

## **Состав**

*действующие вещества:* лизиноприл, гидрохлоротиазид;

1 таблетка Ко-Диротон® 20 мг / 12,5 мг содержит лизиноприла 20 мг (в форме лизиноприла дигидрата 21,77 мг) и гидрохлоротиазида 12,5 мг;

*вспомогательные вещества:* маннит (Е 421), индигодин (Е 132), железа оксид желтый (Е 172), крахмал кукурузный, крахмал кукурузный, кальция гидрофосфата дигидрат, крахмал частично кукурузный, магния стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:*

*Ко-Диротон® 20 мг / 12,5 мг:* таблетки круглые, плоские с обеих сторон, со снятой чертой, светло-зеленого цвета, с немногочисленными вкраплениями более темного цвета. С одной стороны гравировка "С 44». Диаметр около 8 мм.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Ингибиторы АПФ (ИАПФ) и диуретики. Код АТХ С09В А03.

## **Фармакодинамика**

Ко-Диротон® является комбинированным препаратом с фиксированной дозой лизиноприла, ингибитора АПФ (АПФ), и гидрохлоротиазида - тиазидного диуретика. Оба компонента проявляют взаимодополняющий и аддитивный антигипертензивный эффект.

Лизиноприл. Механизм действия.

Лизиноприл является ингибитором фермента пептидилдипептидазы. Лизиноприл ингибирует АПФ (АПФ), который катализирует превращение ангиотензина I в вазоконстрикторный пептид ангиотензин II. Ангиотензин II также стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников. В результате ингибирования АПФ наблюдается снижение концентрации ангиотензина II и, как следствие, угнетение сосудосуживающей активности и секреции альдостерона. Этот эффект приводит к увеличению концентрации калия в сыворотке крови.

Считается, что лизиноприл снижает артериальное давление благодаря механизму первичного угнетения ренин-ангиотензин-. Однако лизиноприл оказывает гипотензивное действие даже при артериальной гипертензии с низкой активностью ренина. АПФ идентичен ферменту кининазы II, участвует в деградации брадикинина. Не ясно, влияет ли повышение уровня брадикинина (мощного сосудорасширяющего пептида) на терапевтическое действие лизиноприла.

### Клиническая эффективность и безопасность

#### *Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему (РАС)*

Известно, что в двух масштабных рандомизированных контролируемых исследованиях (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial / Международное исследование по достижению целевых показателей при длительном лечении телмисартаном качестве монотерапии и комбинированной терапии с рамиприлом)) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes / Исследования лечения нефропатии у пациентов с диабетом в Отделении ветеранов)) изучали применение комбинации ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET проводили с участием пациентов, в анамнезе имели сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания или сахарный диабет II типа с признаками ишемического поражения органов. В исследовании VA NEPHRON-D участвовали пациенты с сахарным диабетом II типа и диабетической нефропатией.

В этих исследованиях не был продемонстрирован значительный положительный эффект на результаты с точки зрения состояния почек и / или сердечно-сосудистой системы и летальности, при этом существовал высокий риск гиперкалиемии, острого поражения почек и / или гипотензии по сравнению с монотерапией. Эти результаты также применимы к другим ингибиторам АПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II, несмотря на их похожие фармакодинамические свойства. Поэтому ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

Известно, что исследования ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints / Исследования алискиреном у пациентов с диабетом II типа с применением основных параметров с точки зрения состояния сердечно-сосудистой системы и почек) проводили для изучения положительного влияния добавления алискиреном к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II у

пациентов с сахарным диабетом II типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистым заболеваниями или обоими видами заболеваний. Исследование было прекращено досрочно из-за высокого риска побочных реакций. Частота летальных исходов из-за сердечно-сосудистые заболевания и инсульт была выше в группе применения алискиреном, чем в группе плацебо, и побочные реакции, в том числе серьезные (гиперкалиемия, гипотензия и почечная недостаточность), регистрировались чаще в группе алискиреном по сравнению с группой плацебо.

#### Гидрохлоротиазид. Механизм действия.

Гидрохлоротиазид является диуретиком и гипотензивным средством. Он влияет на реабсорбцию электролитов в дистальных почечных канальцах и примерно одинаково увеличивает выведение ионов натрия и хлора. Натрийурез может сопровождаться некоторой потерей калия и бикарбонатов. Механизм антигипертензивного действия тиазидных диуретиков не установлено.

Тиазиды обычно не влияют на нормальное артериальное давление.

#### Немеланомного рак кожи (НМРШ)

На основании доступных данных, полученных в эпидемиологических исследованиях, описанная взаимосвязь между суммарной дозой гидрохлоротиазида и развитием НМРШ. Одно исследование включало 71533 случая базально-клеточной карциномы (БКК) и 8629 случаев плоскоклеточного карциномы (ПКК), группа контроля - 1430833 и 172462 человека соответственно. Применение высоких доз гидрохлоротиазида (суммарная доза  $\geq 50000$  мг) характеризовалось следующим скорректированным соотношением шансов: 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) - для БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) - для ПКК. Четкая взаимосвязь между суммарной дозой и риском развития рака кожи наблюдался и при БКК, и при ПКК. Другое исследование показало возможную взаимосвязь между раком губы (ПКК) и применением гидрохлоротиазида: 633 случая рака губы соотносили с 63067 субъектами группы контроля с использованием метода случайной выборки. продемонстрировано взаимосвязь с суммарной дозой с соотношением шансов 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), показатель увеличивался до 3,9 (3,0-4,9) при применении высоких доз гидрохлоротиазида (~ 25000 мг) и до 7,7 (5,7-10,5) - при применении высоких суммарных дозах (~ 100 000 мг) (см. раздел «Особенности применения»).

#### **Фармакокинетика**

Одновременное применение лизиноприла и гидрохлоротиазида оказывает незначительное влияние (или не влияет) на биодоступность каждого из

компонентов. Комбинированный препарат является биоэквивалентным одновременном приема компонентов препарата в виде отдельных лекарственных форм.

### *Лизиноприл.*

*Абсорбция.* После приема лизиноприла максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение примерно 7:00, хотя существует тенденция к небольшой задержке во времени достижения максимальной концентрации в сыворотке крови у пациентов с острым инфарктом миокарда. На основании данных о выведении с мочой средняя величина абсорбции лизиноприла в диапазоне изученных доз (5-80 мг) составляет примерно 25% из межиндивидуальной вариабельностью в 6-60%. Биодоступность снижается примерно на 16% у пациентов с сердечной недостаточностью. Абсорбция лизиноприла не зависит от приема пищи.

*Распределение.* Лизиноприл не связывается с другими белками сыворотки крови, кроме циркулирующего ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Известно, что лизиноприл плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

*Выведение.* Лизиноприл не поддается метаболизма, и вся его абсорбирована количество выводится почками в неизменном виде. При многократном введении лизиноприл имеет эффективный полупериод кумуляции 12,6 часа. Клиренс лизиноприла у здоровых добровольцев составляет примерно 50 мл / мин. Уменьшение концентрации в сыворотке крови свидетельствует о пролонгированное терминальную фазу, которая не является следствием кумуляции препарата. Эта терминальная фаза, возможно, свидетельствует о насыщаемая связывания с АПФ и не имеет дозозависимый характер.

### *Нарушение функции печени*

По сравнению со здоровыми добровольцами, у пациентов с нарушением функции печени при циррозе наблюдалось уменьшение абсорбции (примерно на 30% по данным выведение с мочой), но увеличение влияния лизиноприла (примерно на 50%) в связи с пониженным клиренсом.

### *Нарушение функции почек*

При нарушении функции почек наблюдается замедление выведение лизиноприла, который выводится почками. Однако замедление становится клинически значимым только тогда, когда скорость клубочковой фильтрации уменьшается до величины <30 мл / мин.

Таблица 1

Показатели фармакокинетики лизиноприла после многократного приема препарата в дозе 5 мг у разных групп пациентов с заболеваниями почек:

| Функция почек в соответствии с величиной клиренса креатинина | Количество | C <sub>max</sub><br>(нг/мл) | T <sub>max</sub><br>(час) | AUC<br>(0-24 час)<br>(нг/год/мл) | t <sub>1/2</sub><br>(час) |
|--|------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| >80 мл/мин   | 6          | 40,3                        | 6                         | 492+/-172                        | 6,0+/-1,1                 |
| 30-80 мл/мин   | 6          | 36,6                        | 8                         | 555+/-364                        | 11,8+/-1,9                |
| 5-30 мл/мин  | 6          | 106,7                       | 8                         | 2228+/-938                       | 19,5+/-5,2                |

При КК 30-80 мл / мин наблюдается увеличение среднего значения AUC («концентрация-время») лишь на 13%; при КК 5-30 мл / мин наблюдается 4-5-кратное увеличение среднего значения AUC.

Лизиноприл может быть удален из организма с помощью гемодиализа. После 4-часового сеанса гемодиализа отмечено снижение концентрации лизиноприла в плазме в среднем на 60% (при величине диализного клиренса 40-55 мл / мин).

*Сердечная недостаточность.* Пациенты с сердечной недостаточностью подвержены большему воздействию лизиноприла по сравнению со здоровыми добровольцами (увеличение площади под кривой AUC в среднем на 125%), но на основании данных о выводе лизиноприла с мочой выяснилось, что у них снижена примерно на 16% абсорбция по сравнению с здоровыми добровольцами.

*Пациенты пожилого возраста.* Пациенты пожилого возраста имеют более высокие значения площади под кривой AUC в плазме (увеличены примерно на 60%) по сравнению с младшими добровольцами.

#### Гидрохлоротиазид

При контроле концентрации гидрохлоротиазида в плазме крови в течение минимум 24 часов период полувыведения его варьировал от 5,6 до 14,8 часа.

Не менее 61% вещества выводится в неизменном виде в течение 24 часов. После приема гидрохлоротиазида диуретический эффект развивается через 2 часа, достигает максимума через 4 часа и сохраняется в течение 6-12 часов.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер, но не проникает через гематоэнцефалический барьер.

## **Показания**

Лечение пациентов с артериальной гипертензией легкой или средней степени тяжести, имеет стабильный ход на фоне терапии отдельными препаратами в тех же дозировках.

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к действующим веществам или к одному из вспомогательных веществ, указанных в разделе «Состав».
- Гиперчувствительность к другим ингибиторам АПФ (АПФ).
- Гиперчувствительность к любым производным сульфонида.
- Ангионевротический отек в анамнезе, связанный с применением ингибиторов АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Беременность или планирование беременности (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл / мин).
- Анурия.
- Тяжелое нарушение функции печени.
- Одновременное применение препарата Ко-Диротон® с лекарственными средствами, которые содержат алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>) (см. Разделы «Фармакологические», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).
- Одновременное применение с сакубитрилом / вальсартаном; не следует начинать прием препарата Ко-Диротон® ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрилу / валсартана (см. также разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).

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

*Гипотензивные лекарственные средства.* При одновременном применении с другими гипотензивными препаратами возможно усиление антигипертензивного действия.

Одновременное применение с нитроглицерином, другими нитратами или вазодилататорами усиливает антигипертензивный эффект.

Следует избегать назначения лизиноприла в комбинации с препаратами, содержащими алискирен (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Известно, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при комбинированном применении ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с более высокой частотой развития побочных реакций, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с применением одного лекарственного средства, влияющего на РААС (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

*Препараты лития.* При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ зарегистрированы случаи обратного повышения уровня лития в сыворотке крови и появления признаков токсичности. Диуретические средства и ингибиторы АПФ уменьшают почечный клиренс лития, что повышает риск его токсичности. Таким образом, применение лизиноприла и гидрохлортиазида в комбинации с препаратами лития не рекомендуется. В случае, если применение данной комбинации необходимо, следует тщательно контролировать уровень лития в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»).

*Калийсберегающие диуретики, пищевые добавки, содержащие калий, или заменители соли.* Благодаря калийсберегающему эффекту лизиноприла выведение калия при применении тиазидов уменьшается. Применение калийсберегающих препаратов, калийсодержащих добавок и заменителей соли может привести к существенному повышению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с нарушениями функции почек и сахарным диабетом. Если одновременное применение комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида и любого из приведенных выше средств необходимо, лечение следует проводить с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»).

*Лекарственные средства, способные вызывать желудочковую тахикардию типа пируэт.* Из-за риска развития гипокалиемии следует придерживаться осторожности при одновременном применении гидрохлортиазида и лекарственных средств, способных вызвать желудочковую тахикардию типа

пируэт (некоторые антиаритмические, антипсихотические средства и другие препараты).

Трициклические антидепрессанты/антипсихотические препараты/анестетики

Одновременное применение некоторых анестетиков, трициклических антидепрессантов или антипсихотических препаратов и ингибиторов АПФ может привести к дополнительному снижению артериального давления (см. раздел «Особенности применения»).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту. При длительном применении НПВП (селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, ацетилсалициловая кислота в дозе > 3 г/сутки, неселективные НПВП) возможно ослабление антигипертензивного и диуретического действия ингибиторов АПФ и тиазидов. Одновременное применение НПВП и ингибиторов АПФ может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови и ухудшению функции почек. Как правило, приведенные явления имеют обратимый характер. В редких случаях может развиваться почечная недостаточность, особенно в случае нарушения функции почек, например у пациентов пожилого возраста или пациентов с дегидратацией.

*Препараты золота.* У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, чаще наблюдались нитритоидные (вазомоторные) реакции на фоне применения инъекционных форм препаратов золота (например, натрия ауротиомалата). Для нитритоидных реакций характерно появление симптомов вазодилатации (покраснение кожи), тошнота, головокружение и артериальная гипотензия.

*Симпатомиметики.* Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

*Противодиабетические средства.* Известно, что при одновременном применении ингибиторов АПФ и противодиабетических лекарственных средств (инсулины и гипогликемические препараты для перорального применения) возможно более выраженное снижение уровня глюкозы в крови с риском развития гипогликемии. Наиболее часто гипогликемия развивается в первые недели комбинированной терапии у пациентов с нарушениями функции почек.

*Амфотерицин В (для парентерального введения), карбеноксолон, кортикостероиды, кортикотропин (АКТГ) или стимулирующие слабительные средства.* Гидрохлоротиазид может ухудшить нарушение электролитного баланса, в частности гипокалиемию.



*Соли кальция.* При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно увеличение содержания кальция в сыворотке крови, что связано со снижением экскреции кальция в моче.

*Сердечные гликозиды.* При гипокалиемии, возникающей на фоне применения тиазидов, возможно увеличение токсичности препаратов дигиталиса.

*Холестирамин и колестипол.* При одновременном применении с холестирамином и колестиполом уменьшается всасывание гидрохлоротиазида. Таким образом, сульфонамидные диуретики следует принимать минимум за 1 час до или через 4–6 часов после приема указанных препаратов.

*Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарина хлорид).* Возможно усиление действия миорелаксантов на фоне применения гидрохлоротиазида.

*Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол).* У пациентов, которые постоянно применяют ингибиторы АПФ и одновременно применяют Ко-тримоксазол (триметоприм/ сульфаметоксазол), существует повышенный риск развития гиперкалиемии (см. раздел «Особенности применения»).

*Соталол.* При гипокалиемии, возникающей при применении тиазидов, возрастает риск развития аритмии при применении соталола.

*Аллопуринол.* При одновременном применении ингибиторов АПФ и аллопуринола повышается риск развития поражения почек и развития лейкопении.

*Циклоспорин.* При одновременном применении ингибиторов АПФ и циклоспорина повышается риск развития поражения почек и развития гиперкалиемии.

*Ловастатин.* При одновременном применении ингибиторов АПФ и ловастатина повышается риск гиперкалиемии.

*Цитостатики, иммунодепрессанты, прокаинамид.* При одновременном применении с ингибиторами АПФ повышается риск развития лейкопении (см. раздел «Особенности применения»).

#### Другие сопутствующие препараты

Тиазиды могут повышать риск развития побочных реакций, амантадина.

*Алкоголь, барбитураты, анестетики* могут усиливать ортостатическую гипотензию.

## **Особенности применения**

### Симптоматическая артериальная гипотензия

В редких случаях у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией может наблюдаться симптоматическая артериальная гипотензия. Риск снижения артериального давления наиболее вероятен у пациентов со снижением объема циркулирующей крови, например, на фоне терапии диуретиками, при соблюдении диеты с ограничением соли, в результате гемодиализа, диареи или рвоты, или если у пациента есть тяжелая ренинзависимой гипертензия (см. Разделы « взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »и« Побочные реакции »).

У таких пациентов следует регулярно контролировать содержание электролитов в сыворотке крови. Подбор доз и лечения пациентов с повышенным риском развития клинически выраженной гипотензии начинают под медицинским наблюдением.

Пациентам с ишемической болезнью сердца или с цереброваскулярными заболеваниями препарат следует применять с осторожностью, поскольку чрезмерное снижение артериального давления может привести к развитию инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения.

При развитии артериальной гипотензии пациента следует положить на спину и в случае необходимости провести инфузию физиологического раствора. Транзиторная гипотензия не является противопоказанием для приема следующей дозы. После восстановления объема циркулирующей крови и нормализации артериального давления терапию можно восстановить в меньших дозах или начать применение любого из компонентов препарата в качестве монотерапии.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью, но с нормальным или пониженным артериальным давлением на фоне применения лизиноприла возможно снижение системного артериального давления. Этот эффект является ожидаемым и обычно не является основанием для отмены препарата. При развитии клинически выраженной гипотензии может потребоваться снижение дозы или отмена терапии лизиноприлом и гидрохлоротиазидом.

*Стеноз аортального и митрального клапана / гипертрофическая кардиомиопатия*

Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл следует применять с осторожностью пациентам со стенозом митрального клапана и с обструкцией выходного тракта левого желудочка (например вследствие аортального стеноза или гипертрофической кардиомиопатии).

### *Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС)*

Известно, что при одновременном применении ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Таким образом, не рекомендуется двойная блокада РААС путем одновременного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Если двойная блокада абсолютно необходима, то ее следует проводить под наблюдением специалиста и при регулярном контроле функции почек, содержания электролитов и артериального давления.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

### *Нарушение функции почек*

Тиазиды могут быть не рекомендованы для применения у пациентов с нарушением функции почек тиазиды неэффективны при значениях клиренса креатинина 30 мл / мин или ниже (что соответствует умеренной или тяжелой почечной недостаточности).

Комбинацию лизиноприла и гидрохлоротиазида не следует назначать пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $\leq 80$  мл / мин), пока не будут подобраны дозы отдельных компонентов, отвечающих дозам в комбинированном препарате.

Артериальная гипотензия, возникает после начала лечения ингибиторами АПФ у пациентов с сердечной недостаточностью, может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. В некоторых случаях сообщалось о развитии острой почечной недостаточности (как правило, оборотной).

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки на фоне применения ингибиторов АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно обратимое после отмены терапии. Вероятность развития данного состояния выше у пациентов с почечной недостаточностью. При наличии вазоренальной

гипертензии существует повышенный риск развития выраженной артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Лечение таких пациентов начинают под медицинским наблюдением с применением низких доз препарата с последующим осторожным подбором доз. В течение первых недель лечения комбинацией лизиноприла и гидрохлортиазида следует тщательно контролировать функцию почек, поскольку диуретики способствуют развитию вышеуказанных изменений.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией (без выраженных фоновых заболеваний почек) при одновременном применении лизиноприла и диуретика возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. Вероятность развития этих нарушений выше у пациентов с почечной недостаточностью в анамнезе. В таких случаях может потребоваться уменьшение дозы и (или) отмена терапии лизиноприлом и (или) диуретиком.

#### *Предварительное лечение диуретиками*

Прием диуретиков следует прекратить за 2-3 дня до начала применения комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида. Если это невозможно, следует начинать с монотерапии лизиноприлом в дозе 5 мг.

#### *После трансплантации почки*

Поскольку данных по применению лизиноприла пациентам после пересадки почки нет, применение препарата Ко-Диротон® данной группе пациентов не рекомендуется.

Анафилактоидные реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе

Применение комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида не показан для лечения пациентов с почечной недостаточностью, требующей проведения гемодиализа.

Имеются сообщения о развитии анафилактических реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении определенных видов гемодиализа (например, с использованием высокопроницаемых мембран AN69 и при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с использованием декстрана сульфата). В таких случаях следует использовать диализных мембран другого типа или применять антигипертензивные средства других классов.

Анафилактоидные реакции при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата наблюдались угрожающие жизни анафилактические реакции. Для предотвращения развития анафилактических реакций следует временно прекращать терапию ингибиторами АПФ перед каждой процедурой афереза.

### *Заболевания печени*

Пациентам с нарушением функции печени или прогрессирующим заболеванием печени тиазидные диуретики следует применять с осторожностью, поскольку незначительные изменения водно-электролитного баланса могут спровоцировать развитие печеночной комы (см. Раздел «Противопоказания»). В редких случаях на фоне применения ингибиторов АПФ наблюдался синдром развития холестатической желтухи или гепатита с переходом в фульминантной некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. В случае если на фоне применения комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида отмечено появление желтухи или значительном повышении уровня печеночных ферментов, прием препарата Ко-Диротон® следует прекратить; пациент должен находиться под медицинским наблюдением.

### *Хирургические вмешательства, анестезия*

При проведении хирургических вмешательств или во время анестезии с применением средств, которые вызывают гипотензию, лизиноприл может блокировать образование ангиотензина II в ответ на компенсаторное высвобождение ренина. При развитии артериальной гипотензии, которую можно объяснить указанным механизмом, показано восполнение объема циркулирующей крови.

### *Влияние на метаболизм и эндокринную систему*

На фоне применения ингибиторов АПФ и тиазидов возможно нарушение толерантности к глюкозе. Может потребоваться коррекция дозы противодиабетических препаратов, в том числе инсулина. У пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные противодиабетические препараты или инсулин, в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ необходимо контролировать уровень гликемии.

На фоне применения тиазидных диуретиков возможен переход латентной формы сахарного диабета в манифестную.

На фоне терапии тиазидами может повышаться концентрация холестерина и триглицеридов.

У некоторых пациентов терапия тиазидами может провоцировать развитие гиперурикемии и (или) подагры. Однако лизиноприл может ускорять выведение мочевой кислоты почками, тем самым ослабляя гиперурикемическое действие гидрохлоротиазида.

### *Нарушение электролитного баланса*

При лечении диуретиками показано регулярное определение содержания электролитов в сыворотке крови пациента. При применении тиазидов, в том числе гидрохлоротиазида, возможно нарушение водно-электролитного баланса (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз). К признакам нарушения водного или электролитного баланса относятся: сухость во рту, жажда, слабость, вялость, сонливость, мышечная боль или спазмы, мышечная усталость, артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота). У пациентов с отеками в жаркую погоду может развиваться гиперводемическая гипонатриемия. Дефицит хлоридов обычно бывает незначительным и не требует лечения. Известно, что тиазиды увеличивают выведение магния с мочой, что может привести к гипомагниемии.

Тиазиды могут снижать выведение кальция с мочой и вызывать незначительное периодическое повышение содержания кальция в сыворотке крови. Выраженная гиперкальциемия может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидных желез тиазидные диуретики следует отменить.

### *Гиперкалиемия*

Ингибиторы АПФ могут вызвать развитие гиперкалиемии, поскольку они подавляют выделение альдостерона. Обычно данный эффект клинически незначительный у пациентов с нормальной функцией почек. Однако у пациентов с нарушениями функции почек, сахарным диабетом II типа и / или у пациентов, принимающих пищевые добавки, содержащие калий (в т. Ч. Заменители соли), калийсберегающие диуретики, а также у пациентов, применяющих лекарственные средства, способны повысить уровень калия в Сывора

ТЦИ крови (такие как гепарин, триметоприм или комбинированное лекарственное средство ко-тримоксазол, известный как триметоприм / сульфаметоксазол и, особенно, антагонисты альдостерона или блокаторы рецепторов ангиотензина), может развиваться гиперкалиемия. При необходимости одновременного применения вышеуказанных препаратов рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови и функциональное состояние почек (см. Раздел «Взаимодействие с другими

лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Пациенты с сахарным диабетом*

У пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные противодиабетические препараты или инсулин, в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ необходимо контролировать уровень гликемии (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Гиперчувствительность, ангионевротический отек*

#### Ингибиторы АПФ

На фоне применения ингибиторов АПФ, включая лизиноприл, в редких случаях возможно развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, глотки и (или) гортани в любой период лечения. Ангионевротический отек может возникнуть в любой момент во время лечения. При развитии подобной реакции лизиноприл следует немедленно отменить; пациент должен получать соответствующую терапию и находиться под контролем до полного исчезновения симптомов. Даже тогда, когда наблюдается только отек языка (без нарушения дыхательной функции), пациенту показано длительное наблюдение, так как применение антигистаминных средств и кортикостероидов может быть неэффективным.

В редких случаях ангионевротический отек гортани или языка может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей, особенно у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах дыхания. В подобных случаях показана экстренная терапия. Может потребоваться введение раствора адреналина и (или) обеспечения проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и устойчивого исчезновения симптомов.

У пациентов негроидной расы, которые принимают ингибиторы АПФ, ангионевротический отек наблюдается чаще, чем у представителей других рас.

Пациенты, имеющие в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с применением ингибиторов АПФ, могут быть в большей степени склонны к развитию ангионевротического отека на фоне терапии ингибиторами АПФ (см. Раздел «Противопоказания»).

Одновременное застосування ингибиторов АПФ с сакубитрилом / вальсартаном противопоказано в связи с увеличением риска развития ангионевротического

отека. Лечение сакубитрилом / вальсартаном следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы лизиноприла. Лечение лизиноприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрилу / валсартана (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптином может привести к повышению риска развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка с дыхательной недостаточностью или без нее) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Пациентам, уже принимающих ингибиторы АПФ, начинать лечение рацекадотрилом, ингибиторами mTOR и вилдаглиптином следует с осторожностью.

### *Тиазиды*

У пациентов, получающих тиазиды, реакции гиперчувствительности могут развиваться независимо от наличия аллергии или бронхиальной астмы в анамнезе. Описаны случаи возникновения или обострения системной красной волчанки на фоне применения тиазидных диуретиков.

### *Десенсибилизация*

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, могут возникать анафилактоидные реакции во время проведения десенсибилизации (например, ядом перепончатокрылых). Указанных реакций можно избежать, если временно прекратить прием ингибитора АПФ, однако нежелательные реакции могут возникнуть вновь при случайном повторном назначении препарата.

### *Немеланомный рак кожи*

В двух эпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием Датского национального реестра пациентов со злокачественными новообразованиями, зарегистрировано увеличение риска развития НМРШ (БКК и ПКК) при увеличении суммарной дозы гидрохлортиазида. Фотосенсибилизирующее действие гидрохлортиазида может выступать как возможный механизм развития НМРШ.

Пациентов, принимающих гидрохлортиазид, следует проинформировать о риске развития НМРШ, о необходимости регулярной проверки кожных покровов на



наличие новых очагов и относительно немедленного предоставления сообщений о подозрительных поражениях кожи. С целью минимизации риска развития рака кожи пациентам следует порекомендовать придерживаться профилактических мероприятий, в частности ограничить влияние солнечных и УФ-лучей, а в случае воздействия использовать соответствующие защитные средства. Необходимо в кратчайшие сроки обследовать подозрительные поражения кожных покровов, включая гистологическое исследование биопсийного материала. Кроме того, следует пересмотреть возможность применения гидрохлоротиазида у пациентов с НМРШ в анамнезе (см. Раздел «Противопоказания»).

### *Нейтропения, агранулоцитоз*

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, зарегистрированы случаи развития нейтропении (агранулоцитоза), тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягчающих факторов нейтропения развивается редко. Нейтропения и агранулоцитоз носят обратимый характер и исчезают после отмены ингибитора АПФ. Лизиноприл применяют с исключительной осторожностью пациентам с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне терапии иммунодепрессантами, при терапии аллопурином или прокаинамидом, или сочетанием этих усложняющих факторов, особенно пациентам с нарушениями функции почек. Иногда у данной категории пациентов наблюдалось развитие серьезных инфекций, в том числе таких, которые не отвечали на интенсивную антибиотикотерапию. При назначении лизиноприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать содержание лейкоцитов в крови. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости сразу же сообщать врачу о любых признаках инфекции.

### *Хориоидный выпот, острая близорукость и вторичная глаукома.*

Препараты, содержащие сульфонамид или производные сульфонамида, могут вызвать идиосинкратическую реакцию, вызывает хориоидного выпот с дефектом зрительного поля, транзиторной миопией и острую закрытоугольную глаукомой. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазу и, как правило, возникают в течение нескольких часов или недель с начала применения препарата. Нелеченная острая глаукома может привести к окончательной потере зрения. Основное лечение - это скорее прекратить применение лекарственных средств. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, возможно, необходимо применять оперативные медикаментозные или хирургические методы лечения. Фактором риска развития острой закрытоугольной глаукомы является аллергия на сульфонамид или пенициллин в анамнезе.

## *Этническая принадлежность*

У пациентов негроидной расы, которые принимают ингибиторы АПФ, ангионевротический отек наблюдается чаще, чем у представителей других рас.

Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл менее эффективно снижает артериальное давление у представителей негроидной расы по сравнению с пациентами других рас. Вероятно, это связано с преимущественно низким содержанием ренина у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

## *Кашель*

На фоне лечения ингибиторами АПФ возможно развитие кашля. Кашель по своему характеру является непродуктивным, стойким и прекращается после отмены терапии. При дифференциальной диагностике следует учитывать кашель, возникающий на фоне применения ингибиторов АПФ.

## *Препараты лития*

Обычно не рекомендуется одновременное применение ингибиторов АПФ и препаратов лития (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## *Антидопинговый тест*

Лекарственное средство Ко-Диротон® содержит гидрохлоротиазид, применение которого может привести к положительным результатам антидопинговой пробы.

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

На фоне лечения гипотензивными препаратами (в том числе при применении комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида) может наблюдаться незначительный или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. Трудности при управлении автотранспортом или работе с механизмами индивидуальные и чаще возникают в начале лечения или при изменении дозы препарата, а также на фоне употребления алкоголя.

При управлении автомобилем и работе с механизмами следует принимать во внимание, что на фоне применения препарата Ко-Диротон® возможно появление головокружения и усталости (см. Раздел «Побочные реакции»).

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

### Беременность

#### *Ингибиторы АПФ*

Применять ингибиторы АПФ в период беременности противопоказано (см. «Противопоказания»).

Эпидемиологические данные о риске тератогенных эффектов ингибиторов АПФ в течение первого триместра беременности не позволяют сделать окончательные выводы. Однако нельзя исключить вероятность риска их развития. Пациенткам, планирующим беременность, следует назначить альтернативную гипотензивную терапию с доказанным профилем безопасности в период беременности. Если беременность наступила в период лечения, ингибитор АПФ следует немедленно отменить и, если можно, альтернативную терапию.

Известно, что на фоне применения ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности могут наблюдаться явления фетотоксичности (ухудшение функции почек, олигогидрамнион, замедление окостенения костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если ингибитор АПФ применялся со II триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование почек и костей черепа плода. Новорожденные, матери которых принимали ингибиторы АПФ, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением в связи с возможным развитием артериальной гипотензии (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

#### Гидрохлоротиазид

Опыт применения гидрохлоротиазида в период беременности (особенно в I триместре) ограничен. Проведенных исследований на животных недостаточно. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. Учитывая механизм фармакологического действия гидрохлоротиазида при его применении во II и III триместрах беременности возможно нарушение кровообращения в фетоплацентарного комплекса, а также развитие желтухи, нарушения электролитного баланса и тромбоцитопении у новорожденного.

Гидрохлоротиазид не следует применять при гестационных отеках, артериальной гипертензии беременных или преэклампсии, поскольку существует риск снижения объема плазмы крови и развития гипоперфузии плаценты, при этом любой положительный эффект в отношении течения заболевания отсутствует.

Гидрохлоротиазид не следует применять для лечения эссенциальной артериальной гипертензии у беременных, за исключением редких случаев, когда альтернативное лечение невозможно.

### Период кормления грудью

#### *Ингибиторы АПФ*

В связи с отсутствием информации о применении комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида в период грудного вскармливания, применение указанной комбинации не рекомендуется (см. Раздел «Противопоказания»). В период грудного вскармливания необходимо применять препараты с лучше изученным профилем безопасности, особенно в период ухода за новорожденным или недоношенным ребенком.

### Гидрохлоротиазид

В небольших количествах гидрохлоротиазид проникает в грудное молоко. Высокие дозы тиазидов вызывают интенсивный диурез и могут подавлять выработку грудного молока. Применение комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида в период грудного вскармливания не рекомендуется. Если комбинация лизиноприла и гидрохлоротиазида применяется в период грудного вскармливания, данный комбинированный препарат следует назначать в наименьшей дозе.

## **Способ применения и дозы**

### *Эссенциальная артериальная гипертензия*

Применение комбинированного препарата с фиксированной дозой не подходит для начала терапии. Комбинированный препарат с фиксированной дозой может заменить комбинацию 10 мг или 20 мг лизиноприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида для пациентов, чье состояние было стабилизировано на фоне терапии отдельными активными веществами в тех же дозировках, назначаемых в виде отдельных препаратов. Стандартная доза - 1 таблетка 1 раз в сутки. Как и любые другие медицинские препараты, которые принимают 1 раз в сутки, Ко-Диротон® следует принимать примерно в одно и то же время каждый день.

Если не удастся достичь желаемого терапевтического эффекта в течение 2-4 недель лечения, дозу можно увеличить до 2 таблеток 1 раз в сутки.

### *Нарушение функции почек*

Тиазидные диуретики не рекомендуется применять пациентам с нарушением функции почек тиазиды неэффективны при значениях клиренса креатинина 30 мл / мин или ниже (то есть при умеренной или тяжелой почечной недостаточности).

Ко-Диротон® нельзя применяться как начальную терапию пациентам с почечной недостаточностью. Пациентам с клиренсом креатинина > 30 и < 80 мл / мин Ко-Диротон® можно применять только после индивидуального подбора дозы каждого из компонентов препарата. Рекомендуемая доза лизиноприла при его применении в качестве монотерапии при почечной недостаточности легкой степени составляет 5-10 мг.

### *Предшествующая терапия диуретиками*

После приема первой дозы препарата Ко-Диротон® может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия. Развитие такого состояния более вероятно у пациентов с нарушениями водно-электролитного баланса вследствие предшествующей терапии диуретиками. Применение диуретиков следует прекратить за 2-3 дня до начала терапии препаратом Ко-Диротон®. Если это невозможно, следует начинать с монотерапии лизиноприлом в дозе 5 мг.

### *Пациенты пожилого возраста*

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Известно, что показатели эффективности и переносимости лизиноприла и гидрохлоротиазида при их одновременном применении были подобными у пожилых и молодых пациентов с артериальной гипертензией. Эффективность лизиноприла при его применении в дозах от 20 до 80 мг была сопоставимой у пожилых пациентов (старше 65 лет) и у пациентов младшего возраста; монотерапия лизиноприлом также эффективно снижала диастолическое артериальное давление, как и монотерапия гидрохлоротиазидом или атенололом. Согласно известным результатам клинических исследований, возраст не влияет на переносимость лизиноприла.

### **Дети**

Безопасность и эффективность применения этого лекарственного средства для лечения детей не установлены.

### **Передозировка**

Данные о передозировке у человека ограничены. При передозировке ингибиторов АПФ могут наблюдаться следующие симптомы: артериальная гипотензия, циркуляторный шок, нарушение электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, сердцебиение, брадикардия, головокружение, тревожность, кашель.

При передозировке показано проведение инфузии физиологического раствора. При развитии артериальной гипотензии пациента следует положить на спину. При необходимости показано проведение инфузии ангиотензина II и (или) введение катехоламинов. Если препарат принят недавно, показано проведение мероприятий, направленных на выведение лизиноприла (например стимулирования рвоты, промывание желудка, введение абсорбентов и сульфата натрия).

Лизиноприл может быть удален из общего кровотока путем гемодиализа (см. Раздел «Особенности применения»). При развитии брадикардии, устойчивой к терапии, показано установление искусственного водителя ритма. Следует тщательно контролировать показатели жизненно важных функций, содержание электролитов и креатинина в сыворотке крови.

Симптомами передозировки гидрохлортиазидом является повышение диуреза, угнетение сознания (вплоть до комы), судороги, парез, нарушение сердечного ритма, почечная недостаточность.

Для коррекции брадикардии или выраженных вагусных реакций показано введение атропина.

Гипокалиемия может привести к усилению аритмии у пациентов, получающих дигоксин.

## **Побочные реакции**

Перечисленные ниже побочные реакции, зарегистрированные на фоне применения лизиноприла и (или) гидрохлортиазида, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто ( $\geq 1 / 10$ ), часто ( $\geq 1 / 100$  до  $< 1/10$ ), нечастые (от  $\geq 1 / 1000$  до  $< 1/100$ ), редкие (от  $\geq 1 / 10000$  до  $< 1/1000$ ), редкие ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным).

Среди побочных реакций чаще всего наблюдались кашель, головокружение, артериальная гипотензия и головная боль (возникали в 1-10% пациентов). По данным клинических исследований, побочные реакции были умеренными, имели преходящий характер и в большинстве случаев не требовали отмены терапии.

## Лизиноприл

|   | Частота развития побочных реакций |         |   |   |
|---|-----------------------------------|---------|---|---|
| Система органов                                 | Часто                             | Нечасто | Единичные   | Редко   |
| <i>Со стороны крови и лимфатической системы</i> |                                   |         | снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита | угнетенная костномозговая кроветворная функция, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, синдром Штерн-Вейля, гемолитическая анемия, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания |
| <i>Со стороны иммунной системы</i>              |                                   |         |   |   |
| <i>Со стороны эндокринной системы</i>           |                                   |         | синдром неадекватной секреции АДГ                 |   |
| <i>Со стороны обмена веществ и питания</i>      |                                   |         |   | гипогликемия  |

|                                   |  |   |                      |  |
|-----------------------------------|--|---|----------------------|--|
| <i>Психические нарушения</i>      |  | лабильность настроения, симптомы депрессии  | спутанность сознания |  |
| <i>Со стороны нервной системы</i> | Головокружение, головная боль, синкопе         | парестезии, вертиго, нарушение вкусовых ощущений, нарушения сна   | Нарушения нюха       |  |
| <i>Со стороны сердца</i>          |  | инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения, вероятно, на фоне чрезмерного снижения артериального давления у пациентов группы высокого риска (см. раздел «Особенности применения»), пальпитация, тахикардия |                      |  |
| <i>Сосудистые нарушения</i>       | ортостатические нарушения (включая гипотензию) | синдром Рейно   |                      |  |



|  |  |                                   |   |  |
|--|--|-----------------------------------|---|--|
| Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | кашель (см. раздел «Особенности применения») | ринит                             |   | бронхосинусит, аллергия, альвеолит, эозинофильная пневмония  |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта                                | диарея, рвота                                | тошнота, боль в животе, диспепсия | сухость во рту  | панкреатит, ангионевротический отек кишечника  |
| Со стороны гепатобилиарной системы                                   |  |                                   |   | гепатит (холестатический) или гепатопанкреатит, желтуха, печеночная недостаточность  |
| Со стороны кожи и подкожной клетчатки *                              |  | высыпание, зуд                    | гиперчувствительность /ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и (или) гортани (см. раздел «Особенности применения»), крапивница, алопеция, псориаз | повышение потоотделения, пузырчатка, токсическая эпидермальная некролизис, Стивенс-Джонсон синдром, полиморфная эритема, псевдоэпителиома кожи** |
| Со стороны почек и мочевыделительной системы                         | нарушение функции почек                      |                                   | уремия, острая почечная недостаточность   | олигурия   |

|  |  |  |               |  |
|--|--|--|---------------|--|
| Со стороны репродуктивной системы и молочных желез |  | импотенция   | гинекомастия  |  |
| Общие нарушения                                    |  | астенический синдром, утомляемость   |               |  |
| Исследования                                       |  | повышение активности печеночных ферментов и билирубина, повышение уровня мочевины, повышение креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия | гипонатриемия |  |

\* В редких случаях сообщалось о развитии гепатита с последующим прогрессированием к печеночной недостаточности. В случае если на фоне применения комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида отмечено появление желтухи или значительном повышении активности печеночных ферментов, применение препарата следует прекратить; пациент должен находиться под медицинским наблюдением.

\*\* Сообщалось о развитии симптомокомплекса, включающего один или несколько симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия (артрит), повышение уровня антинуклеарных антител (АНА), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия, лейкоцитоз, сыпь, фотосенсибилизация или другие кожные реакции.

*Гидрохлоротиазид (частота неизвестна)*

|  |   |
|--|---|
| Инфекционные и паразитарные заболевания  | Сиаладенит  |
| Доброкачественные, злокачественные и неуточненные опухоли (включая кисты и полипы) | немеланомный рак кожи (базально-клеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома)  |
| <i>Со стороны крови и лимфатической системы</i>                                    | лейкопения, нейтропения (агранулоцитоз), тромбоцитопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия, угнетение функций костного мозга   |
| Нарушение питания и обмена веществ   | анорексия; гипергликемия; глюкозурия; гиперурикемия, нарушение электролитного баланса (в т.ч. гипонатриемия и гипокалиемия, гипохлоремический алкалоз, гипомагниемия), увеличение концентрации холестерина и триглицеридов, подагра |
| <i>Психические нарушения</i>   | неусидчивость, депрессия, расстройства сна  |

|  |   |
|--|---|
| Со стороны нервной системы   | снижение аппетита, парестезии, предобморочное состояние   |
| Со стороны органов зрения  | ксантопсия, временное снижение остроты зрения, хориоидного выпот, острая миопия, острая глаукома  |
| Со стороны органов слуха и равновесия                                | головокружение  |
| Со стороны сердца  | ортостатическая гипотензия  |
| Со стороны сосудистой системы  | некротизирующие ангииты (васкулит, кожный васкулит)   |
| Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | респираторный дистресс-синдром (в т.ч. пневмонит и отек легких)   |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта                                | раздражение слизистой оболочки желудка, диарея, запор, панкреатит   |
| Со стороны гепатобилиарной системы                                   | желтуха (желтуха, обусловленная внутripеченочным холестаазом)   |
| Со стороны кожи и подкожных тканей                                   | фотосенсибилизация, сыпь, системная красная волчанка, кожные волчаночноподобного реакции, обострение системной красной волчанки, крапивница, анафилактические реакции, токсический эпидермальный некролиз |
| Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани            | мышечный спазм, мышечная слабость   |

|  |  |
|--|--|
| Со стороны почек и мочевыводящих путей | нарушение функции почек, интерстициальный нефрит |
| общие нарушения                        | лихорадка, слабость                              |

### Описание некоторых побочных реакций

Немеланомный рак кожи (НМРШ): на основании имеющихся данных, полученных в эпидемиологических исследованиях, описанный взаимосвязь между суммарной дозой гидрохлоротиазида и НМРШ (см. Разделы «Фармакологические свойства» и «Особенности применения»).

### Сообщение о возможных побочных реакциях.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет большое значение. Оно обеспечивает непрерывный мониторинг соотношения польза / риск лекарственного средства. Работников здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему передачи информации.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери у картонній упаковці.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия.

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

Н-1103, Будапешт, ул. Демреи, 19-21, Венгрия.

**Источник инструкции**

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