могут снижать выведение цитотоксических лекарственных средств почками и усилить их миелосупрессивный эффект.

Ингибиторы простагландин синтазы. У некоторых пациентов их применение может уменьшать диуретики, натрийуретический и антигипертензивные эффекты диуретиков.

Лекарственные средства, применяемые для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол). Может потребоваться коррекция доз лекарственных средств, способствующих выведению мочевой кислоты, поскольку гидрохлортиазид может повышать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Может возникнуть необходимость в увеличении дозы пробенецида или сульфинпиразона. Одновременный прием тиазидов может повышать частоту возникновения случаев гиперчувствительности к аллопуринолу.

Салицилаты. В случае приема высоких доз салицилатов гидрохлортиазид может усиливать их токсическое действие на центральную нервную систему.

Метилдопа. Есть отдельные сообщения о возникновении гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлортиазида и метилдопы.

Циклоспорин. При одновременном применении циклоспорина может усиливаться гиперурикемия и возрастать риск осложнений вроде подагры.

Антихолинергические средства (например, атропин, биперидена). Увеличивают биодоступность тиазидных диуретиков вследствие снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

Другие гипотензивные средства. Аддитивный эффект.

Гликозиды наперстянки. Гипокалиемию или гипوماгниемию, индуцированная приемом тиазидов может привести к развитию сердечной аритмии, вызванной гликозидами наперстянки.

Лекарственные препараты, на которые влияет изменение содержания калия в сыворотке крови. Периодический контроль содержания калия в сыворотке крови и ЭКГ рекомендованы при одновременном приеме лозартана / гидрохлортиазида с лекарственными средствами, на которые влияет изменение содержания калия в сыворотке крови (например, гликозиды наперстянки и

антиаритмические препараты), а также со следующими средствами (в том числе с антиаритмическими), которые вызывают тахикардию типа «пируэт», при этом гипокалиемия является благоприятным фактором тахикардии типа «пируэт» (желудочковой тахикардии):

антиаритмические препараты класса Ia (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид)

антиаритмические препараты класса III (амиодарон, соталол, дофетилида, ибутилид)

некоторые антипсихотические средства (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлупиразин, циаемемазин, сульпирид, сультопридом, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол)

другие препараты (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин для внутривенного введения, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамицин для внутривенного введения).

Соли кальция. Тиазидные диуретики могут увеличивать содержание кальция в сыворотке крови вследствие снижения его выведения. При необходимости назначения препаратов кальция дозу следует подбирать под контролем содержания кальция в сыворотке крови.

Влияние на результаты лабораторных исследований. Благодаря влиянию на метаболизм кальция тиазиды могут влиять на результаты оценки функции паращитовидных желез.

Карбамазепин. Учитывая риск симптоматической гипонатриемии необходимо осуществлять клинический и биологический мониторинг.

Йодсодержащие контрастные средства. В случае индуцированной диуретиками дегидратации п

идвищется риск развития острой почечной недостаточности, преимущественно при применении высоких доз контрастных средств. Пациенты нуждаются в регидратации до введения йодсодержащих препаратов.

НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловую кислоту > 3 г / сут и неселективные НПВС. При одновременном применении НПВП могут ослаблять антигипертензивный эффект гидрохлоротиазида и усиливать его влияние на уровень калия в сыворотке крови.

$\beta$ -блокаторы и диазоксид. Одновременное применение тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазид, с  $\beta$ -блокаторами может повышать риск гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут усиливать гипергликемический эффект диазоксида.

Амантадин. Тиазиды, в том числе гидрохлоротиазид, могут увеличивать риск побочных эффектов, амантадина.

## **Особенности применения**

### Эналаприл и гидрохлоротиазид

Артериальная гипотензия и дисбаланс электролитов. Симптоматическую гипотензию редко наблюдают у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. При применении эналаприла риск ее развития повышается у пациентов с нарушением водного баланса, например, вследствие терапии диуретиками, ограничение употребления соли, диализа, наличия диареи или рвоты. Необходимо проводить регулярный контроль уровня электролитов в сыворотке крови для таких пациентов. Симптоматическая артериальная 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 следует начинать под наблюдением врача.

Пациентов следует обследовать относительно клинических признаков водного и электролитного дисбаланса, как дегидратация, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, что может индуцировать печеночную энцефалопатию или печеночную кому; гипомагниемия или гипокалиемия, которые могут возникать вследствие диареи или рвоты. У таких пациентов следует периодически контролировать уровень электролитов в сыворотке крови.

Особенно внимательным должен быть подход к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, поскольку чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульта.

При развитии артериальной гипотензии пациента следует положить на спину и, если необходимо, ввести внутривенно 0,9% раствор натрия хлорида.

Транзиторная артериальная гипотензия при приеме препарата не является противопоказанием для лечения, которое можно продолжать после нормализации артериального давления и восстановления объема жидкости.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью и нормальным или пониженным артериальным давлением препарат может дополнительно уменьшить уровень артериального давления. Такую реакцию на прием препарата можно ожидать и ее не следует расценивать как основание для прекращения лечения. В тех случаях, когда артериальная гипотензия становится резистентной к лечению, следует уменьшить дозу и / или прекратить лечение

диуретиком и / или препаратом.

Двойная блокада РААС. 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. Есть данные, что у пациентов с установленным атеросклеротическим поражением сосудов, сердечной недостаточностью или диабетом с конечным поражением органов двойная блокада РААС 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 РААС. Не следует применять эналаприл с алискиреном пациентам с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (СКФ <60 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>).

Нарушение функции почек. Сообщалось о нарушении функции почек, вызванное эналаприлом, особенно у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или заболеваниями почек, включая стеноз почечных артерий. Если диагноз установлен быстро и проведено соответствующее лечение, почечная недостаточность, связанная с терапией эналаприлом, обычно обратима.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без ранее существующей почечной недостаточности при приеме эналаприла вместе с диуретиком наблюдается повышение мочевины и креатинина в сыворотке крови. Могут потребоваться уменьшение дозы эналаприла и / или прекращения приема диуретиков. В таком случае необходимо учитывать возможность стеноза почечных артерий.

Гиперкалиемия. Комбинация эналаприла и диуретика в низких дозах может вызвать гиперкалиемии.

Литий. Сопутствующий прием эналаприла и лития обычно не рекомендуется.

Пациенты пожилого возраста. Эффективность и переносимость эналаприла малеата и гидрохлоротиазида, которые применяются одновременно, подобные как у пациентов пожилого возраста, так и у младших взрослых пациентов с артериальной гипертензией.

### Эналаприл

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.

Реноваскулярная гипертензия. У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом аорты единой здоровой почки, принимающих ингибиторы АПФ, существует повышенный риск развития артериальной гипотензии. Даже при слабых изменениях креатинина сыворотки крови может ухудшиться функция почек. У этих пациентов лечение следует начинать под строгим медицинским контролем, с низких доз и при тщательном корректировке доз и контроле функции почек.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе. У пациентов, находящихся на диализе с использованием мембран с высокой проницаемостью (например AN 69) и сопутствующим лечением ингибиторами АПФ, в

некоторых случаях развивались анафилактоидные реакции. Поэтому для таких пациентов рекомендуется применение диализных мембран другого типа или антигипертензивных средств другой группы.

Пересадка почек. Опыт применения препарата пациентам с недавно перенесенной пересадкой почки отсутствует. Поэтому лечение препаратом для них не рекомендуется.

Нарушение функции печени. Очень редко с применением ингибиторов АПФ связывают синдром, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует до некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм этого синдрома неизвестен. Пациентам, получающим ингибиторы АПФ, при возникновении желтухи или значительном повышении печеночных ферментов следует прекратить их прием и получить соответствующую медицинскую помощь.

Нейтропения / агранулоцитоз. Были сообщения о нейтропении / агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия у пациентов, получающих терапию ингибиторами АПФ. Нейтропения редко возникает у пациентов с нормальной функцией почек и без особых факторов риска. Эналаприл следует очень осторожно применять пациентам с коллагенозом, при иммунодепрессивной терапии, при лечении аллопуринолом или прокаинамидом, или при комбинации вышеуказанных факторов риска, особенно если раньше установлено нарушение функции почек. В некоторых из таких пациентов развиваются тяжелые инфекции, которые иногда не реагируют на интенсивную терапию антибиотиками.

При применении эналаприла этим пациентам рекомендуется периодический мониторинг лейкоцитов, а пациента следует предупредить об информировании врача о любых признаках инфекции.

Гиперкалиемиа. Во время лечения ингибиторами АПФ, включая эналаприл, у некоторых пациентов наблюдалось повышение уровня калия в крови. Риск возникновения гиперкалиемиа повышен у пациентов с почечной недостаточностью, нарушением функции почек в возрасте > 70 лет, с сахарным диабетом, преходящими состояниями, в частности обезвоживанием, острой сердечной декомпенсацией, метаболическим ацидозом и сопутствующим приемом калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, эплеренона, триамтерен или амилорид) при использовании пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий; а также у пациентов, принимающих другие препараты, которые могут вызвать повышение уровня калия в сыворотке 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 сыворотке крови. Гиперкалиемиа 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 уровня калия в сыворотке крови.

Гипогликемия. Пациентам с сахарным диабетом, принимающих пероральные противодиабетические препараты или инсулин, необходим тщательный гликемический контроль, особенно в первый месяц лечения ингибиторами АПФ.

Повышенная чувствительность / ангионевротический отек. У пациентов, которых лечили ингибиторами АПФ, в некоторых случаях появлялся ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и / или гортани. Он может возникать в любое время в течение лечения. В таком случае применение препарата необходимо немедленно прекратить и установить постоянное наблюдение за пациентом, чтобы удостовериться в полном исчезновении симптомов. Даже если отмечается только отек языка при отсутствии дыхательного дистресса, пациенту может потребоваться длительное наблюдение, поскольку лечение антигистаминными и кортикостероидными агентами может быть недостаточным.

Очень редко сообщали о летальном ангионевротический отек гортани или языка. При возникновении отека языка, голосовой щели или гортани вероятно возникновение обструкции дыхательных путей, особенно у пациентов, перенесших операцию на органах дыхания. В этих случаях необходимо применение неотложной терапии, которая может включать подкожное введение раствора адреналина 1: 1000 (0,3-0,5 мл) и / или меры по обеспечению свободной проходимости дыхательных путей.

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

Пациенты, имеющие в анамнезе ангионевротический отек, который не связывают с применением ингибиторов АПФ, могут иметь повышенный риск его возникновения и при применении ингибиторов АПФ.

Совместное применение ингибиторов АПФ с ингибиторами mTOR (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус) может повышать риск возникновения ангионевротического отека.

Анафилактоидные реакции при десенсибилизирующей терапии. Изредка у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, при проведении десенсибилизации 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 при афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Редко при аферез ЛПНП с помощью декстрансульфатом у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, могут проявляться опасные для жизни анафилактоидные реакции. Таких реакций можно избежать при временной отмене терапии ингибитором АПФ перед каждым аферезом.

Кашель. Сообщалось о возникновении кашля при лечении ингибиторами АПФ. Обычно кашель носит непродуктивный, стойкий характер и прекращается после отмены препарата. Кашель в связи с лечением ингибитором АПФ необходимо учитывать при дифференциальной диагностике кашля.

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

Расовый фактор. Как сообщали другие ингибиторы АПФ, эналаприл может менее эффективно снижать артериальное давление у пациентов негроидной расы с гипертензией, чем у пациентов другой расы, что, возможно, объясняется низким уровнем ренина в крови этих пациентов.

гидрохлортиазид

Нарушение функции почек. Тиазиды могут оказаться недостаточно эффективными диуретиками для лечения пациентов с нарушением функции почек, а также при клиренсе креатинина 30 мл / мин и ниже (то есть при умеренной или выраженной почечной недостаточности).

Препарат не следует назначать пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <80 мл / мин), пока титрования отдельных компонентов препарата не укажет на необходимость доз, присутствующих в комбинированных таблетках.

Нарушение функции печени. Тиазиды следует с осторожностью применять пациентам с нарушениями функции печени или прогрессирующим заболеванием печени, поскольку даже при незначительных отклонениях жидкостного и электролитного баланса может возникнуть печеночная кома.

Метаболические и эндокринные эффекты. Терапия тиазидами может изменять толерантность к глюкозе. Может потребоваться коррекция доз противодиабетических препаратов, включая инсулин. Лечение тиазидами может спровоцировать проявления латентного диабета.

Тиазиды могут снижать уровни натрия, магния и калия в сыворотке крови.

Повышение уровня холестерина и триглицеридов может ассоциироваться с терапией тиазидными диуретиками; однако в течение применения малых доз (12,5 мг) сообщалось о минимальный эффект или о его отсутствии.

Тиазиды могут уменьшить выведение кальция с мочой и вызвать периодическое незначительное повышение кальция в сыворотке крови. Выраженная гиперкальциемия может быть проявлением скрытого гиперпаратиреозидизма. Применение тиазидов следует прекратить перед проведением тестов по функции щитовидной железы.

Терапия тиазидными диуретиками может вызвать гиперурикемией и / или обострение подагры у некоторых пациентов. Однако эналаприл может повышать уровень мочевой кислоты в моче и, таким образом может ослабить гиперурикемический эффект гидрохлортиазида.

Хотя нет имеющихся данных из контролируемых клинических исследований для пациентов, получающих комбинацию эналаприла и гидрохлортиазида, им, как для пациентов, получающих терапию диуретиками, следует регулярно измерять уровни электролитов в сыворотке крови через соответствующие интервалы времени.

Тиазиды (включая гидрохлортиазид) могут вызывать дисбаланс жидкости и электролитов (гипокалиемия, гипонатриемия и гипохлоремический алкалоз). Опасными признаками нарушения водно-электролитного баланса является ксеростомия, жажда, слабость, летаргический сон, сонливость, утомляемость, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота).

Хотя в течение применения тиазидных диуретиков может возникнуть гипокалиемия, совместимая терапия с эналаприлом может уменьшить выраженность гипокалиемии, вызванной применением диуретика. Риск гипокалиемии может повышаться у пациентов с циррозом печени, у пациентов с повышенным диурезом, с недостаточным пероральным употреблением электролитов и у пациентов, которые одновременно получают терапию кортикостероидами или АКТГ.

В жаркую погоду у пациентов, склонных к отекам, может возникать гипонатриемия за счет разжижения крови. Дефицит хлоридов обычно умеренный и не требует лечения.

Тиазиды повышают выведение магния с мочой, что может привести к гипомагниемии.

*Препарат может влиять на результаты следующих лабораторных анализов:*

- препарат может снижать уровень связанного с белками йода в плазме крови
- лечение следует прекратить перед проведением лабораторного обследования для оценки функции паращитовидных желез
- препарат способен повышать концентрацию свободного билирубина в сыворотке крови
- гидрохлортиазид, что может давать положительный результат в антидопинговом тесте.

Повышенная чувствительность. У пациентов, склонных к аллергии, или у больных бронхиальной астмой в анамнезе могут возникать реакции повышенной чувствительности к гидрохлортиазиду.

При применении тиазидных диуретиков наблюдалось обострение или активация системной красной волчанки.

Препараты, содержащие сульфонамид или производные сульфонамида, могут вызвать идиосинкратический реакцию, вызывает хориоидальной выпот с дефектом зрительного поля, транзиторной миопией и острую закрытоугольную глаукомой. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или

боль в глазу и, как правило, возникают в течение нескольких часов или недель с начала применения препарата.

Нелеченная острая глаукома может привести к необратимой потере зрения. Основное лечение - это скорее прекратить применение лекарственных средств. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложная медикаментозное или хирургическое лечение. Фактором риска развития острой закрытоугольной глаукомы может быть аллергия на сульфонамид или пенициллин в анамнезе.

Немеланомного рак кожи. Известно, что повышенный риск развития немеланомного рака кожи [базально-клеточной карциномы (BCC) и плоскоклеточной карциномы (SCC)] с увеличением кумулятивной дозы воздействия гидрохлортиазида наблюдался в двух эпидемиологических исследованиях, основанных на данных датского национального реестра рака. Фотосенсибилизирующее действие гидрохлортиазида может выступать в качестве возможного механизма для немеланомного рака кожи. Пациенты, принимающие гидрохлортиазид, должны быть проинформированы о риске немеланомного рака кожи и регулярно проверять кожу на наличие новых повреждений и оперативно сообщать о любых подозрительных поражениях кожи. Возможны профилактические мероприятия, такие как ограниченное влияние солнечного света и УФ-лучей и, в случае воздействия, адекватную защиту должны быть рекомендованы пациентам с целью сведения к минимуму риска развития рака кожи. Подозрительные поражения кожи следует оперативно исследовать, включая гистологические исследования биопсий. Использование гидрохлортиазида также может быть пересмотрен в пациентов, подвергшихся предыдущий немеланомного рак кожи.

Препарат содержит лактозу. Если у пациента установлена непереносимость некоторых сахаров, необходимо проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать этот препарат.

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

Во время управления автомобилем и другими механическими средствами следует быть осторожными и учитывать возможность возникновения нежелательных реакций со стороны нервной системы, включая головокружение или сонливость.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Ингибиторы АПФ противопоказано применять беременным и женщинам, планирующим беременность (см. Раздел «Противопоказания»).*

Пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативное антигипертензивное лечение, которое имеет утвержденный профиль безопасности применения в период беременности. Если беременность установлена, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, если это возможно, начать альтернативную терапию. Эпидемиологические заключения относительно риска тератогенности после воздействия ингибиторов АПФ в течение I триместра беременности не однозначны; однако нельзя исключать некоторого повышения риска. Известно, что применение ингибиторов АПФ во II и III триместре беременности может вызвать развитие фетотоксичности (снижение функции почек, олигогидрамнион, ретардация окостенения черепа) и неонатальной токсичности (почечную недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия). При назначении эналаприла необходимо информировать пациентку относительно потенциального вреда для плода.

Если прием ингибиторов АПФ проходил в период беременности, следует проводить периодические ультразвуковые обследования для оценки интраамниотического пространства. Однако как врачам, так и пациентам необходимо знать о том, что олигогидрамнион может развиться уже после появления у плода необратимых повреждений.

Если применение ингибиторов АПФ произошло во втором триместре беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование функции почек эмбриона и черепа эмбриона.

Младенцев, матери которых принимали ингибиторы АПФ, следует тщательно проверять на предмет артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. Эналаприл, который обладает способностью проникать через плаценту, можно частично вывести из организма новорожденного путем перитонеального диализа; теоретически его можно вывести путем обменного переливания крови, хотя нет опыта проведения последней процедуры.

Опыт применения гидрохлоротиазида в период беременности, особенно в период первого триместра, ограничен. Данных, полученных из исследований на животных, недостаточно.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. При применении во II и III триместрах беременности гидрохлоротиазид может нарушить фетоплацентарный кровообращение и вызывать желтуху у плода или у новорожденного ребенка, электролитный дисбаланс и тромбоцитопения.

Гидрохлоротиазид нельзя применять для лечения отеков, артериальной гипертензии или преэклампсии у беременных, поскольку вместо благотворного влияния на течение заболевания он повышает риск уменьшения объема плазмы и ухудшает матковоплацентарное кровоснабжение.

Гидрохлортиазид не следует использовать для лечения эссенциальной артериальной гипертензии у беременных.

Гидрохлоротиазид нельзя применять в период беременности.

Кормления грудью. Ограниченные фармакокинетические данные свидетельствуют об очень низких концентрациях в грудном молоке. Хотя такие концентрации и считаются клинически незначительными, применение препарата не рекомендуется в период кормления грудью новорожденных, поскольку существует гипотетический риск эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и почек, а также из-за недостаточного опыта такого применения.

Гидрохлоротиазид проникает в грудное молоко; его применение в период кормления грудью противопоказано. Если его применения крайне необходимо, кормление грудью необходимо прекратить.

### **Способ применения и дозы**

*Артериальная гипертензия.* Таблетки с фиксированной комбинацией эналаприла малеата и гидрохлоротиазида назначать пациентам, у которых артериальное давление недостаточно контролируется только одним эналаприлом.

Применение фиксированной комбинации эналаприла малеата и гидрохлоротиазида не назначать для начальной терапии и обычно рекомендуется после корректировки доз отдельно каждого из компонентов. Но при клинической целесообразности можно переходить сразу от монотерапии к фиксированной комбинации.

Режим дозирования устанавливает врач индивидуально в зависимости от состояния больного и степени тяжести артериальной гипертензии. Лечение следует начинать с низких доз препарата с постепенным увеличением дозировки. Препарат применять внутрь независимо от приема пищи. Установленную суточную дозу следует принимать утром вместе с большим количеством жидкости.

Обычно доза составляет 1 таблетку, которую следует применять 1 раз в сутки. При необходимости дозировка может быть повышена до 2 таблеток в сутки,

которые следует применять 1 раз в сутки.

Предварительное лечение диуретиками: симптоматическая гипотензия может возникнуть в начале терапии эналаприлом. Чаще она наблюдается у пациентов, у которых предшествующая терапия диуретиками вызвала нарушение водно-электролитного баланса. Терапию диуретиками следует прекратить за 2-3 дня до начала терапии препаратом.

#### *Дозирование при нарушении функции почек*

КК более 30 мл / мин. Для пациентов с нарушениями почек с клиренсом креатинина  $\geq 30$  мл / мин до переходом к фиксированной комбинации необходима коррекция дозы эналаприла путем титрования. Для таких пациентов петлевые диуретики более приемлемые по тиазиды. Доза эналаприла и гидрохлоротиазида должно быть наименьшим. Необходим периодический контроль калия и креатинина, например, каждые 2 месяца, когда состояние пациента стабилизировалось.

Клиренс креатинина менее 30 мл / мин. Применение препарата противопоказано.

*Особые популяции.* Для пациентов с уменьшением объема жидкости / соли начальная доза эналаприла составляет до 5 мг (применять в соответствующей дозировке). Для таких пациентов рекомендуется титрование монокомпонентов.

Дозирование для пациентов пожилого возраста. Применение препарата у пациентов пожилого возраста осуществлять в таких же дозах, как и для молодых пациентов. В случае физиологической почечной недостаточности перед переходом к фиксированной комбинации необходима коррекция дозы эналаприла путем титрования.

#### **Дети**

Безопасность и эффективность применения препарата у детей не установлены.

#### **Передозировка**

Лечение - симптоматическое и поддерживающее. Применение препарата следует прекратить и тщательно обследовать пациента. Предложенные меры включают: провоцирование рвоты, если препарат был принят недавно, а также коррекцию дегидратации, электролитного дисбаланса и артериальной гипотензии с помощью общепринятых мероприятий.

Эналаприла малеат. Основным проявлением передозировки является выраженная артериальная гипотензия, возникает в течение 6 часов после приема препарата и сопровождается блокадой РААС и ступором. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторами АПФ, могут включать циркулярный шок, электролитный дисбаланс, гипервентиляцию легких, тахикардия, учащенное сердцебиение, головокружение, тревожность и кашель. Уровни эналаприла 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 эналаприлата. При появлении артериальной гипертензии можно рассмотреть необходимость инфузий ангиотензина II и / или введения катехоламинов.

Заказным лечением при передозировке является введение 0,9% раствора натрия хлорида. Эналаприл может быть выведен из системного кровообращения с помощью гемодиализа.

При брадикардии, резистентной к терапевтическим средств, показана терапия с помощью кардиостимулятора.

Гидрохлортиазид. Частыми признаками и симптомами являются проявления гипокалиемии, гипохлоремии, гипонатриемии и дегидратации вследствие чрезмерного диуреза. Если также применять препарат наперстянки, гипокалиемия может усилить проявления сердечной аритмии. Также проявлениями передозировки может быть тахикардия, артериальная гипотензия, шок, слабость, спутанность сознания, головокружение, спазмы мышц, парестезии, истощение, нарушение сознания, тошнота, рвота, жажда, полиурия, олигурия, анурия, алкалоз, повышенный уровень азота мочевины в крови (в основном почечная недостаточность).

Следует постоянно контролировать важные показатели жизнедеятельности, концентрации электролитов и уровень креатинина в сыворотке крови.

## **Побочные реакции**

*Наиболее частыми побочными реакциями были:* головокружение и повышенная утомляемость, обычно исчезали при снижении дозы и редко требовали отмены препарата.

*Другими побочными реакциями (1-2%) были:* мышечные судороги, тошнота, астения, ортостатические эффекты, включая гипотензию, головная боль, кашель и импотенция.

Включены побочные реакции, о которых сообщалось при применении одного эналаприла или одного гидрохлоротиазид, или во время клинических исследований, или после выхода препарата на рынок.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* неортостатической гипотензия, пальпитация, тахикардия, боль в грудной клетке.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* панкреатит, диарея, рвота, диспепсия, боль в животе, пептические язвы, метеоризм, запор, сухость во рту, афтозные язвы.

*Со стороны нервной системы / психики:* обмороки, бессонница, сонливость, парестезии, головокружение, утомляемость, недомогание, нервозность, парез (вследствие гипокалиемии).

*Со стороны органов дыхания:* одышка, аллергический альвеолит.

*Со стороны кожи:* синдром Стивенса-Джонсона, сыпь, зуд, усиленная потливость, гипергидроз, фотосенсибилизация или другие дерматологические реакции.

*Со стороны крови:* снижение уровня гемоглобина, гематокрита, а также об уменьшении количества тромбоцитов и лейкоцитов, редко - о нейтропении, тромбоцитопения, угнетение функции костного мозга.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* нарушение функции почек, почечная недостаточность, протеинурия.

*Со стороны репродуктивной системы:* снижение либидо.

*Метаболические расстройства:* подагра.

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:* шум в ушах.

*Другие:* сообщали о симптомокомплекс, который может включать несколько или все следующие симптомы: лихорадка, серозит, васкулит, миалгия / миозит и артралгия / артрит, положительный тест на антинуклеарные антитела, повышение СОЭ, эозинофилия, лейкоцитоз.

*Реакции гиперчувствительности:* редко сообщали о случаях ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и / или гортани (см. Раздел «Особенности применения»). Очень редко сообщали о кишечинальный ангионевротический отек при применении ингибиторов АПФ, включая эналаприл.

*Изменения лабораторных показателей:* гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия. Наблюдались повышение уровня азота, мочевины и креатинина сыворотки крови, повышение уровня печеночных ферментов и / или билирубина в сыворотке крови. Эти симптомы, как правило, носят обратимый характер при отмене препарата. Отмечались случаи гиперкалиемии, гипохлоремического алкалоза, гипوماгнемии, гиперкальциемии, повышение уровня холестерина и триглицеридов крови.

*Влияние на результаты следующих лабораторных показателей:*

- препарат может снижать уровень связанного с белками йода в плазме крови
- препарат способен повышать концентрацию свободного билирубина в сыворотке крови
- через влияние на обмен кальция тиазиды могут влиять на результаты оценки функции паращитовидных желез, поэтому перед обследованием оценки их функции лечения следует прекратить.

Дополнительные побочные реакции, которые наблюдались при применении отдельных компонентов препарата и могут быть потенциальными побочными эффектами препарата.

### Эналаприл

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* илеус, анорексия, изменение вкусовых ощущений, стоматит, глоссит, тошнота.

*Со стороны пищеварительной системы:* печеночная недостаточность, гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический), холецистит, печеночный некроз, холестаза.

*Со стороны нервной системы / психики:* депрессия, спутанность сознания, расстройства сна, аномальные сновидения, астения.

*Со стороны органов дыхания:* легочные инфильтраты, бронхоспазм / астма, боль в горле и охриплость голоса, ринорея.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* нарушение сердечного ритма, стенокардия, ортостатическая гипотензия, инфаркт миокарда или инсульт (возможно, вследствие чрезмерной артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска), феномен Рейно.

*Со стороны кожи и слизистых оболочек:* фотосенсибилизация, алопеция, эритродермия, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, пузырчатка.

*Со стороны крови:* апластическая и гемолитическая анемия, гипонатриемия.

*Со стороны иммунной системы:* крапивница, анафилактический шок, аутоиммунные нарушения.

*Метаболические расстройства:* гипогликемия.

*Другие:* нечеткость зрения, лимфаденопатия, олигурия, синдром нарушения секреции АДГ, мышечные судороги.

### Гидрохлортиазид

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* аритмия.

*Со стороны пищеварительной системы:* желтуха (внутрипеченочный, холестатическая), печеночный некроз, холестаз, холецистит.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* анорексия, раздражение желудка, сиаладенит, изменение вкусовых ощущений, тошнота.

*Метаболические расстройства:* глюкозурия, гипохлоремический алкалоз (что может индуцировать печеночную энцефалопатию или печеночную кому), гиперурикемия (что может провоцировать подагрические приступы у пациентов с асимптомным течением заболевания), гипогликемия, снижение глюкозотолерантности (что может вызвать манифестацию латентного сахарного диабета).

*Со стороны крови:* лейкопения, тромбоцитопения, апластическая и гемолитическая анемия.

*Со стороны иммунной системы:* анафилактические реакции, крапивница.

*Со стороны кожи и слизистых оболочек:* светочувствительность, некротизирующий ангииты (васкулит), токсический эпидермальный некролиз.

*Со стороны органов зрения:* ксантопсия, преходящее нарушение зрения, хориоидальной выпот.

*Со стороны органов дыхания:* респираторный дистресс (включая пневмонию и отек легких).

*Со стороны нервной системы / психики:* беспокойство, дезориентация, изменения настроения, истощение.

*Изменения лабораторных показателей:* электролитный дисбаланс (включая гипонатриемию).

*Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы): частота неизвестна - немеланомного рак кожи (базально-клеточный рак и плоскоклеточный рак). На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований наблюдался кумулятивный дозозависимый связь между гидрoхлоритиазидом и немеланомного раком кожи.*

*Другие: лихорадка, интерстициальный нефрит, спазмы мышц, судороги, жажда, половые расстройства.*

### **Срок годности**

4 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 20 таблеток в картонной пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Общество с ограниченной ответственностью «Фармацевтическая компания» Здоровье».

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, 61013, Харьковская обл., Город Харьков, улица Шевченка, дом 22.

### **Источник инструкции**

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