

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування лікарського засобу

**ТРИТАЦЕ ПЛЮС<sup>®</sup> 5 мг/12,5 мг (TRITACE PLUS<sup>®</sup> 5 мг/12,5 мг)**  
**ТРИТАЦЕ ПЛЮС<sup>®</sup> 10 мг/12,5 мг (TRITACE PLUS<sup>®</sup> 10 мг/12,5 мг)**

### **Склад:**

*діючі речовини:* раміприл, гідрохлоротіазид;

1 таблетка містить раміприлу 5 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг або раміприлу 10 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

*допоміжні речовини:*

ТРИТАЦЕ ПЛЮС<sup>®</sup> 5 мг/12,5 мг: гідроксипропілметилцелюлоза, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, натрію стеарилфумарат, оксид заліза червоний (E 172);

ТРИТАЦЕ ПЛЮС<sup>®</sup> 10 мг/12,5 мг: гідроксипропілметилцелюлоза, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, натрію стеарилфумарат, оксид заліза червоний (E 172), оксид заліза жовтий (E 172).

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

ТРИТАЦЕ ПЛЮС<sup>®</sup> 5 мг/12,5 мг: продовгуваті таблетки рожевого кольору з розподільчою лінією з обох боків. Верхній штамп:41/AV.

ТРИТАЦЕ ПЛЮС<sup>®</sup> 10 мг/12,5 мг: продовгуючої таблетки оранжевого кольору з розподільчою лінією з обох боків. Верхній штамп:42/AV.

**Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ). Код АТХ C09B A05.

### **Фармакологічні властивості.**

#### Механізм дії.

Раміприл. Раміприлат, активний метаболіт проліків-раміприлу, є інгібітором ферменту дипептидилкарбоксипептидази I (також відомий як ангіотензинперетворювальний фермент, або кінза II). У плазмі крові та тканинах цей фермент каталізує перетворення ангіотензину I на ангіотензин II, активну судинозвужувальну речовину, та розщеплення брадикініну, який є активним вазодилататором. Зменшення утворення ангіотензину II і пригнічення розщеплення брадикініну призводять до розширення судин. Оскільки ангіотензин II також стимулює вивільнення альдостерону, раміприлат спричиняє зменшення секреції альдостерону. У пацієнтів негроїдної раси (афро-карибського походження) з артеріальною гіпертензією (популяція, для якої, як правило, характерний низький рівень активності реніну) реакція на монотерапію інгібіторами АПФ в середньому була менш вираженою, ніж у пацієнтів, які є представниками інших рас.

Гідрохлоротіазид. Гідрохлоротіазид – це тiazидний діуретик. Що стосується тiazидних діуретиків, то механізм їх антигіпертензивної дії поки що остаточно не з'ясований. Вони пригнічують реабсорбцію іонів натрію та хлору в дистальних каналцях. Посилена ниркова екскреція цих іонів супроводжується збільшенням сечоутворення (внаслідок осмотичного зв'язування води). Виведення калію та магнію також збільшується, тоді як виведення сечової кислоти зменшується. Можливі механізми гіпотензивної дії гідрохлоротіазиду полягають у зміні натрієвого балансу, зменшенні об'єму позаклітинної рідини і плазми, зміні опору ниркових судин або зниженні реакцій на норадреналін та ангіотензин II.

#### *Фармакодинаміка.*

Раміприл. Застосування раміприлу призводить до значного зниження периферичного артеріального опору. Як правило, значних змін ниркового плазматому або швидкості клубочкової фільтрації не відбувається. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією призначення раміприлу призводить до зниження артеріального тиску як у горизонтальному, так і у вертикальному положенні, що не супроводжується компенсаторним підвищенням частоти серцевих скорочень.

У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект настає приблизно через 1-2 години після перорального прийому разової дози препарату. Максимальний ефект після перорального прийому разової дози зазвичай настає через 3-6 годин. Антигіпертензивний ефект після прийому разової дози зазвичай зберігається протягом 24 годин.

При тривалому лікуванні із застосуванням раміприлу максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 3-4 тижні. Доведено, що при довготривалій терапії антигіпертензивний ефект зберігається протягом 2 років.

Раптове припинення прийому раміприлу не спричиняє швидкого та надмірного підвищення артеріального тиску (феномен рикошету).

Гідрохлоротіазид. Що стосується гідрохлоротіазиду, то початок діуретичного ефекту настає приблизно через 2 години і триває протягом 6-12 годин, а максимальний ефект досягається через 4 години.

Антигіпертензивний ефект настає через 3-4 дні лікування і може тривати протягом 1 тижня після завершення лікування.

Антигіпертензивний ефект супроводжується незначним збільшенням швидкості клубочкової фільтрації, судинного опору ниркового русла та активності реніну у плазмі крові.

Однчасне застосування раміприлу та гідрохлоротіазиду. У ході клінічних досліджень було встановлено, що застосування цієї комбінації призводить до більш значного зниження артеріального тиску, ніж застосування кожної з діючих речовин окремо. Однчасне застосування раміприлу та гідрохлоротіазиду зменшує втрату калію, яка супроводжує діуретичний ефект, імовірно, внаслідок пригнічення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Комбінування інгібітору АПФ з тiazидним діуретиком спричиняє синергічний ефект, а також зменшує ризик виникнення гіпокаліємії, спричиненої застосуванням самого діуретика.

*Фармакокінетика.*

Раміприл.

Всмоктування. Після перорального прийому раміприл швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація раміприлу у плазмі крові досягається протягом 1 години. З огляду на кількість речовини, виявленої у сечі, всмоктування становить щонайменше 56 %, і на нього суттєво не впливає наявність їжі у шлунково-кишковому тракті. Біодоступність активного метаболіту раміприлату після перорального прийому препарату у дозі 2,5 мг і 5 мг становить 45 %.

Максимальні концентрації у плазмі крові раміприлату, єдиного активного метаболіту раміприлу, досягаються через 2-4 години після прийому раміприлу. Після застосування звичайних доз раміприлу 1 раз на добу рівноважна концентрація раміприлату у плазмі крові досягається приблизно через 4 дні лікування.

Розподіл. Зв'язування з білками плазми крові становить приблизно 73 % для раміприлу та 56 % для раміприлату.

Метаболізм. Раміприл майже повністю метаболізується до раміприлату та до дикетопіперазинового ефіру, дикетопіперазинової кислоти і глюкуронідів раміприлу і раміприлату.

Виведення. Виведення метаболітів відбувається переважно шляхом ниркової екскреції. Зниження концентрації раміприлату у плазмі крові є багатофазним. Через потужне насичувальне зв'язування з АПФ і повільну дисоціацію зі зв'язку з ферментом раміприлат має пролонговану термінальну фазу виведення при дуже низьких концентраціях у плазмі крові. Ефективний період напіввиведення раміприлу після прийому повторних доз 5-10 мг раміприлу 1 раз на добу становить 13-17 годин і довший при застосуванні нижчих доз

(1,25-2,5 мг). Різниця зумовлена тим, що здатність ферменту до зв'язування з раміприлатом є насичувальною. Після перорального прийому разової дози раміприлу ані раміприл, ані його метаболіт не виявлялися у грудному молоці. Проте невідомо, який ефект має прийом повторних доз.

Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів із порушенням функції нирок ниркова екскреція раміприлату знижена, а нирковий кліренс раміприлату пропорційний до кліренсу креатиніну. Це призводить до підвищення концентрацій раміприлату у плазмі крові, які знижуються повільніше, ніж в осіб із нормальною функцією нирок.

Пацієнти з порушенням функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів з порушенням функції печінки перетворення раміприлу на раміприлат відбувається повільніше через зниження активності печінкових естераз. У таких пацієнтів спостерігається збільшення рівнів раміприлу у плазмі крові. Втім, максимальні концентрації раміприлату у плазмі крові цих пацієнтів не відрізнялися від таких в осіб із нормальною функцією печінки.

Гідрохлоротіазид.

Всмоктування. Після перорального прийому зі шлунково-кишкового тракту всмоктується 70 % гідрохлоротіазиду. Максимальні концентрації гідрохлоротіазиду у плазмі крові досягаються протягом 1,5-5 годин.

Розподіл. Для гідрохлоротіазиду зв'язування з білками плазми крові становить близько 40 %.

Метаболізм. Гідрохлоротіазид метаболізується у печінці у дуже незначних кількостях.

Виведення. Гідрохлоротіазид виводиться нирками практично повністю (> 95 %) у незміненому вигляді; 50-70 % разової дози виводиться впродовж 24 годин. Період напіввиведення становить 5-6 годин.

Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів із порушенням функції нирок ниркова екскреція гідрохлоротіазиду знижена, а нирковий кліренс гідрохлоротіазиду пропорційний до кліренсу креатиніну. Це призводить до підвищення концентрації гідрохлоротіазиду у плазмі крові, яка знижується повільніше, ніж в осіб зі здоровими нирками.

Пацієнти з порушенням функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів з цирозом печінки фармакокінетика гідрохлоротіазиду не зазнає суттєвих змін.

Не проводилося жодних досліджень із вивчення фармакокінетики гідрохлоротіазиду у пацієнтів із серцевою недостатністю.

Раміприл та гідрохлоротіазид. Одночасне застосування раміприлу та гідрохлоротіазиду не впливало на їхню біодоступність. Комбінований препарат може вважатися біоеквівалентним до препаратів, які містять окремі діючі речовини.

Доклінічні дані з безпечності. У щурів та мишей застосування комбінації раміприлу та гідрохлоротіазиду у дозах до 10,000 мг/кг маси тіла не призводило до виникнення гострих токсичних явищ. Дослідження із введенням повторних доз щурам та мавпам продемонстрували лише виникнення порушень електролітного балансу. Дослідження із вивчення мутагенності та канцерогенності цієї комбінації не проводилися, оскільки дослідження окремих компонентів не виявили жодних ризиків. Дослідження із вивчення репродуктивної токсичності продемонстрували, що комбінація є дещо більш токсичною, ніж будь-яка з діючих речовин, взята окремо, однак жодне з досліджень не продемонструвало тератогенних ефектів цієї комбінації.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Лікування артеріальної гіпертензії. Застосування цієї фіксованої комбінації показано пацієнтам, у яких артеріальний тиск не контролюється належним чином при монотерапії раміприлом або гідрохлоротіазидом.

### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до діючої речовини раміприлу або до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворювального ферменту), гідрохлоротіазиду, інших тiazидних діуретиків, сульфонамідів або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату (див. розділ «Склад»).
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного чи раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II).
- Пацієнти з артеріальною гіпотензією або гемодинамічно нестабільними станами.
- Необхідно уникати одночасного застосування інгібіторів АПФ та екстракорпоральних методів лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, оскільки таке застосування може призвести до анафілактоїдних реакцій тяжкого ступеня. Такі екстракорпоральні методи лікування включають діаліз або гемодіаліз з використанням певних мембран з високою гідравлічною проникністю (наприклад поліакрилонітрилових) та аферез ліпопротеїдів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Значний двосторонній стеноз ниркових артерій або односторонній стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки.

- Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну  $\leq 30$  мл/хв) у пацієнтів, яким не проводиться гемодіаліз.
- Клінічно значущі порушення електролітного балансу, перебіг яких може погіршуватися під час лікування препаратом (див. розділ «Особливості застосування»).
- Резистентна до лікування гіпокаліємія чи гіперкальціємія.
- Рефрактерна гіпонатріємія.
- Симптомна гіперурикемія (подагра).
- Анурія.
- Тяжке порушення функції печінки, печінкова енцефалопатія.
- Вагітні, або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Одночасне застосування з препаратами, що містять аліскірен у пацієнтів з діабетом, або у пацієнтів з помірним чи важким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну  $\leq 60$  мл/хв).
- Одночасне застосування з препаратами антагоністів рецепторів ангіотензину-II у пацієнтів з діабетичною нефропатією.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

*Їжа.* Одночасне вживання їжі не має значного впливу на абсорбцію раміприлу.

### **Протипоказані комбінації.**

Методи екстракорпоральної терапії, в результаті чого відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація із використанням певних мембран з високою інтенсивністю потоку (наприклад мембран з поліакрилонітрилу) та аферез ліпопротеїнів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату – з огляду на підвищений ризик розвитку тяжких анафілактоїдних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). Якщо таке лікування необхідне, слід розглянути питання про використання іншого типу діалізної мембрани або застосування іншого класу антигіпертензивних засобів. Одночасне застосування з препаратами, що містять аліскірен, протипоказано для застосування пацієнтам з діабетом або пацієнтам з помірним чи важким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну  $\leq 60$  мл/хв) та не рекомендовано для застосування усім іншим пацієнтам.

Одночасне застосування з препаратами антагоністів рецепторів ангіотензину-II протипоказано для застосування пацієнтам з діабетичною нефропатією та не рекомендовано для застосування усім іншим пацієнтам.

### **Комбінації, що потребують особливої обережності.**

*Солі калію, гепарин, калійзберігаючі діуретики та інші активні речовини, що збільшують рівень калію у плазмі крові (включаючи антагоністи ангіотензину II, триметоприм, такролімус, циклоспорин).* Може виникнути гіперкаліємія, тому потрібно ретельно контролювати рівень калію у плазмі крові.

*Антигіпертензивні лікарські засоби (наприклад діуретики) та інші діючі речовини, які можуть знижувати артеріальний тиск (наприклад нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, алкоголь, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин).* Можливе збільшення ризику виникнення артеріальної гіпотензії (див. розділ «Спосіб застосування та дози» стосовно діуретиків).

*Вазопресорні симпатоміметики та інші діючі речовини (наприклад епінефрин), які можуть зменшити антигіпертензивний ефект раміприлу.* Рекомендується регулярно контролювати артеріальний тиск.

*Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші речовини, що можуть спричинити зміни картини крові.* Підвищена імовірність виникнення гематологічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

*Солі літію.* Оскільки інгібітори АПФ здатні зменшити екскрецію літію, це може призвести до збільшення токсичності літію. Необхідно регулярно контролювати рівень літію у плазмі крові. При одночасному застосуванні тіазидних діуретиків може підвищуватися ризик виникнення токсичності літію та збільшуватися вже підвищений ризик виникнення токсичності літію, спричинений застосуванням інгібіторів АПФ. Тому не рекомендується одночасно застосовувати комбінацію раміприл/гідрохлоротіазид та літій.

*Протидіабетичні засоби, включаючи інсулін.* Можуть виникнути гіпоглікемічні реакції. Гідрохлоротіазид здатен послаблювати дію протидіабетичних препаратів. Тому на початку одночасного застосування цих препаратів необхідно особливо ретельно контролювати рівні глюкози у крові. Метформін слід застосовувати з обережністю з огляду на ризик лактатного ацидозу за рахунок можливої зумовленої гідрохлоротіазидом функціональної ниркової недостатності.

*Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та ацетилсаліцилова кислота.* Очікується зниження антигіпертензивного ефекту препарату Тритаце Плюс<sup>□</sup>. Більше того, одночасне застосування інгібіторів АПФ і НПЗП може супроводжуватися підвищеним ризиком порушення функції нирок та збільшенням рівня калію у крові.

*Пероральні антикоагулянти.* При одночасному застосуванні з гідрохлоротіазидом антикоагулянтний ефект може послаблюватися.

*Кортикостероїди, АКГГ, амфотерицин В, карбенексолон, вживання великої кількості локриці, проносні засоби (при тривалому застосуванні) та інші калійуретичні препарати або діючі речовини, які зменшують кількість калію у плазмі крові.* Підвищений ризик виникнення гіпокаліємії.

*Препарати наперстянки, діючі речовини, що здатні збільшувати тривалість інтервалу QT, антиаритмічні засоби.* При наявності порушень електролітного балансу (наприклад гіпокаліємії, гіпомагніємії) проаритмічні ефекти можуть посилюватися, а антиаритмічні ефекти – послаблюватися.

*Лікарські засоби, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові*

Рекомендується періодичний моніторинг рівня калію в сироватці крові та ЕКГ-обстеження, якщо гідрохлоротіазид приймати одночасно з препаратами, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові (наприклад, глікозиди наперстянки та антиаритмічні лікарські засоби), та наступних препаратів, які спричиняють поліморфну тахікардію піруетного типу (шлуночкову тахікардію) (в тому числі деякі антиаритмічні засоби), оскільки гіпокаліємія є фактором, що сприяє розвитку піруетної тахікардії:

- антиаритмічні засоби класу Ia (наприклад, хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні засоби класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі нейролептики (наприклад, тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амісульпірид, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);
- інші лікарські засоби (наприклад, бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин для внутрішньовенного введення, галофантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, вінкамін для внутрішньовенного введення).

*Метилдопа.* Повідомлялося про окремі випадки виникнення гемолітичної анемії при одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду та метилдопи.

*Холестирамін або інші іонообмінні смоли, які застосовують внутрішньо.* Порушення абсорбції гідрохлоротіазиду. Сульфонамідні діуретики слід приймати щонайменше за 1 годину до або через 4-6 годин після застосування цих препаратів.

*Курареподібні м'язові релаксанти.* Можливе посилення та збільшення тривалості дії м'язових релаксантів.

*Солі кальцію та препарати, що збільшують рівень кальцію у плазмі крові.* При одночасному застосуванні з гідрохлоротіазидом можна очікувати збільшення концентрацій кальцію у плазмі крові, тому необхідно ретельно контролювати рівень кальцію у плазмі крові.

*Карбамазепін.* Існує ризик виникнення гіпонатріємії внаслідок посилення ефекту гідрохлоротіазиду.

*Контрастні речовини, що містять йод.* У випадку дегідратації, спричиненої застосуванням діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, існує підвищений ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо у випадку, коли вводяться значні дози контрастної речовини, що містить йод.

*Пеніцилін.* Екскреція гідрохлоротіазиду відбувається у дистальних каналцях нефрону, через що екскреція пеніциліну знижується.

*Хінін.* Гідрохлоротіазид зменшує екскрецію хініну.

*Вілдагліптин.* Спостерігалось підвищення частоти розвитку ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які одночасно приймають інгібітори АПФ та вілдагліптин.

*Інгібітори mTOR (напр. темсіролімус)* Спостерігалось підвищення частоти розвитку ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які одночасно приймають інгібітори АПФ та інгібітори mTOR (мішень рапаміцину у ссавців).

*Гепарин.* Можливе підвищення сироваткових концентрацій калію.

*Саліцилати*

При застосуванні високих доз саліцилатів гідрохлоротіазид може посилювати їх токсичний вплив на центральну нервову систему.

## *Циклоспорин*

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

*Алкоголь.* Раміприл може призводити до підвищеної вазодилатації і таким чином потенціювати ефект алкоголю.

*Алкоголь, барбітурати, наркотики чи антидепресанти.* Можуть посилювати ортостатичну артеріальну гіпотензію.

*Сіль.* Можливе ослаблення антигіпертензивного ефекту препарату при збільшенні споживання солі в дієті.

*Бета-блокатори та діаксозид.* Одночасне застосування тiazидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, з бета-блокаторами може підвищувати ризик гіперглікемії. Тiazидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть посилювати гіперглікемічний ефект діаксозиду.

*Амантадин.* Тiazиди, в тому числі гідрохлоротіазид, можуть збільшувати ризик побічних ефектів, спричинених амантадином.

*Пресорні аміни (наприклад, адреналін).* Можливе ослаблення ефекту пресорних амінів, але не тією мірою, яка виключила б їх застосування.

*Антиподагричні засоби (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол).* Може виникнути потреба у корекції дози урикозуричних засобів, оскільки гідрохлоротіазид може збільшувати рівень сечової кислоти в сироватці крові. Імовірна поява необхідності у збільшенні дози пробенециду чи сульфінпіразону. При одночасному застосуванні тiazидів можливе підвищення частоти реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

*Антихолінергічні засоби (наприклад, атропін, біпериден).* Через ослаблення моторики шлунково-кишкового тракту та зменшення швидкості евакуації зі шлунку біодоступність діуретиків тiazидного типу зростає.

*Вплив лікарських засобів на результати лабораторних аналізів*

Через вплив на обмін кальцію тiazиди можуть впливати на результати оцінки функції паращитовидних залоз (див. розділ «Особливості застосування»).

*Специфічна гіпосенсибілізація.* Внаслідок інгібування АПФ зростає імовірність виникнення і тяжкості анафілактичних та анафілактоїдних реакцій на отруту комах. Вважається, що такий ефект може також спостерігатися і щодо інших алергенів.

## **Особливості застосування.**

### Особливі групи пацієнтів

*Вагітність.* Лікування інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину II не слід розпочинати у період вагітності. За винятком випадків, коли продовження лікування інгібітором АПФ/антагоністами рецепторів ангіотензину II є абсолютно необхідним, пацієнток, які планують завагітніти, необхідно перевести на інший антигіпертензивний препарат, застосування якого у період вагітності визнано безпечним. Як тільки буде діагностовано вагітність, лікування інгібіторами АПФ/антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити та, у разі необхідності, розпочати лікування іншим препаратом (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

*Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) за допомогою лікарських засобів, що містять аліскірен*

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи шляхом комбінованого застосування препарату Тритаце Плюс® та аліскірену не рекомендується, оскільки при цьому існує підвищений ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та виникнення змін у функції нирок.

Пацієнтам із цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ 60 мл/хв) комбіноване застосування препарату Тритаце Плюс® та аліскірену протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

### Пацієнти, у яких існує високий ризик виникнення артеріальної гіпотензії

*Пацієнти з підвищеною активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.* У пацієнтів з підвищеною активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи існує ризик раптового значного зниження артеріального тиску та погіршення функції нирок внаслідок пригнічення АПФ. Це особливо стосується випадків, коли інгібітор АПФ або супутній діуретик призначають уперше або вперше підвищують дозу. Підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яке потребує медичного нагляду, в тому числі постійного контролю артеріального тиску, можна очікувати, наприклад, у

пацієнтів:

- з тяжкою артеріальною гіпертензією;
- з декомпенсованою застійною серцевою недостатністю;
- з гемодинамічно значущою обструкцією шляхів притоку або відтоку крові з лівого шлуночка (наприклад стенозом аортального або мітрального клапана);
- з однобічним стенозом ниркової артерії при наявності другої функціонуючої нирки;
- з вираженою або латентною нестачею рідини або електролітів (включаючи тих пацієнтів, які отримують діуретики);
- із цирозом печінки та/або асцитом;
- яким виконують обширні хірургічні втручання або під час анестезії із застосуванням препаратів, що можуть спричинити артеріальну гіпотензію.

Перед початком лікування, як правило, рекомендується провести корекцію дегідратації, гіповолемії або нестачі електролітів (однак у пацієнтів із серцевою недостатністю такі корегуючі заходи слід ретельно зважити з точки зору ризику перевантаження об'ємом).

У пацієнтів з порушеннями функції печінки відповідь на лікування препаратом Тритаце Плюс може бути або посиленою, або зменшеною. Крім того, у пацієнтів із тяжким цирозом печінки, який супроводжується набряками та/або асцитом, активність ренін-ангіотензинової системи може бути істотно підвищеною; тому під час лікування цих хворих необхідно виявляти особливу обережність.

*Хірургічне втручання.* Якщо це можливо, то лікування інгібіторами АПФ, такими як раміприл, слід припинити за 1 день до проведення хірургічного втручання.

*Пацієнти, у яких існує ризик виникнення серцевої або церебральної ішемії у випадку гострої артеріальної гіпотензії.* У початковій фазі лікування пацієнт потребує ретельного медичного нагляду.

*Первинний гіперальдостеронізм.* Комбінація раміприл + гідрохлоротіазид не є препаратом вибору при лікуванні первинного гіперальдостеронізму. Проте, якщо раміприл + гідрохлоротіазид застосовувати пацієнту з первинним гіперальдостеронізмом, необхідно ретельно контролювати рівень калію у плазмі крові.

*Пацієнти літнього віку.* Див. розділ «Спосіб застосування та дози».

*Пацієнти з захворюваннями печінки.* У пацієнтів із захворюваннями печінки порушення електролітного балансу, що виникають внаслідок лікування діуретиками, такими як гідрохлоротіазид, можуть призвести до розвитку печінкової енцефалопатії.

При печінкових розладах та у пацієнтів, які страждають на прогресуючі захворювання печінки, тіазиди слід застосовувати з обережністю, оскільки ці препарати можуть викликати внутрішньопечінковий холестаза, а навіть мінімальні зміни водно-сольового балансу здатні спровокувати розвиток печінкової коми. Гіпотіазид протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

*Контроль функції нирок.* Функцію нирок потрібно контролювати до і під час проведення лікування та відповідним чином коригувати дозу, особливо у перші тижні лікування. Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози») потребують особливо ретельного контролю. Існує ризик погіршення ниркової функції, особливо у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після пересадки нирки.

*Пацієнти з порушенням функції нирок.* У пацієнтів із захворюванням нирок тіазиди можуть спровокувати раптову появу уремії. У пацієнтів із порушенням функції нирок можуть виникати кумулятивні ефекти діючих речовин. Якщо прогресування ниркової дисфункції стає очевидним, на що вказує збільшення кількості залишкового азоту, то слід ретельно зважити рішення стосовно продовження лікування. Слід розглянути можливість припинення лікування діуретиком (див. розділ «Протипоказання»).

*Порушення електролітного балансу.* Як і в усіх пацієнтів, які отримують лікування діуретиками, необхідно регулярно через відповідні проміжки часу вимірювати рівень електролітів у плазмі крові. Тіазиди, в тому числі гідрохлоротіазид, можуть спричинити порушення водно-електролітного балансу (гіпокаліємію, гіпонатріємію та гіпохлоремічний алкалоз).

Хоча при застосуванні тіазидних діуретиків може розвиватися гіпокаліємія, одночасне застосування раміприлу може зменшити гіпокаліємію, спричинену діуретиком. Ризик виникнення гіпокаліємії є найвищим у пацієнтів з цирозом печінки, пацієнтів зі збільшеним діурезом, у пацієнтів, які отримують недостатню кількість електролітів, а також у пацієнтів, які одночасно отримують лікування кортикостероїдами та АКТГ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

). Впродовж першого тижня лікування слід визначити початкові рівні калію у плазмі крові. При виявленні знижених рівнів калію необхідно провести корекцію.

Може виникнути ділюційна гіпонатріємія. Низькі рівні натрію спочатку можуть бути безсимптомними, тому дуже важливим є регулярне визначення його кількості. У пацієнтів літнього віку та пацієнтів з цирозом печінки такі аналізи слід проводити значно частіше.

Було продемонстровано, що тіазиди збільшують виведення магнію з сечею, що може призвести до гіпомагнезії.

**Гіперкаліємія.** У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, такі як Тритаце Плюс спостерігалось виникнення гіперкаліємії. До групи ризику виникнення гіперкаліємії належать пацієнти з нирковою недостатністю, особи літнього віку (віком від 70 років), пацієнти з нелікованим або неналежно контрольованим цукровим діабетом або ті, хто приймає солі калію, калійзберігаючі діуретики, а також інші активні речовини, що підвищують вміст калію у плазмі крові, або пацієнти із такими станами як дегідратація, гостра серцева декомпенсація або метаболічний ацидоз. Якщо показано одночасне застосування зазначених вище препаратів, рекомендується регулярно контролювати рівень калію у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

**Печінкова енцефалопатія.** У пацієнтів із захворюваннями печінки порушення електролітного балансу, що виникає внаслідок лікування діуретиками, в тому числі гідрохлоротіазидом, може призвести до розвитку печінкової енцефалопатії. У випадку виникнення печінкової енцефалопатії лікування слід негайно відмінити.

**Гіперкальціємія.** Гідрохлоротіазид стимулює реабсорбцію кальцію у нирках, що може призвести до виникнення гіперкальціємії. Це може спотворювати результати тестів, які проводять з метою дослідження функції паращитовидних залоз.

**Ангіоневротичний набряк.** У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, такі як раміприл, спостерігався ангіоневротичний набряк (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виникнення ангіоневротичного набряку лікування препаратом Тритаце Плюс<sup>□</sup> слід негайно припинити та розпочати невідкладну терапію. Пацієнт повинен знаходитись під медичним наглядом протягом принаймні 12-24 годин і може бути виписаний тільки після повного зникнення симптомів.

У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, такі як Тритаце Плюс<sup>□</sup>, спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку кишечника (див. розділ «Побічні реакції»). Ці пацієнти скаржилися на біль у животі (з нудотою/блюванням або без них).

**Анафілактичні реакції під час гіпосенсибілізації.** При застосуванні інгібіторів АПФ імовірність виникнення і тяжкість анафілактичних та анафілактоїдних реакцій на отруту комах та інші алергени збільшується. Перед проведенням гіпосенсибілізації слід тимчасово припинити прийом препарату Тритаце Плюс<sup>□</sup>.

**Нейтроненія/агранулоцитоз.** Випадки нейтроненії/агранулоцитозу спостерігалися рідко. Також повідомлялося про пригнічення функції кісткового мозку. З метою виявлення можливої лейкопенії рекомендується контролювати кількість лейкоцитів у крові. Більш частий контроль бажано проводити на початку лікування та за пацієнтами з порушеною функцією нирок, пацієнтами з супутнім колагенозом (наприклад системним червоним вовчаком або склеродермією) та за тими, хто одночасно приймає інші лікарські засоби, що можуть спричинити зміни картини крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

**Етнічні відмінності.** Інгібітори АПФ значно частіше спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Як і інші інгібітори АПФ, гіпотензивна дія раміприлу може бути менш вираженою у пацієнтів негроїдної раси порівняно із представниками інших рас. Це може бути зумовлено тим, що у чорношкірих пацієнтів з артеріальною гіпертензією частіше спостерігається артеріальна гіпертензія з низькою активністю реніну.

**Спортсмени.** Гідрохлоротіазид може дати позитивний результат при проведенні допінг-тесту.

**Метаболічні та ендокринні ефекти.** Лікування тіазидами може спричинити порушення толерантності до глюкози. У деяких випадках пацієнтам з цукровим діабетом може знадобитися корекція дози інсуліну та пероральних гіпоглікемічних засобів. При лікуванні тіазидами латентна форма цукрового діабету може перерости у маніфестну.

Терапія тіазидними діуретиками може супроводжуватися підвищенням рівнів холестерину та тригліцеридів. У деяких хворих застосування тіазидних діуретиків може спровокувати розвиток іперурикемії або гострого нападу подагри.



**Кашель.** При застосуванні інгібіторів АПФ повідомлялося про виникнення кашлю. Як правило, цей кашель є непродуктивним, тривалим і зникає після припинення лікування. При диференціальній діагностиці кашлю слід пам'ятати про можливість виникнення кашлю, спричиненого інгібіторами АПФ.

**Гостра міопія та вторинна гостра закритокутова глаукома.** Гідрохлоротіазид є препаратом сульфонаміду. Сульфонаміди та похідні сульфонаміду можуть спричинити реакції ідіосинкразії, що призводять до тимчасової міопії та гострої закритокутової глаукоми. Симптоми включають в себе гострий початок зниження гостроти зору або очного болю і зазвичай виникають у строк від декількох годин до декількох тижнів, від початку прийому препарату.

Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до стійкої втрати зору. Первинним заходом лікування цього стану є припинення прийому препарату якомога швидше. Швидка медична чи хірургічна допомога може бути потрібна у разі, якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим. Фактори ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть включати алергію до сульфонаміду або пеніциліну в анамнезі.

**Інші.** У пацієнтів, незалежно від наявності в анамнезі алергії або бронхіальної астми, можуть виникати реакції підвищеної чутливості. Повідомлялося про можливість загострення або активізації системного червоного вовчка.

**Препарат може впливати на результати наступних лабораторних аналізів:**

- препарат може знижувати рівень зв'язаного з білками йоду в плазмі крові;
- лікування препаратом слід припинити перед проведенням лабораторного обстеження з метою оцінки функції паращитовидних залоз;
- препарат здатний підвищувати концентрацію вільного білірубину в сироватці крові.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

**Годування груддю.** Препарат Тритаце Плюс<sup>®</sup> протипоказано застосовувати у період годування груддю. Кількість раміприлу та гідрохлоротіазиду, що проникає у грудне молоко, є такою, що при застосуванні терапевтичних доз раміприлу та гідрохлоротіазиду немовля, яке знаходиться на грудному годуванні, може зазнати їх впливу. Оскільки немає належних даних стосовно застосування раміприлу під час годування груддю, бажано надавати перевагу іншим лікарським засобам, застосування яких у період годування груддю є більш безпечним, особливо при грудному годуванні новонароджених або недоношених немовлят. Гідрохлоротіазид проникає у грудне молоко. Застосування тіазиду матерям, які годують груддю, супроводжувалося зменшенням або навіть повним припиненням продукування молока. Може виникати підвищена чутливість до похідних сульфонаміду, гіпокаліємія та ядерна жовтяниця. Оскільки застосування обох діючих речовин може призводити до тяжких небажаних ефектів у немовлят, які знаходяться на грудному годуванні, слід прийняти рішення про припинення або грудного годування, або лікування, залежно від важливості цієї терапії для матері.

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

Деякі побічні ефекти (наприклад симптоми зниження артеріального тиску, такі як запаморочення) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і швидкість його реакції, що є ризикованим у тих ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад при керуванні транспортними засобами або роботі з механізмами).

Це особливо стосується початку лікування або переходу на застосування інших препаратів. Після прийому першої дози або подальшого підвищення дози небажано керувати транспортним засобом або працювати з іншими механізмами протягом кількох годин.

### **Спосіб застосування та дози.**

Для перорального застосування.

Препарат рекомендується приймати 1 раз на добу в один і той самий час, бажано вранці.

Препарат можна приймати до, під час та після їди, оскільки прийом їжі не впливає на біодоступність препарату (див. розділ «Фармакокінетика»). Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не можна розжовувати або подрібнювати.

*Дорослі.* Дозу слід корегувати індивідуально, залежно від особливостей пацієнта (див. розділ «Особливості застосування») та рівнів артеріального тиску. Застосування фіксованої комбінації раміприлу та гідрохлоротіазиду, як правило, рекомендується лише після титрування доз кожного з її окремих компонентів.

Починають лікування з найнижчої можливої дози. У разі необхідності дозу можна поступово збільшувати до досягнення цільового показника артеріального тиску. Максимальна добова доза становить 10 мг раміприлу та 25 мг гідрохлоротіазиду на добу, що відповідає 2 таблеткам ТРИТАЦЕ ПЛЮС5 мг/12,5 мг.

#### Особливі групи пацієнтів.

*Пацієнти, які отримують діуретики.* Рекомендується виявляти обережність, оскільки у пацієнтів, які отримують діуретики, на початку лікування препаратом може виникати артеріальна гіпотензія. Перед тим як почати лікування препаратом, слід зменшити дозу діуретика або припинити його застосування.

*Пацієнти з порушенням функції нирок.* Через наявність гідрохлоротіазидного компонента препарат протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну  $\leq$  30 мл/хв (див. розділ «Протипоказання»). Пацієнтам з порушенням функції нирок можуть бути показані нижчі дози препарату. Пацієнтів із кліренсом креатиніну 30–60 мл/хв слід лікувати лише із застосуванням найнижчої дози фіксованої комбінації раміприлу/гідрохлоротіазиду після монотерапії раміприлом. Максимальна добова доза\* становить 5 мг раміприлу та 25 мг гідрохлоротіазиду.

*Пацієнти з порушенням функції печінки.* У пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки лікування препаратом слід розпочинати винятково під ретельним медичним наглядом. Максимальна добова доза\* у таких випадках становить 2,5 мг раміприлу та 12,5 мг гідрохлоротіазиду. Препарат протипоказаний у випадках тяжкого порушення функції печінки (див. розділ «Протипоказання»).

*Пацієнти літнього віку.* Початкова доза повинна бути нижчою, особливо у дуже старих та немічних пацієнтів, а подальше титрування дози слід здійснювати більш поступово, з огляду на вищу імовірність виникнення побічних реакцій.

\* Для досягнення необхідного дозування слід застосовувати комбінацію препаратів у відповідному дозуванні.

*Діти.* Препарат не рекомендується застосовувати дітям, оскільки недостатньо даних стосовно його ефективності та безпечності для таких пацієнтів.

#### **Передозування.**

Симптомами передозування є стійкий діурез, надмірна периферична вазодилатація (з вираженою артеріальною гіпотензією, шоком), брадикардія, порушення електролітного балансу, ниркова недостатність, порушення серцевого ритму, порушення свідомості, в тому числі кома, епілептичні напади, мозкові судоми, парез та паралітична кишкова непрохідність.

Передозування гідрохлоротіазиду може призвести до гострої затримки сечі у пацієнтів, схильних до цього (наприклад з гіперплазією передміхурової залози), тахікардії, слабкості, запаморочення, спазмів м'язів, поліурії, олігурії, анурії, гіпокалемії, гіпонатріємії, гіпохлоремії, алкалозу, підвищення рівню азоту сечовини в крові (в основному ниркова недостатність).

Необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнта.

Лікування симптоматичне та підтримуюче. До лікувальних заходів належать первинна детоксикація (промивання шлунка, введення адсорбентів), а також заходи, спрямовані на відновлення стабільної гемодинаміки, в тому числі відновлення об'єму втраченої рідини та солей, введення агоністів альфа-1 адренорецепторів або ангіотензину II (ангіотензинаміду). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться шляхом гемодіалізу.

#### **Побічні реакції.**

Профіль безпеки препарату раміприл + гідрохлоротіазид містить дані про побічні ефекти, які виникають внаслідок артеріальної гіпотензії та/або зменшення ОЦК внаслідок збільшення діурезу. Діюча речовина раміприл може спричинити постійний кашель, тоді як діюча речовина гідрохлоротіазид може порушувати

метаболізм глюкози, жирів та сечової кислоти. Обидві речовини мають необоротну дію на рівень калію у плазмі крові. До тяжких побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк або анафілактоїдні реакції, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз. Частота виникнення побічних ефектів класифікується таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ); невідомо (не може бути розрахована за наявними даними). У кожній групі побічні реакції представлені у порядку зменшення ступеня їх серйозності.

	Часто	Нечасто	Дуже рідко	Невідомо
Серцеві розлади		Ішемія міокарда, включаючи стенокардію; тахікардія; аритмія; відчуття посиленого серцебиття; периферичні набряки		Інфаркт міокарда, ортостатична артеріальна гіпотензія
Розлади з боку крові та лімфатичної системи		Зменшення кількості лейкоцитів, зменшення кількості еритроцитів, зниження рівня гемоглобіну, гемолітична анемія, зниження кількості тромбоцитів	Апластична анемія	Пригнічення функції кісткового мозку; нейтропенія, в тому числі агранулоцитоз, панцитопенія, еозинofilія; гемоконцентрація у випадку затримки рідини
Розлади з боку нервової системи	Головний біль, запаморочення	Вертиго, парестезія, тремор, порушення рівноваги, відчуття печіння, дизгевзія, агеvзія		Церебральна ішемія, у тому числі ішемічний інсульт і транзиторна ішемічна атака; порушення психомоторних функцій, паросмія
Розлади з боку органів зору		Порушення зору, включаючи нечіткість зору, кон'юнктивіт		Ксантопсія, зменшення сльозовиділення внаслідок дії гідрохлоротіазиду
Розлади з боку органів слуху та лабіринту		Дзвін у вухах		Порушення слуху
Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади	Непродуктивний подразнюючий кашель, бронхіт	Синусит, задишка, закладеність носа		Бронхоспазм, у тому числі загострення бронхіальної астми; алергічний альвеоліт; респіраторний дистрес, у тому числі пневмоніт та некардіогенний набряк легень внаслідок дії гідрохлоротіазиду
		Запальні явища у	Блювання,	Панкреатит (у

Розлади з боку

<p>шлунково-кишкового тракту</p> <p>Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів</p>		<p>шлунково-кишковому тракту, розлади травлення, неприємні відчуття у животі, диспепсія, гастрит, нудота, запор, гінгівіт внаслідок дії гідрохлоротіазиду</p> <p>Порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність; збільшення сечоутворення; підвищення рівня сечовини у крові та креатиніну</p>	<p>афтозний стоматит, глосит, діарея, біль у верхній частині живота, сухість у роті, відчуття спраги</p>	<p>поодиноких випадках повідомлялося про летальні наслідки при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечника, сіалоаденіт внаслідок дії гідрохлоротіазиду</p> <p>Погіршення перебігу фонові протеїнурії, інтерстиціальний нефрит внаслідок дії гідрохлоротіазиду</p>
<p>Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин</p>		<p>Ангіоневротичний набряк; у дуже виняткових випадках – порушення прохідності дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, яке може мати летальний наслідок; псоріатичний дерматит; гіпергідроз; висипання; зокрема макулопапульозне; свербіж; алопеція</p>		<p>Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, пемфігус, загострення перебігу псоріазу, ексфолювативний дерматит, фоточутливість, оніхолізіс, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, кропив'янка, системний червоний вовчак внаслідок дії гідрохлоротіазиду</p>
<p>Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини</p>		<p>Міалгія</p>		<p>Артралгія, м'язові спазми, м'язова слабкість, м'язово-скелетна скутість, тетанічні судоми внаслідок дії гідрохлоротіазиду</p>
<p>Розлади з боку ендокринної системи</p>				<p>Синдром порушення секреції антидіуретичного гормону</p>

Метаболічні та аліментарні розлади	Декомпенсація цукрового діабету, зменшення толерантності до глюкози, підвищення рівня глюкози у крові, підвищення рівня сечової кислоти, загострення подагри, збільшення рівня холестерину та /або тригліцеридів внаслідок дії гідрохлоротіазиду	Анорексія, зниження апетиту, зменшення рівня калію у плазмі внаслідок дії гідрохлоротіазиду	Підвищення рівня калію у плазмі внаслідок дії раміприлу	Зниження рівня натрію у плазмі крові, глюкозурія, метаболічний алкалоз, гіпохлоремія, гіпомагніємія, гіперкальціємія, дегідратація, гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому внаслідок дії гідрохлоротіазиду
Судинні розлади		Артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, синкопе, припливи		Тромбоз внаслідок значного зменшення ОЦК, судинний стеноз, гіпоперфузія, синдром Рейно, васкуліт, некротизуючий ангіїт
Порушення загального стану	Підвищена втомлюваність, астенія	Біль у грудях, пірексія		Виснаження
Розлади з боку імунної системи				Анафілактичні або анафілактоїдні реакції на раміприл чи анафілактичні реакції на гідрохлоротіазид, підвищення рівня антинуклеарних антитіл
Гепатобіліарні розлади		Холестатичний або цитолітичний гепатит (у дуже виняткових випадках – з летальним наслідком), підвищення рівня печінкових ферментів і/або кон'югатів білірубіну, калькульозний холецистит внаслідок дії гідрохлоротіазиду		Гостра печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, пошкодження печінкових клітин

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз		Транзиторна еректильна імпотенція		Зниження лібідо, гінекомастія
Розлади з боку психіки		Пригнічення настрою, апатія, тривожність, нервовість, порушення сну, включаючи сонливість		Сплутаність свідомості, порушення уваги

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** № 28 (14x2): по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Санофі-Авентіс С.п.А.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**  
С.С. 17 Км 22 - 67019 Скопіто (Аквіла) Італія