

Состав

действующие вещества: 1 таблетка содержит эналаприла малеата 10 мг и гидрохлоротиазида 12,5 мг;

вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат, лактоза, крахмал кукурузный, крахмал прежелатинизованный, тальк, магния стеарат.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: круглые плоские таблетки белого цвета с насечкой с одной стороны, со скошенными краями.

Фармакотерапевтическая группа

Комбинированные препараты ингибиторов АПФ (АПФ). Код АТХ C09B A02.

Фармакодинамика

Лекарственное средство является комбинацией ингибитора АПФ (эналаприла малеат) и диуретика (гидрохлоротиазид).

АПФ - это пептидилова дипептидаза, что катализирует превращение ангиотензина I в прессорное субстанцию ангиотензин II. После абсорбции эналаприл гидролизруется до эналаприлата, который ингибирует АПФ. Подавление АПФ приводит к уменьшению уровня в плазме крови ангиотензина II, что приводит к увеличению активности ренина плазмы крови (из-за подавления негативного обратной связи при высвобождении ренина) и уменьшение секреции альдостерона.

АПФ идентичен кининазы ИИ. Итак, эналаприл может также блокировать распад брадикинина, который является мощным вазодепрессорным пептид. Однако роль этого факта в реализации терапевтических эффектов эналаприла остается невыясненной.

Механизм действия

Хотя механизм, через который эналаприл снижает артериальное давление, прежде всего связывают с угнетением активности ренин-ангиотензин-(РААС), которая играет основную роль в регуляции артериального давления, эналаприл может проявлять антигипертензивный эффект даже у пациентов с

низкорениновой гипертензией.

Эналаприла малеат - гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид - диуретическое и гипотензивное средство, который увеличивает активность ренина плазмы. Хотя эналаприл оказывает гипотензивное действие даже у пациентов с низкорениновой гипертензией, одновременное назначение гидрохлоротиазида способствует большему снижению артериального давления у этих пациентов.

Двойная блокада

Два крупных рандомизированных контролируемых исследования (ONTARGET - текущее международное исследование применения тельмизартана отдельно и в комбинации с рамиприлом, VA NEPHRON-D - исследование нефропатии при диабете, проведенного департаментом США по делам ветеранов, изучали применение комбинации ингибитора АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина (АРА) II.

ONTARGET - исследование, проведенное с участием пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе или с сахарным диабетом II типа, который сопровождался признаками поражения органов-мишеней. VA NEPHRON-D - исследование, проведенное с участием пациентов с сахарным диабетом II типа и диабетической нефропатией.

Эти исследования не показали существенного результата по почкам или сердечно-сосудистой системы и снижения смертности, в то же время наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острого поражения почек и/или гипотензии по сравнению с монотерапией. Учитывая аналогичные фармакодинамические свойства, эти результаты также могут касаться других ингибиторов АПФ и АРА II.

Таким образом, ингибиторы АПФ и АРА II не следует применять одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

ALTITUDE, исследования алискиреном при диабете II типа с применением конечных точек, связанных с сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями, было призвано проверить преимущества добавления алискиреном к стандартной терапии ингибиторами АПФ или АРА II у пациентов с сахарным диабетом II типа и хроническими заболеваниями почек или сердечно-сосудистой системы, или обеими патологиями. Исследование было прекращено преждевременно из-за повышенного риска неблагоприятных исходов. Смертность из-за сердечно-сосудистых заболеваний и инсульт в группе алискиреном была выше, чем в группе плацебо, а указанные побочные явления и

серьезные побочные явления (гиперкалиемию, гипотензия и нарушения функции почек) чаще наблюдались в группе алискиреном, чем в группе плацебо.

Немеланомный рак кожи

В эпидемиологических исследованиях было установлено кумулятивный дозозависимый связь между гидрохлоротиазидом и немеланомного раком кожи (НМРШ). Одно исследование охватывало 71533 случая базальноклеточный карциномы (БКК) и 8629 случаев плоскоклеточного карциномы (ПКК), с 1430883 и 172462 пациентов группы контроля соответственно. Высокие дозы гидрохлоротиазида (≥ 50000 мг кумулятивная доза) были связаны с скорректированным коэффициентом риска (КР) 1,29 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,23-1,35) для БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) для ПКК. Наблюдался четкая взаимосвязь между совокупной дозой и случаями БКК и ПКК. Другое исследование показало возможную связь между раком губы (ПКК) и влиянием гидрохлоротиазида: 633 случая рака губы обнаружено в контрольной группе с 63067 человек при использовании стратегии случайной выборочной совокупности. Было продемонстрировано четкая связь с совокупной дозой для каждого пациента с скорректированным КР 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), КР 3,9 (3,0-4,9) - для высокой общей дозы (не менее 25000 мг) и КР 7,7 (5,7-10,5) - для самой общей дозы (не менее 100000 мг) (см. раздел «Особенности применения»).

Фармакокинетика

Эналаприл

Всасывания

После приема внутрь эналаприл быстро абсорбируется, достигая максимальной концентрации в сыворотке крови в течение 1 часа. Основываясь на показателе выведение с мочой, объем абсорбции эналаприла при пероральном применении составляет примерно 60-70%.

После абсорбции эналаприл быстро и экстенсивно гидролизуетс до эналаприлата - мощного ингибитора АПФ. Максимальные концентрации эналаприлата в сыворотке крови достигается через 3-4 часа после перорального применения эналаприла малеата. Выводится эналаприл в основном почками. Основными компонентами в моче является эналаприлат, что составляет примерно 40% дозы, и эналаприл в неизмененном виде. За исключением преобразования в эналаприлат, признаков существенного метаболизма эналаприла нет. Профиль концентрации эналаприлата в сыворотке крови характеризуется пролонгированной терминальной фазой, что, вероятно, связано со связыванием АПФ. У лиц с нормальной функцией почек равновесное

состояние концентраций эналаприлата в сыворотке крови достигается на 4-й день приема внутрь эналаприла. Прием пищи не влияет на абсорбцию эналаприла в желудочно-кишечном тракте. Объем абсорбции и гидролиз эналаприла подобны при приеме различных доз в пределах рекомендованного терапевтического диапазона.

Распределение

Исследования на собаках свидетельствуют о том, что эналаприл не проникает через гематоэнцефалический барьер или проникает в незначительном количестве; эналаприлат не попадают в мозг. Эналаприл через плацентарный барьер. Гидрохлоротиазид через плацентарный барьер, но не пересекает гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

За исключением преобразования в эналаприлат, признаков существенного метаболизма эналаприла нет. Гидрохлоротиазид не поддается метаболизма и быстро выводится почками.

Вывод

Эналаприлат выводится преимущественно почками. Основными компонентами препарата в моче эналаприлат, что составляет около 40% от дозы, и эналаприл в неизмененном виде. Эффективный период полувыведения для накопления эналаприлата после многократного приема эналаприла малеата составляет 11 часов. В исследованиях концентрации гидрохлоротиазида в плазме в течение по крайней мере 24 часов период полувыведения изменялся в пределах от 5,6 до 14,8 часа. Гидрохлоротиазид не поддается метаболизма и быстро выводится почками. При пероральном применении как минимум 61% дозы выводится в неизмененном виде в течение 24 часов.

Почечная недостаточность

Эналаприлат выводится из общего кровообращения с помощью гемодиализа.

Лактация

После однократного приема дозы 20 мг в пяти женщин после родов средняя максимальная концентрация эналаприла в грудном молоке составляла 1,7 мкг/л (диапазон от 0,54 до 5,9 мкг/л) через 4-6 часов после приема. Максимальная концентрация эналаприлата составила 1,7 мкг/л (диапазон 1,2-2,3 мкг/л); пики наблюдались в разное время в течение 24 часов. По данным пиковой концентрации в грудном молоке, расчетная максимальная доза, которую

получает ребенок при грудном вскармливании, составляет около 0,16% от материнской дозы в пересчете на массу тела. Женщина, которая принимала эналаприл для перорального применения по 10 мг в сутки в течение 11 месяцев, имела пиковую концентрацию эналаприла в молоке 2 мкг/л через 4 часа после приема и пиковую концентрацию эналаприлата 0,75 мкг/л примерно через 9 часов после приема. Общее количество эналаприла и эналаприлата, которую определяли в грудном молоке в течение 24 часов, составила 1,44 мкг/л и 0,63 мкг/л молока соответственно. Концентрация эналаприлата в грудном молоке не определялась (<0,2 мкг/л) через 4 часа после однократного приема 5 мг эналаприла у одной женщины и 10 мг в двух женщин; уровне эналаприла не определялись.

Показания

Артериальная гипертензия у пациентов, которым показана комбинированная терапия.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к эналаприлу и другим ингибиторам АПФ, гидрохлоротиазида и к другим производным сульфонамидов или другим компонентам препарата Энап®-HL.
- Наличие в анамнезе ангионевротического отека, связанного с предыдущим лечением ингибиторами АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Тяжелые нарушения 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.
- При проведении гемодиализа.
- Клиническое состояние после трансплантации почки.
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Анурия, первичный гиперальдостеронизм.
- Резистентная к лечению гипокалиемия или гиперкалиемия.
- Рефрактерная гипонатриемия.
- Симптоматическая гиперурикемия (подагра).
- Беременность или планирование беременности (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 м²) (см. Разделы «Фармакологические» и «Особенности

применения»).

- Одновременное применение с терапией сакубитрилом/вальсартаном - за повышенного риска ангионевротического отека. Препарат не следует применять в течение 36 часов после последнего приема сакубитрилу/валсартана - препарата, содержащего ингибитор неприлизину - или после перехода из него на другой препарат (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения »).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Еналприлу малеат и гидрохлоротиазид

Другие антигипертензивные препараты

Одновременное применение таких лекарственных средств может усиливать гипотензивное действие препарата. Одновременное применение нитроглицерина и других нитратов или вазодилататоров может дополнительно снизить артериальное давление.

Литий

При одновременном применении лития и ингибиторов АПФ обратимо повышается концентрация лития в сыворотке крови и увеличивается его токсичность. Одновременное применение тиазидных диуретиков и ингибиторов АПФ может дополнительно повышать уровень лития и увеличивать риск токсического действия лития. Применение эналаприла / гидрохлоротиазида с литием не рекомендуется.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловую кислоту > 3 г / сут и неселективные НПВП, могут ослаблять антигипертензивные эффекты ингибиторов АПФ, эффект диуретиков и 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 НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, одновременное применение АРА II и ингибиторов АПФ вызывает аддитивный эффект на повышение калия в сыворотке крови и дальнейшее ухудшение 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 требуют тщательного контроля функции почек в начале сопутствующей терапии и регулярно во время сопутствующего лечения.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

В клинических исследованиях было продемонстрировано, что двойная блокада РААС при одновременном применении ингибиторов АПФ, АРА II или алискиреном связана с повышенным риском побочных явлений, таких как гипотензия, гиперкалиемия и ухудшение функции почек (в том числе острая почечная недостаточность), по сравнению с приемом одного препарата, блокирующего РААС (см. разделы «Фармакодинамические свойства», «Противопоказания», «Особенности применения»).

Эналаприл

Калийсберегающие диуретики, калийсодержащими пищевые добавки или заменители соли калия

Хотя уровень калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получающих эналаприл, может возникать гиперкалиемия. Применение калийсберегающих диуретиков (например спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорид), а также применение пищевых добавок или заменителей соли, содержащих калий, может привести к существенному повышению уровня калия в сыворотке крови. Следует также соблюдать осторожность при совместном применении эналаприла с другими препаратами, повышающими уровень калия в сыворотке крови, например триметоприм и тримоксазол (триметоприм / сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающих диуретиков подобно амилорид. Поэтому комбинация эналаприла с вышеупомянутыми препаратами не рекомендуется. 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»).

Препараты, повышающие риск ангионевротического отека

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом / вальсартаном противопоказано в связи с повышенным риском возникновения ангионевротического отека (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимусом, темсиролимусом) и вилдаглиптином повышает риск развития ангионевротического отека (см. Раздел «Особенности применения»).

Тримоксазол (триметоприм / сульфаметоксазол)

У пациентов, одновременно принимающих тримоксазол (триметоприм / сульфаметоксазол), повышается риск развития гиперкалиемии (см. Раздел «Особенности применения»).

Циклоспорин. При одновременном применении циклоспорина может усиливаться гиперкалиемия, что может провоцировать подагрические приступы у пациентов с асимптомным течением заболевания.

Гепарин

Гиперкалиемия может возникать при одновременном применении ингибиторов АПФ с гепарином. Рекомендуется мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

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 реакции 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

Алкоголь усиливает гипотензивное действие ингибиторов АПФ.

Противодиабетические препараты

Эпидемиологические исследования указывают на то, что 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 (см. Раздел «Побочные реакции»).

Ацетилсалициловая кислота, тромболитиков, бета-блокаторы

Эналаприл с осторожностью можно применять вместе с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитических средств и бета-блокаторами.

Сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина

Сообщалось, что у пациентов с подтвержденной атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органа-мишени сопутствующая терапия ингибитором АПФ и АРА 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 АРА II) должна ограничиваться индивидуально определенными случаями и сопровождаться тщательным мониторингом функции почек, уровня калия и артериального давления.

Гидрохлоротиазид

Недеполяризующие миорелаксанты

Возможно усиление чувствительности к действию миорелаксантов.

Алкоголь, барбитураты, наркотические анальгетики

Может происходить потенцирование ортостатической гипотензии.

Противодиабетические препараты (пероральные противодиабетические средства и инсулин)

На фоне лечения тиазидами возможно снижение толерантности к глюкозе. Может потребоваться изменение дозировки. Метформин следует применять с осторожностью из-за риска возникновения лактатацидоза вследствие возможной

почечной недостаточности, связанной с приемом гидрохлоротиазида.

Другие антигипертензивные препараты

Аддитивный эффект.

Холестирамин и смолы колестипола

Анионно-обменные смолы могут уменьшить всасывание гидрохлоротиазида. Однократные дозы колестирамина или смол колестипола снижают всасывание гидрохлоротиазида 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 клиническую реакцию сердца на токсичность наперстянки (например, повышенная желудочковая возбудимость).

Кортикостероиды, АКГГ

Гидрохлоротиазид может усиливать нарушения электролитного баланса, преимущественно гипокалиемии.

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

Гидрохлоротиазид может спричиниты повышение потери калия и / или магния.

Лекарственные средства, применяемые для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол)

Может потребоваться коррекция доз лекарственных средств, способствующих выведению мочевой кислоты, поскольку гидрохлоротиазид 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.

Прессорные амины (например, адреналин)

Тиазиды могут снизить реакцию в ответ на прессорные амины, но недостаточно для того, чтобы исключать сопутствующий прием.

Антихолинергические средства (например, атропин, биперидена)

Увеличивают биодоступность тиазидных диуретиков вследствие снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

Цитотоксические препараты (например, циклофосфамид, метотрексат)

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут снижать выведение цитотоксических лекарственных средств почками и усилить их миелосупрессивный эффект.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Длительное применение НПВП может снижать мочегонным, натрийуретическое и гипотензивное действие диуретиков.

Салицилаты

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

Метилдопа

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

Циклоспорин

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

Лекарственные препараты, на которые влияет изменение содержания калия в сыворотке крови

Периодический контроль содержания калия в сыворотке крови и ЭКГ рекомендованы при одновременном приеме эналаприла / гидрохлоротиазида 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, трифлуоперазин, циамамазин, 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 (см. Раздел «Особенности применения»).

Карбамазепин

Учитывая риск симптоматической гипонатриемии необходимо осуществлять клинический и биологический мониторинг.

Йодсодержащие контрастные средства

В случае индуцированной диуретиками дегидратации повышается риск развития острой почечной недостаточности, преимущественно при применении высоких доз контрастных средств. Пациентам требуют регидратации до введения йодсодержащих препаратов.

Амфотерицин В (парентерально), кортикостероиды, АКТГ (АКТГ) или слабительные стимуляторы

Гидрохлоротиазид может усиливать электролитный дисбаланс, особенно гипокалиемию.

Бета-блокаторы и диазоксид

Одновременное применение тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида, с бета-блокаторами повышает риск гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут усиливать гипергликемический эффект диазоксида.

Амантадин

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, увеличивают риск побочных эффектов, амантадина.

Особенности применения

Эналаприл и гидрохлоротиазид

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

Симптоматическую гипотензию редко наблюдают у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией, получающих Энап®-HL, артериальная гипертензия развивается чаще при наличии истощения соли/объема, например вследствие терапии диуретиками, ограничение употребления соли, диализа, наличия диареи или рвоты (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Побочные реакции»). У таких пациентов необходимо проводить регулярный контроль уровня электролитов в сыворотке крови. Симптоматическая артериальная гипотензия развивалась чаще у пациентов с более тяжелыми формами сердечной недостаточности, отображается при применении высоких доз петлевых диуретиков, гипонатриемии или нарушениях функции почек. Лечение таких пациентов следует начинать под наблюдением врача, а пациентам следует тщательно соблюдать скорректированных доз препарата и/или мочегонного средства. Подобную внимание следует уделить лечению пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

В случае гипотензии пациента следует положить на спину и, в случае необходимости, ввести внутривенно физиологический раствор. Преходящая гипотензия при назначении лекарственного средства не является противопоказанием для дальнейшего его применения, если после нормализации объема циркулирующей крови артериальное давление повышается, терапия может быть возобновлена в обычных дозах.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью и нормальным или пониженным артериальным давлением препарат может вызывать

дополнительное снижение системного артериального давления. Такую реакцию на прием препарата можно ожидать и ее не следует расценивать как основание для прекращения лечения. Если гипотензия симптоматической может потребоваться снижение дозы и/или отмена диуретика и/или лекарственного средства с эналаприлом/гидрохлоротиазидом.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Существуют свидетельства, что при одновременном применении ингибиторов АПФ, АРА II или алискиреном у пациентов повышается риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушений функции почек (включая острую почечную недостаточность). В связи с этим двойная блокада РААС путем одновременного применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискиреном не рекомендуется (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакодинамические свойства»).

Если двойная блокада считается абсолютно необходимым, она должна проводиться под наблюдением врача с тщательным мониторингом функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления.

Не следует одновременно применять ингибиторы АПФ и АРА II у пациентов с диабетической нефропатией.

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 гиперкалиемию.

Литий

Сопутствующий прием эналаприла и лития обычно не рекомендуется (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Применение детям

Безопасность и эффективность применения препарата у детей не установлены.

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 применять с осторожностью пациентам с обструкцией путей оттока из левого желудочка и избегать применения при кардиогенного шока и гемодинамически значимой обструкции.

реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом аорты единой здоровой почки, принимающих АПФ ингибиторы, 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), во время лечения ингибиторами АПФ в некоторых случаях развивались анафилактоидные реакции. Поэтому для таких пациентов рекомендуется применение диализных мембран другого типа или антигипертензивных средств другой группы.

Трансплантация почки

Нет опыта по применению лекарственного средства пациентам, которые недавно перенесли операцию по трансплантации почки. Поэтому этим пациентам не рекомендовано лечение препаратом Энап®-HL.

Нарушение функции печени

Редко применения ингибиторов АПФ сопровождалось синдромом, который начинается с холестатической желтухи или гепатита и прогрессирует до фульминантного некротического гепатита (иногда) с летальным исходом. Механизм этого синдрома неизвестен. Пациентам, принимающим ингибиторы АПФ и у которых возникла желтуха или значительное повышение уровня ферментов печени, следует отменить ингибитор АПФ и установить соответствующее медицинское наблюдение.

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.

Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызвать гиперкалиемию, поскольку они подавляют высвобождение альдостерона. Эффект, как правило, незначительный у пациентов с нормальной функцией почек. Риск возникновения гиперкалиемии повышен у пациентов с почечной недостаточностью, нарушением функции почек, пациентов в возрасте > 70 лет, пациентов с сахарным диабетом, преходящими состояниями, в частности обезвоживанием, пациентов с острой сердечной декомпенсацией, метаболическим ацидозом, пациентов, попутно принимают калийсберегающие диуретики (например спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид) при использовании пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий; у пациентов, принимающих другие препараты, которые могут вызвать повышение уровня калия в сыворотке крови (например гепарин, триметоприм или тримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол, и особенно антагонисты альдостерона или АРА). 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. Гиперкалиемия может вызвать серьезные, иногда летальные аритмии. Калийсберегающие диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина следует применять с осторожностью пациентам, которые получают ингибиторы АПФ, и следует тщательно контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Гипогликемия.

Пациентам с сахарным диабетом, принимающих пероральные противодиабетические препараты или инсулин, необходим тщательный гликемический контроль, особенно в первый месяц лечения ингибиторами АПФ (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

У пациентов, которых лечили ингибиторами АПФ, включая Энап®-HL, 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 препаратов Энап®-HL 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 понадобиться длительное наблюдение, поскольку лечение антигистаминными и кортикостероидными агентами может быть недостаточным.

Очень редко сообщали о летальном ангионевротическом отеке 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.

Пациенты, у которых ранее возникал ангионевротический отек, не связанный с применением ингибиторов АПФ, имеют повышенный риск его возникновения при применении ингибиторов АПФ (см. Раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/вальсартаном противопоказано в связи с повышенным риском возникновения ангионевротического отека. Применение сакубитрилу/валсартана нельзя

начинать в течение 36 часов после приема последней дозы эналаприла. Терапию эналаприлом нельзя начинать в течение 36 часов после приема последней дозы сакубитрилу/валсартана (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптином повышает риск развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка, с нарушением дыхания или без него) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Необходимо соблюдать осторожность в начале применения рацекадотрилу, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и вилдаглиптину пациентам, которые уже принимают ингибитор АПФ.

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 к 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.

Беременность

Не следует начинать прием ингибиторов АПФ в период беременности. Пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные антигипертензивные препараты, обладающие утвержденным профилем безопасности для применения в период беременности. Если беременность установлена, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, если это необходимо, альтернативную терапию (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Расовые различия

Как и другие ингибиторы АПФ, эналаприл менее эффективным по снижению артериального давления у пациентов негроидной расы по сравнению с пациентами других рас, возможно из-за большей распространенности состояний с низким уровнем ренина среди пациентов негроидной расы, больных гипертонией.

Гидрохлоротиазид

Нарушение функции почек

Тиазиды могут оказаться недостаточно эффективными диуретиками для лечения пациентов с нарушениями функции почек, а также при клиренсе креатинина 30 мл/мин и ниже (то есть при умеренной или выраженной почечной недостаточности) (см. Раздел «Способ применения и дозы» и ниже).

Таблетки Энап®-HL не следует назначать пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <80 мл/мин), пока титрования отдельных компонентов не достигнет дозы лекарственного средства в комбинированной таблетке.

Нарушение функции печени

Тиазиды следует с осторожностью применять пациентам с нарушениями функции печени или прогрессирующим заболеванием печени, поскольку даже при незначительных нарушениях водно-электролитного баланса может возникнуть печеночная кома. Гидрохлоротиазид противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

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. Кроме того, в клинических исследованиях гидрохлоротиазида в дозе 6 мг не наблюдалось клинически значимого влияния на показатели глюкозы, холестерина, триглицеридов, натрия, магния или калия.

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. Это влияние гиперурикемией является дозозависимым. Однако эналаприл может повышать уровень мочевой кислоты и таким образом может ослабить гиперурикемический эффект гидрохлоротиазида.

У пациентов, получающих терапию диуретиками, следует измерять уровни электролитов в сыворотке крови через соответствующие промежутки времени.

Тиазиды (включая гидрохлоротиазид) 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 (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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.

Влияние на результаты 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;
- гидрохлоротиазид, 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 гидрохлоротиазида.

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

Немеланомный рак кожи

По данным двух эпидемиологических исследований, которые внесены в Датского национального реестра рака, наблюдался повышенный риск развития немеланомного рака кожи (НМРШ) [базальноклеточный карциномы (БКК) и плоскоклеточной карциномы (ПКК)], вследствие увеличения кумулятивной дозы гидрохлоротиазида. Фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида может быть потенциальным механизмом развития НМРШ.

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид, должны быть проинформированы о риске развития НМРШ. Таким пациентам следует рекомендовать принимать профилактические меры для снижения влияния солнечного и искусственного ультрафиолетового излучения. Подозрительные поражения кожи следует немедленно исследовать, включая гистологические исследования методом

биопсии. Целесообразность применения гидрохлоротиазида также следует повторно оценить у пациентов, ранее перенесших НМРШ (см. Раздел «Побочные реакции»).

Хороидальна Эффузия, острая миопия и вторичная глаукома

Сульфаниламиды или производные сульфонамида могут вызвать идиосинкратический реакцию, что приводит к возникновению хороидальной эффузии с недостатками зрения, транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают снижение остроты зрения или глазной боли, которые, как правило, возникают в течение нескольких часов или недель от приема препарата. Нелеченная острая глаукома может привести к окончательной потере зрения. Первичным лечением является прекращение приема препаратов можно быстрее. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться быстрое медицинское или хирургическое лечение. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы включают аллергию на сульфонамид или пенициллин в анамнезе.

Особые предостережения относительно неактивных компонентов лекарственного средства

Энап®-HL содержит лактозу. Пациентам с редкой наследственной галактозной недостаточностью, лактозной недостаточностью Лаппа или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять этот препарат.

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

Во время управления автомобилем и другими механизмами 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. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

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 возможно, начать альтернативную терапию.

Период кормления грудью

Эналаприл и тиазидные диуретики проникают в грудное молоко. Применение эналаприла/гидрохлоротиазида в период кормления грудью противопоказано. Если применение препарата крайне необходимо, кормление грудью следует прекратить.

Способ применения и дозы

Артериальная гипертензия

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

Фиксированную комбинацию эналаприла малеата и гидрохлоротиазида не применяют для начальной терапии. Обычно такая комбинация рекомендуется после корректировки доз индивидуальных компонентов. При клинической целесообразности можно переходить сразу от монотерапии к фиксированной комбинации.

Режим дозирования устанавливают индивидуально в зависимости от состояния больного и степени тяжести артериальной гипертензии. Лечение следует начинать с низких доз 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 в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 2 таблеток 1 раз в сутки.

Таблетки с фиксированной комбинацией 10 мг/25 мг и 10 мг/12,5 мг могут заменить терапию, состоящую из приема отдельно 10 мг эналаприла и соответственно 25 мг или 12,5 мг гидрохлоротиазида у пациентов, состояние которых стабилизировано лечением индивидуальными компонентами.

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 Энап®-HL.

Дозирование при нарушении функции почек

Клиренс креатинина более 30 мл/мин

Для пациентов с нарушениями почек с клиренсом креатинина ≥ 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 5 мг (применяется в соответствующей дозировке) или меньше. Для таких пациентов рекомендуется титрование монокомпонентов.

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста препарат применяют в таких же дозах, как и младшим пациентам. В случае физиологической почечной недостаточности перед переходом к фиксированной комбинации необходима коррекция дозы эналаприла путем титрования.

Нет ограничения во времени по продолжительности лечения.

Дети

Безопасность и эффективность применения лекарственного средства детям не установлены.

Передозировка

Лечение - симптоматическое и поддерживающее. Применение препарата следует прекратить и тщательно обследовать пациента. Рекомендуется вызывание рвоты и/или промывание желудка, коррекция дегидратации и электролитного дисбаланса, а также артериальной гипотензии с помощью общепринятых мероприятий.

Эналаприл

Симптомы

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 ингибиторов АПФ, могут включать циркулярный шок, электролитный дисбаланс, гипервентиляцию легких, тахикардия, учащенное сердцебиение, головокружение, тревожность и кашель, спазм мышц, парестезии, истощение, нарушение сознания, тошнота, рвота, жажду, полиурией, олигурия, анурия, алкалоз, повышение уровня азота мочевины крови (в основном почечная недостаточность). Уровни эналаприлата в плазме крови, которые превышали в 100 и 200 раз максимальные уровни, которые достигаются при приеме терапевтических доз, регистрировали после приема соответственно 300 мг и 440 мг эналаприлу.

Лечение

После приема внутрь большого количества таблеток рекомендуется отмена препарата, мониторинг жизненно важных параметров в больнице, промывание желудка, прием активированного угля и слабительного средства. Лечение симптоматическое. Артериальная гипотензия корректируется инфузией физиологического раствора. Обычно достаточно предоставить пациенту горизонтальное положение с низким изголовьем. В более тяжелых случаях следует сделать инфузию физиологического раствора и по возможности инфузия ангиотензина II также может быть полезной. Следует проверять артериальное давление пациента, пульс, дыхание, концентрации мочевины, креатинина и электролитов в сыворотке крови и диурез.

В более тяжелых случаях токсичные количества эналаприла и/или эналаприлата необходимо удалить из кровообращения с помощью гемодиализа (см. Раздел «Особенности применения»). При брадикардии, резистентной к терапевтическим средств, следует назначить терапию с применением медицинского оборудования. Постоянно следует контролировать жизненные показатели, концентрации электролитов и креатинина в сыворотке крови.

Гидрохлоротиазид

Наиболее распространенными являются симптомы, вызванные недостаточностью электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и дегидратации вследствие чрезмерного диуреза. Если также применялись сердечные гликозиды, гипокалиемия может спровоцировать сердечную аритмию.

Побочные реакции

Эналаприл/гидрохлоротиазид производства KRKA обычно хорошо переносится. Самые распространенные побочные эффекты, о которых сообщалось во время

клинического исследования были головная боль и кашель.

О следующих побочных реакциях сообщалось при применении лекарственного средства, монотерапии эналаприлом или гидрохлоротиазидом.

Системы органов/нарушение	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неопределенной этиологии (включая кисты и полипы)			
Со стороны крови и лимфатической системы			Анемия (включая апластическую, гемолитическую, анемию)
Со стороны иммунной системы		Анафилактическая реакция	
Со стороны эндокринной системы			

Метаболические нарушения		Гипокалиемиия, повышение уровня холестерина, повышение уровня триглицеридов, гиперурикемия	Гипогликемия, гипонатриемия, гипомagneмизм, подагра3), электролитный дисбаланс (гипонатриемия)
Со стороны нервной системы и психики		Головная боль, депрессия, синкопе, изменение вкусовых ощущений	Спутанность сознания, сонливость, бессонница, нервозность, парестезии, вертиго, ослабление либидо3), беспокойство
Со стороны органов зрения	Потеря остроты зрения		Ксантопсия
Со стороны органа слуха и равновесия			Шум в ушах
Со стороны сердечно-сосудистой системы	головокружение	Гипотензия, ортостатическая гипотензия, нарушения ритма, стенокардия, тахикардия	Приливы, сердцебиение, некротический ангииты (васкулит), инфаркт миокарда или инсульт, возможно, вследствие чрезмерной гипотензии у пациентов с высоким р

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	Кашель	одышка	Ринорея, бо горле и охриплость бронхоспаз
Со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота	Диарея, боль в животе	леус, панкре рвота, дисп запор, ано раздражени желудка, су во рту, пептически метеоризм
Со стороны гепатобилиарной системы			

Со стороны кожи и подкожной клетчатки		Сыпь (экзантема), гиперчувствительность/ангионевро- тический отек: лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани	Гипергидроз крапивница алопеция
Со стороны костно- мышечной системы и соединительной ткани		судороги мышц	Артралгия
Со стороны почек и мочевыделительной системы			Нарушение функции по- почечная недостаточ- протеинури- глюкозурия
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Импотенция
Общие нарушения и нарушения условий введения	Астения	Боль в груди, повышенная утомляемость	Недомогание лихорадка

Лабораторные исследования		Гиперкалиемиия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови	Повышение уровня азота мочевины и гипонатриемия
---------------------------	--	---	---

Срок годности

4 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от воздействия влаги. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 6 блистеров в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

КРКА, д.д., Ново место, Словения/ KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения / Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Источник инструкции

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