

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КО-ІРБЕСАН[®]

(CO-IRBESAN)

Склад:

діюча речовина: irbesartan; hydrochlorothiazide;

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить ірбесартану 150 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг або ірбесартану 300 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, покриття *Opadry Pink OY – 34948.

*Склад покриття Opadry Pink OY – 34948: гідроксипропілметилцелюлоза (2910), поліетиленгліколь 400, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 150 мг/12,5 мг: овальні двоопуклі таблетки рожевого кольору, вкриті оболонкою, з лінією розлому з одного боку;

таблетки 300 мг/12,5 мг: продовгуваті таблетки рожевого кольору, вкриті оболонкою, з лінією розлому з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Код АТХ C09D A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ко-Ірбесан[®] являє собою поєднання антагоніста рецепторів ангіотензину-II, ірбесартану і

тіазидового діуретика гідрохлоротіазиду. Поєднання цих складових має додатковий антигіпертензивний ефект, при якому артеріальний тиск зменшується значно більше, ніж при застосуванні будь-якої складової окремо.

Ірбесартан — це сильнодіючий, перорально активний селективної дії антагоніст рецепторів ангіотензину-II (підтипу AT_1). Він може блокувати всі дії ангіотензину-II, які забезпечуються рецептором AT_1 , незалежно від джерела або способу синтезу ангіотензину-II. Селективний антагонізм рецепторів ангіотензину-II (AT_1) стає причиною підвищення рівнів реніну і рівнів ангіотензину-II у плазмі крові, а також зменшення концентрації альдостерону у плазмі крові. Окремо ірбесартан при його застосуванні у рекомендованих дозах пацієнтами без ризику виникнення електролітного дисбалансу істотно не впливає на рівні калію у сироватці крові. Ірбесартан не пригнічує АПФ (кініназу-II), фермент, який генерує ангіотензин-II, а також розкладає брадикінін на неактивні метаболіти. Ірбесартан не потребує метаболічної активації.

Гідрохлоротіазид — це тіазидовий діуретик. Механізм антигіпертензивного ефекту тіазидових діуретиків на цей час у повному обсязі не з'ясований. Тіазиди чинять вплив на механізми повторного всмоктування електролітів у ниркових каналах, безпосередньо посилюючи виведення натрію і хлориду приблизно в однакових кількостях. За рахунок діуретичної дії гідрохлоротіазиду зменшується об'єм плазми крові, збільшується активність реніну плазми, секреція альдостерону, внаслідок чого збільшується втрата калію і бікарбонату з сечею і зменшується концентрація калію в сироватці крові. Імовірно, через блокування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи при одночасному застосуванні ірбесартану існує тенденція до компенсації втрати калію. При застосуванні гідрохлоротіазиду діурез розпочинається через 2 години, а піковий ефект настає приблизно на 4-й годині, тоді як його дія триває приблизно 6-12 годин.

Поєднання гідрохлоротіазиду і ірбесартану зумовлюють дозозалежне додаткове зменшення артеріального тиску у межах діапазону терапевтичних доз. Додавання 12,5 мг гідрохлоротіазиду до 300 мг ірбесартану 1 раз на добу для пацієнтів, які не можуть належним чином контролюватися 300 мг окремо взятим ірбесартаном, призводило до коригованого плацебо зменшення діастолічного тиску крові до мінімального значення (через 24 години після застосування дози) в 6,1 мм рт. ст. Поєднання 300 мг ірбесартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду призводило до загального зменшення систолічного/ діастолічного тиску до 13,6/11,5 мм рт. ст. без урахування даних, отриманих внаслідок застосування плацебо.

За обмеженими клінічними даними (7 пацієнтів з 22) припускається, що пацієнти, які не контролюються поєднанням 300 мг/12,5 мг, можуть давати відповідь при титруванні до 300 мг/25 мг. У таких пацієнтів спостерігалось поступове зменшення артеріального тиску як у межах систолічного артеріального тиску (САТ), так і в межах діастолічного артеріального тиску (ДАТ) (відповідно 13,3 і 8,3 мм. рт. ст.).

При застосуванні 1 раз на добу 150 мг ірбесартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду спостерігалось зменшення середнього систолічного/діастолічного артеріального тиску з коригуванням даних за результатами прийому плацебо на 12,9/6,9 мм рт. ст. (через 24 години після застосування) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією від легкої до помірної форми. Піковий ефект спостерігався через 3-6 годин. При оцінці артеріального тиску шляхом амбулаторного моніторингу одночасне застосування 150 мг ірбесартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду 1 раз на

добу спостерігалось послідовне зменшення артеріального тиску протягом 24 годин при середньому значенні зменшення систолічного/діастолічного артеріального тиску протягом 24 годин на 15,8/10 мм рт. ст. без урахування даних, отриманих внаслідок застосування плацебо. При визначенні шляхом амбулаторного моніторингу артеріального тиску перехід ефекту препарату 150 мг/12,5 мг від мінімального до максимального значень становив 100 %. Ефекти від мінімального до пікового значень, які визначалися при вимірюванні артеріального тиску під час відвідувань лікаря, становили 68 % і 76 % відповідно. Ці ефекти протягом 24 годин спостерігаються без надмірного зниження артеріального тиску відносно максимального значення і становлять безпечне та ефективне зменшення артеріального тиску протягом часу застосування однієї добової дози.

У пацієнтів, стан яких належним чином не контролюється застосуванням 25 мг окремо гідрохлоротіазиду, додавання ірбесартану давало додаткове середнє зменшення систолічного/діастолічного тиску без урахування даних, отриманих у результаті застосування плацебо, на рівні 11,1/7,2 мм рт. ст.

Ефект зменшення артеріального тиску ірбесартаном у поєднанні з гідрохлоротіазидом проявляється після прийому першої дози і триває протягом 1-2 тижнів, причому максимальний ефект настає через 6-8 тижнів. Під час довгострокових супроводжуваних досліджень ефект ірбесартану/гідрохлоротіазиду тривав протягом періоду, довшого за один рік. Хоча про це і не зазначено спеціально стосовно препарату Ко-Ірбесан[®], відновлення артеріальної гіпертензії при застосуванні як ірбесартану, так і гідрохлоротіазиду не спостерігалось.

Вплив застосування ірбесартану разом із гідрохлоротіазидом на рівень захворюваності і смертності не вивчався. Дані досліджень показали, що при довготривалому лікуванні із застосуванням гідрохлоротіазиду зменшується ризик летальності внаслідок серцево-судинних захворювань.

Різниця у відповіді на застосування препарату Ко-Ірбесан[®] залежно від віку або статі немає. Як і у разі застосування інших лікарських засобів, які впливають на ренін-ангіотензинову систему, у пацієнтів негроїдної раси з гіпертензією відповідь на монотерапію із застосуванням ірбесартану значно менша. Коли ірбесартан застосовується одночасно з малою дозою гідрохлоротіазиду (наприклад, 12,5 мг на добу), протигіпертензивна відповідь у таких пацієнтів наближається до відповіді пацієнтів – представників інших рас.

Ефективність і безпека препарату Ко-Ірбесан[®] як початкової терапії при тяжкій формі артеріальної гіпертензії (визначається як ТДАТ $\geq$ 110 мм рт. ст.) оцінювалася в рамках багатоцентрового, рандомізованого, подвійного сліпого, активно контрольованого, 8-тижневого дослідження за декількома напрямками.

47 % пацієнтів, які приймали комбінований засіб, досягли мінімального значення ТДАТ < 90 мм. рт. ст. порівняно з 33,2 % пацієнтів, які приймали ірбесартан ($p=0,0005$). Середній початковий артеріальний тиск становив приблизно 172/113 мм рт. ст. в кожній групі учасників і зменшення ТСАТ/ТДАТ на п'ятий тиждень становило 30,8/24,0 мм рт. ст. і 21,1/ 19,3 мм рт. ст. відповідно для ірбесартану / гідрохлоротіазиду і ірбесартану ($P < 0,0001$).

За даними досліджень типи і кількість випадків побічних дій у пацієнтів, які проходили лікування із застосування комбінованого засобу, про які повідомлялося, були подібними до профілю побічних дій у пацієнтів, які отримували монотерапію. Протягом досліджень не було повідомлено про жоден випадок втрати свідомості. У 0,6 % і 0 % пацієнтів спостерігалось зменшення артеріального тиску, і у 2,8 % і 3,1 % пацієнтів – запаморочення як побічні реакції, про які повідомлялося відповідно в групі, яка приймала комбінований засіб, і в групі, яка

застосовувала монотерапію.

Фармакокінетика.

Одночасне застосування гідрохлоротіазиду і ірбесартану не чинить впливу на фармакокінетику будь-якого з компонентів лікарського засобу.

Ірбесартан і гідрохлоротіазид – це перорально активні препарати і при своїй активності не потребують біологічного перетворення. Після перорального застосування препарату Ко-Ірбесан® абсолютна пероральна біодоступність становить 60-80 % і 50-80 % відповідно для ірбесартану і гідрохлоротіазиду. На біодоступність препарату Ко-Ірбесан® прийом їжі не впливає. Пікове значення концентрації у плазмі крові досягається через 1,5-2 години після перорального застосування для ірбесартану і через 1-2,5 години для гідрохлоротіазиду.

Зв'язування ірбесартану з білками плазми крові становить приблизно 96 %, причому зв'язування з клітинними складовими крові надзвичайно низьке настільки, що ним можна знехтувати. Об'єм розподілу ірбесартану становить 53-93 л. Гідрохлоротіазид зв'язується з білками плазми крові на 68 %, і його підтверджений об'єм розподілу становить 0,83-1,14 л/кг.

Ірбесартан показує лінійну і пропорційну дозуванню фармакокінетику в рамках діапазону доз від 10 до 600 мг. Спостерігалось збільшення всмоктування при дозах, менших від 600 мг; механізм цього не з'ясований. Загальне виведення з організму нирками становить відповідно 157-176 і 3-3,5 мл/хв. Кінцевий період напіввиведення ірбесартану становить 11-15 годин. Стабільні рівні концентрації у плазмі крові досягаються протягом 3 днів після початку режиму прийому однієї дози на добу. Обмежене накопичення ірбесартану (< 20 %) спостерігається в плазмі крові після повторного прийому добової дози. В рамках дослідження дещо вищі рівні концентрації ірбесартану в плазмі крові спостерігалися у пацієнтів жіночої статі з артеріальною гіпертензією. Однак різниці між періодом напіввиведення і накопиченням ірбесартану виявлено не було. Для пацієнтів жіночої статі коригування дозування не потрібне. Значення площі під кривою «концентрація-час» і максимальної концентрації для ірбесартану також були дещо вищими у пацієнтів літнього віку (≥ 65 років), ніж у молодих пацієнтів (18-40 років). Однак кінцеве значення періоду напіввиведення істотно не відрізнялося. Для пацієнтів літнього віку коригувати дозування не потрібно. Середнє значення періоду напіввиведення гідрохлоротіазиду з плазми крові згідно з повідомленими даними становить 5-15 годин.

Після перорального або внутрішньовенного застосування ^{14}C ірбесартану 80-85% радіоактивності плазми крові, що циркулює, належить незміненому ірбесартану. Ірбесартан метаболізується печінкою завдяки сполученню з глюкуронідами і окисненню. Основний метаболіт, який перебуває в циркуляції, – ірбесартану глюкуронід (приблизно 6 %). Дослідження *in vitro* показують, що ірбесартан перш за все окислюється цитохромним ферментом P450 CYP2C9; ізофермент CYP3A4 має незначний вплив, яким можна знехтувати. Ірбесартан і його метаболіти виводяться як через печінку, так і нирками. Або після перорального, або після внутрішньовенного застосування ^{14}C ірбесартану приблизно 20 % радіоактивності виводиться з сечею, а решта – з фекаліями. Менше 2 % дози виводиться з сечею у формі незміненого ірбесартану. Гідрохлоротіазид не метаболізується, проте швидко виводиться нирками. Принаймні 61 % перорально застосовуваної дози виводиться в

незміненому вигляді протягом 24 годин. Гідрохлоротіазид проходить крізь плацентарний бар'єр, проте не долає гематоенцефалічного бар'єра, і потрапляє у грудне молоко.

Ниркова недостатність. У пацієнтів з нирковою недостатністю або у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, параметри фармакокінетики ірбесартану істотно не змінюються.

Ірбесартан за допомогою гемодіалізу не виводиться. Повідомлялося, що у пацієнтів із кліренсом креатиніну < 20 мл/хв період напіввиведення гідрохлоротіазиду зростає до 21 години.

Печінкова недостатність. У пацієнтів з цирозом печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості параметри фармакокінетики ірбесартану істотно не змінюються. Дослідження із залученням пацієнтів з тяжким ступенем печінкової недостатності не проводилися.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування есенціальної гіпертензії.

Ця комбінація із фіксованою дозою показана дорослим пацієнтам, артеріальний тиск яких не можна належним чином контролювати тільки ірбесартаном або гідрохлоротіазидом.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин, або до будь-яких речовин, які є похідними сульфонамідів (гідрохлоротіазид – речовина, похідна сульфонамідів).

Тяжка форма ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Стійка форма гіпокаліємії, гіперкальціємія.

Тяжка форма печінкової недостатності, цироз печінки і холестаза.

Одночасне застосування препарату Ко-Ірбесан® з препаратами, що містять аліскерін, пацієнтам, хворим на діабет, та пацієнтам з помірним та тяжким ураженням нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²).

Одночасне застосування препарату Ко-Ірбесан® з інгібіторами ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ) пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Резистентна до лікування гіпокаліємія чи гіперкальціємія.

Рефрактерна гіпонатріємія.

Симптоматична гіперурикемія (подагра).

Анурія.

Період вагітності та годування груддю.

Дитячий вік.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інші антигіпертензивні препарати. Антигіпертензивний ефект препарату Ко-Ірбесан® може посилюватися за рахунок одночасного застосування інших антигіпертензивних препаратів. Ірбесартан і гідрохлоротіазид (у дозах до 300 мг ірбесартану/25 мг гідрохлоротіазиду) безпечно застосовували з іншими протигіпертензивними препаратами, включаючи блокатори кальцієвих каналів і β-адреноблокаторів. Попереднє лікування діуретиками у високих дозах може призводити до зменшення об'єму крові і ризику зменшення артеріального тиску з початком застосування ірбесартану з тіазидовими діуретиками, якщо тільки попередньо не було усунено зменшення об'єму крові.

Препарати, що містять аліскерін. Одночасне застосування препарату Ко-Ірбесан® з препаратами, що містять аліскерін, протипоказане пацієнтам, хворим на цукровий діабет та пацієнтам з помірним та тяжким ураженням нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²) та не рекомендований усім іншим пацієнтам.

Препарати літію. Повідомлялося про тимчасові підвищення рівнів концентрації літію у сироватці крові і токсичності під час одночасного застосування літію з інгібіторами ангіотензин-перетворювального ферменту. На цей час повідомлялося про дуже рідкісні випадки подібних ефектів при застосуванні ірбесартану. Крім того, тіазиди зменшують виведення літію нирками, тому при застосуванні препарату Ко-Ірбесан® ризик токсичної дії літію може підвищуватися. Таким чином, поєднувати літій і Ко-Ірбесан® не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо таке поєднання виявиться потрібним, то рекомендується здійснювати ретельний моніторинг рівнів літію у сироватці крові.

Лікарські засоби, які виводять калій. Ефект виведення калію за рахунок гідрохлоротіазиду пом'якшується ефектом збереження калію за рахунок ірбесартану. Однак вважається, що цей вплив гідрохлоротіазиду на рівні калію у сироватці крові може відбуватися за рахунок інших лікарських засобів, пов'язаних із втратою калію і гіпокаліємією (наприклад, інших діуретиків, які виводять калій, послаблювальних засобів, амфотерицину, карбеноксолону, пеніциліну G натрію). І навпаки, виходячи з досвіду застосування інших лікарських засобів, які пригнічують ренін-ангіотензинову систему, одночасне застосування діуретиків, які не виводять калій, додаткових засобів, які містять калій, замінниками солей, які містять калій, або інших лікарських засобів, які можуть підвищувати рівні калію у сироватці крові (наприклад, гепарину натрію), можуть призводити до підвищення рівнів калію у сироватці крові. Рекомендується здійснювати належний моніторинг рівнів калію у сироватці крові у пацієнтів із таким ризиком.

Лікарські засоби, які зазнають впливу з боку порушення вмісту калію в сироватці крові. Рекомендується здійснювати періодичний моніторинг вмісту калію в сироватці крові, якщо Ко-Ірбесан® застосовувати одночасно з лікарськими засобами, токсичність яких підвищується при порушенні вмісту калію в сироватці крові (наприклад, глікозиди наперстянки, антиаритмічні засоби).

Інгібітори АПФ. Одночасне застосування препарату Ко-Ірбесан® з інгібіторами АПФ протипоказане у пацієнтів з діабетичною нефропатією та не рекомендоване усім іншим пацієнтам.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Якщо антагоністи ангіотензину-II застосовувати одночасно з НПЗЗ (тобто селективними інгібіторами ЦОГ-2, ацетилсаліциловою кислотою (> 3 г/добу) і неселективними нестероїдними протизапальними засобами), може спостерігатися послаблення протигіпертензивного ефекту.

Як і у разі застосування інгібіторів АПФ, одночасне застосування антагоністів ангіотензину II і НПЗЗ може призводити до підвищення ризику погіршення функції нирок, включаючи можливе виникнення гострої ниркової недостатності і підвищення рівня калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів із попередньо існуючим несприятливим станом функції нирок. Поєднання слід застосовувати із пересторогою, особливо для пацієнтів літнього віку. Пацієнти мають у належній кількості отримувати рідину, увагу слід звертати на моніторинг функції нирок після початку такої комбінованої терапії, а також періодично і пізніше.

Додаткова інформація про взаємодію ірбесартану. За даними досліджень фармакокінетика ірбесартану гідрохлоротіазидом не порушується. Ірбесартан головним чином виводиться CYP2C9 і меншою мірою за рахунок глюкуронідації. Істотної фармакокінетичної або фармакодинамічної взаємодії не спостерігалось, коли ірбесартан застосовували разом із варфарином, лікарським засобом, який метаболізується CYP2C9. Вплив таких індукторів CYP2C9, як рифампіцин, на фармакокінетику ірбесартану не визначений. Внаслідок паралельного застосування ірбесартану фармакокінетика дигоксину не змінювалася.

Калієві харчові добавки і калійзберігаючі діуретики. Виходячи з досвіду застосування інших лікарських засобів, які впливають на ренін-ангіотензинову систему, одночасний прийом калійзберігаючих діуретиків, калієвих харчових добавок, калієвмісних замінників солі або інших лікарських засобів, які можуть підвищувати рівні калію в сироватці крові (наприклад гепарину), може призводити до підвищення рівнів калію в сироватці крові і тому не рекомендується.

Додаткова інформація про взаємодію гідрохлоротіазиду. При одночасному застосуванні з тіазидними діуретиками можлива взаємодія із нижчезазначеними лікарськими засобами.

Алкоголь. Може спричинити ортостатичну гіпотензію.

Протидіабетичні лікарські засоби (пероральні засоби і інсуліни). Може бути потрібне коригування дозування протидіабетичного лікарського засобу.

Метформін слід застосовувати з обережністю з огляду на ризик лактатного ацидозу за рахунок можливої обумовленої гідрохлоротіазидом функціональної ниркової недостатності.

Холестирамінові і холестиполові смоли. В присутності аніонних обмінних смол порушується всмоктування гідрохлоротіазиду. Препарат Ко-Ірбесан® слід приймати не менше ніж за 1 годину до або через 4 години після прийому цих лікарських засобів.

Кортикостероїди, АКТГ. Зменшення об'єму електролітів, особливо може посилюватися гіпокаліємія.

Глікозиди наперстянки. Тіазидіндукована гіпокаліємія або гіпомагніємія сприяє розвитку серцевих аритмій, індукованих глікозидами наперстянки.

Нестероїдні протизапальні засоби. Застосування НПЗЗ може у деяких пацієнтів зменшувати діуретичний, натрійуретичний і протигіпертензивний ефект тіазидних діуретиків.

Пресорні аміни (наприклад норадреналін). Дія пресорних амінів може послаблюватися, але не настільки, щоб виключати їхнє застосування.

Недеполяризуючі міорелаксанти (наприклад, тубокурарин): дія недеполяризуючих міорелаксантів може підсилюватися гідрохлоротіазидом.

Лікарські засоби від подагри. Може бути потрібне коригування дозування лікарських засобів від подагри, оскільки гідрохлоротіазид може підвищувати рівень сечової кислоти в сироватці крові. Може виникнути потреба у підвищенні дозування пробенециду або сульфінпіразону. При спільному застосуванні тіазидних діуретиків може збільшуватися кількість випадків реакцій підвищеної чутливості до алопуринолу.

Солі кальцію. Тіазидні діуретики можуть підвищувати рівні кальцію у сироватці крові через зменшення виведення. Якщо необхідно призначати додаткові засоби, що містять кальцій, або лікарські засоби, які не виводять кальцію (наприклад вітаміну D), то слід контролювати рівень кальцію у сироватці крові і відповідним чином коригувати дозування кальцію.

Карбамазепін. Одночасне застосування карбамазепіну та гідрохлоротіазиду було асоційоване з ризиком виникнення симптоматичної гіпонатріємії. У разі одночасного застосування цих препаратів необхідно контролювати рівні електролітів. Якщо можливо, слід застосовувати діуретики іншого класу.

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 приймають одночасно з препаратами, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці (такими як глікозиди наперстянки та антиаритмічні лікарські засоби), та нижчезазначених 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 тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульпірид, 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.

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 за типом подагри.

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

β-блокатори та діаксозид. Одночасне застосування тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, з β-блокаторами може підвищувати ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть посилювати гіперглікемічний ефект діаксозиду.

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

Вплив лікарських засобів на результати лабораторних аналізів. Через вплив на обмін кальцію тіазиди можуть впливати на результати оцінки функції паращитовидної залози.

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

Йодовмісні контрастні засоби. У випадку індукованої діуретиками дегідратації підвищується ризик розвитку гострої ниркової недостатності, переважно при застосуванні високих доз йодовмісних контрастних засобів. Пацієнти потребують регідратації до введення йодовмісних препаратів.

Амфотерицин В (для парентерального введення), кортикостероїди, АКТГ та стимулюючі проносні засоби. Гідрохлоротіазид посилює порушення електролітного балансу, переважно гіпокаліємію.

Інші форми взаємодії. Гіперглікемічний ефект β-блокаторів і діазоксиду може посилюватися тіазидами.

Антихолінергічні засоби (наприклад атропін, бипериден) можуть підвищувати біодоступність діуретиків тіазидного типу шляхом зменшення тонуусу шлунково-кишкового тракту і швидкості випорожнення шлунка.

Тіазиди можуть підвищувати ризик несприятливих ефектів, спричинених амантадином. Тіазиди можуть зменшувати ниркове виведення цитотоксичних лікарських засобів (наприклад циклофосфаміду, метотрексану) і посилювати їхні ефекти пригнічення функції кісткового мозку.

Особливості застосування.

Знижений артеріальний тиск – пацієнти з низьким об'ємом крові. Ко-Ірбесан® рідко асоціюється із симптоматичним зменшенням артеріального тиску у пацієнтів із гіпертензією без присутності інших факторів ризику виникнення зменшеного артеріального тиску.

Симптоматичне зниження артеріального тиску може виникати у пацієнтів, у яких внаслідок інтенсивної терапії діуретиками, обмеженого споживання солі з їжею, діареї або блювання зменшено об'єм крові та/або вміст натрію. Такі стани потрібно коригувати до початку лікування препаратом Ко-Ірбесан®.

Пацієнти з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом 2 типу та хронічним захворюванням нирок. Вплив ірбесартану на ниркову і серцево-судинну функцію не був однаковим в усіх підгрупах, які брали участь в аналізі, що проводився в рамках дослідження, де брали участь пацієнти з хронічним захворюванням нирок на пізніх стадіях. Зокрема, його переваги виявилися менш вираженими у жінок і у осіб, що не належали до європеїдної раси.

Стеноз ниркових артерій – реноваскулярна гіпертензія: існує підвищений ризик виникнення тяжкої форми зменшення артеріальної гіпотензії і ниркової недостатності, коли пацієнтів з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки лікують інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину II. Коли при застосуванні препарату Ко-Ірбесан® це не спостерігається, то слід очікувати подібний ефект.

Ниркова недостатність і трансплантація нирок. Якщо Ко-Ірбесан® застосовують пацієнтам з порушенням функції нирок, рекомендується періодичний моніторинг вмісту кальцію, креатиніну і сечової кислоти в сироватці крові. Немає досвіду застосування препарату Ко-Ірбесан® пацієнтам, яким нещодавно було здійснено трансплантацію нирок. Ко-Ірбесан® не слід застосовувати пацієнтам із тяжкою формою ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). У пацієнтів із порушенням функції нирок може виникати азотемія, асоційована з тіазидними діуретиками. Коригування дозування не потрібно для пацієнтів із нирковою недостатністю, кліренс креатиніну в яких ≥ 30 мл/хв. Однак пацієнтам із нирковою недостатністю від легкого до помірного ступеня (кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв, але < 60 мл/хв) цю комбінацію із фіксованою дозою слід застосовувати з пересторогою.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Подвійна блокада РААС при поєднанні препарату Ко-Ірбесан® з аліскіреном не рекомендована до застосування через підвищений ризик розвитку гіпотензії, гіперкаліємії та змін у функції нирок. Одночасне застосування препарату Ко-Ірбесан® з препаратами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам, хворим на діабет, та пацієнтам з помірним та тяжким ураженням нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²).

Печінкова недостатність. З пересторогою тіазиди слід застосовувати пацієнтам із порушенням функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки незначні зміни балансу рідини та електролітного балансу можуть прискорити настання печінкової коми. Немає клінічного досвіду застосування препарату Ко-Ірбесан® пацієнтам із печінковою недостатністю.

При печінкових розладах та прогресуючих захворюваннях 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. Гідрохлоротіазид протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю.

Стеноз аортального і мітрального клапана, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія. Як і при застосуванні інших судинорозширювальних засобів, спеціальних заходів перестороги необхідно вжити щодо пацієнтів, які страждають на стеноз аортального або мітрального клапана або на обструктивну гіпертрофічну кардіоміопатію.

Первинний альдостеронізм. У пацієнтів із первинним альдостеронізмом, як правило, не виникає гіпотензивного ефекту при застосуванні засобів, які діють шляхом пригнічення ренін-ангіотензинової системи, тому застосування препарату Ко-Ірбесан® не рекомендується.

Вплив на обмін речовин та ендокринну систему. При терапії тіазидними діуретиками може порушуватися толерантність до глюкози. Виникає потреба у коригуванні дозування інсуліну або перорально застосовуваних гіпоглікемічних препаратів для пацієнтів, хворих на діабет. Під час терапії тіазидними діуретиками можуть проявлятися ознаки цукрового діабету, який перебував у латентній стадії.

Підвищення рівнів холестерину і тригліцериду пов'язують із терапією із застосуванням тіазидних діуретиків; однак при дозі 12,5 мг, яка міститься у препараті Ко-Ірбесан®, повідомлялося про мінімальний ефект або про відсутність будь-якого ефекту.

У деяких пацієнтів, які мають отримувати терапію тіазидними діуретиками, може виникати гіперурикемія або мають проявлятися ознаки подагри.

Порушення електролітного балансу. Як і у будь-яких пацієнтів, які приймають діуретики, через відповідні проміжки часу слід періодично перевіряти рівень електролітів у сироватці крові.

Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть спричиняти порушення балансу рідини або електролітів (гіпокаліємія, гіпонатріємія і гіпохлоремічний алкалоз). Характерні ознаки порушення балансу рідини або електролітів, на які слід звернути увагу, – сухість у роті, спрага, слабкість, кволість, сонливість, занепокоєння, біль або судоми м'язів, м'язова слабкість, зменшення артеріального тиску, олігурія, тахікардія і такі шлунково-кишкові розлади, як нудота або блювання.

Хоча гіпокаліємія і може розвиватися при застосуванні тіазидних діуретиків, паралельна терапія із застосуванням ірбесартану може послаблювати гіпокаліємію, яка виникає при застосуванні діуретиків. Найвищий ризик розвитку гіпокаліємії у пацієнтів із цирозом печінки, у пацієнтів із інтенсивним діурезом, у пацієнтів, які перорально приймають неналежні кількості електролітів, і у пацієнтів, які паралельно проходять лікування із застосуванням кортикостероїдів або АКТГ. І навпаки, гіперкаліємія може виникати через присутність ірбесартану в складі препарату Ко-Ірбесан®, особливо при наявності ниркової недостатності та/або серцевої недостатності, а також цукрового діабету. Рекомендується належний моніторинг вмісту калію у сироватці крові у пацієнтів, щодо яких існує такий ризик. З препаратом Ко-Ірбесан® із пересторогою слід застосовувати діуретики, які не виводять калій, додаткові препарати калію або замінники солей, які містять калій.

Свідчень про те, що ірбесартан може послаблювати або запобігати виникненню гіпонатріємії внаслідок застосування діуретиків, немає. Дефіцит хлориду загалом трапляється у легкій формі і, як правило, лікування не потребує.

Тіазиди можуть зменшувати виведення кальцію із сечею і спричиняти тимчасове та незначне підвищення вмісту кальцію у сироватці крові при відсутності відомих розладів кальцієвого обміну. Виражена форма гіперкальціємії може свідчити про латентну стадію гіперпаратиреозу. Перед проведенням аналізів функції паращитовидної залози застосування тіазидів слід припинити.

Було показано, що тіазиди підвищують виведення магнію з сечею, що може призводити до виникнення гіпомагніємії.

Препарати літію. Не рекомендується одночасно застосовувати препарати літію та Ко-Ірбесан®.

Антидопінговий контроль. Гідрохлоротіазид, який міститься у цьому лікарському засобі, може дати позитивний аналітичний результат при проведенні антидопінгового контролю.

Загальні застереження. У пацієнтів, у яких судинний тонус і функція нирок залежать головним чином від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад у пацієнтів із тяжкою формою застійної серцевої недостатності або початковим захворюванням нирок, включаючи стеноз ниркових артерій), лікування із застосуванням інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II, які чинять вплив на цю систему, пов'язується з гострою артеріальною гіпотензією, азотемією, олігурією або рідко – з гострою нирковою недостатністю. Як і при застосуванні будь-якого антигіпертензивного засобу, надмірне зменшення артеріального тиску у пацієнтів із ішемічною кардіопатією або ішемічним серцево-судинним захворюванням може призводити до інфаркту міокарда або інсульту. Реакції підвищеної чутливості до гідрохлоротіазиду можуть виникати у пацієнтів, у яких в анамнезі є або відсутні алергія або бронхіальна астма, проте вони з більшою вірогідністю можуть виникати у пацієнтів із наявністю такої патології в анамнезі. Повідомлялося про загострення або активацію системного червоного вовчак при застосуванні тіазидних діуретиків.

Повідомлялося про реакції фоточутливості при застосуванні тіазидних діуретиків. Якщо під час лікування виникає реакція фоточутливості, то рекомендується припинити лікування. Якщо повторне застосування таких діуретиків вважається потрібним, то рекомендується захищати відкриті ділянки тіла від потрапляння сонячного проміння або штучного випромінювання у спектрі УФА.

Гостра міопія та вторинна гостра закритокутова глаукома. Лікарські засоби, що містять сульфаніламід або його похідні, можуть спричиняти ідіосинкразію, яка призводить до транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. Гідрохлоротіазид є похідним сульфаніламідів, однак до цього часу повідомлялося лише про окремі випадки виникнення гострої закритокутової глаукоми на тлі застосування гідрохлоротіазиду. До симптомів цього захворювання належать гостре зниження гостроти зору або біль в очах. Як правило, ці симптоми розвиваються через декілька годин або декілька тижнів після початку терапії цим препаратом. Якщо залишити гостру закритокутову глаукому без лікування, це може призвести до необоротної втрати зору у пацієнта. При виявленні такого симптому перш за все слід якомога швидше відмінити терапію цим препаратом. Якщо після цього внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можна розглянути доцільність медикаментозного або хірургічного лікування. Фактори

ризик розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть включати наявність в анамнезі алергії на сульфаніламід або пеніцилін.

Гостра респіраторна токсичність

Після прийому гідрохлоротіазиду повідомлялося про дуже рідкісні тяжкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи ГРДС. Набряк легень зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. На початку захворювання симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення стану легень та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, застосування гідрохлоротіазиду слід припинити та провести відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлоротіазиду.

Ангіоневротичний набряк кишечника

Повідомлялося про випадки ангіоневротичного набряку кишечника у пацієнтів, які застосовували блокатори рецепторів ангіотензину II, включаючи ірбесартан (див. розділ «Побічні реакції»). У цих пацієнтів спостерігався біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми минали після відміни блокаторів рецепторів ангіотензину II. Якщо діагностовано ангіоневротичний набряк кишечника, застосування ірбесартану слід припинити та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

Вплив гідрохлоротіазиду на результати 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 парашитовидної залози;
- препарат здатний підвищувати концентрацію вільного білірубину в сироватці крові.

Лактоза. Пацієнтам з такими рідкісними спадковими порушеннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або синдром мальабсорбції глюкози-галактози, не можна приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

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 для застосування вагітним.

Годування груддю.

АРА II. Оскільки інформація щодо застосування препарату Ко-Ірбесан® жінкам у період годування груддю відсутня, його прийом для таких пацієнток протипоказаний, і перевагу слід надавати альтернативним лікарським засобам з краще вивченими профілями безпеки у період годування груддю, особливо при годуванні новонароджених або недоношених дітей.

Гідрохлоротіазид. Гідрохлоротіазид екскретується в грудне молоко людини у невеликих кількостях. Тіазиди у великих дозах спричиняють інтенсивний діурез і тому можуть пригнічувати продукування грудного молока, тому застосування препарату Ко-Ірбесан® у період годування груддю протипоказано.

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

Досліджень про вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводилося. Виходячи з фармакодинамічних властивостей препарату Ко-Ірбесан® його вплив на цю здатність малоімовірний. При керуванні автотранспортом або іншими механізмами слід враховувати, що під час лікування гіпертензії може виникати сонливість, запаморочення або підвищена втомлюваність.

Спосіб застосування та дози.

Ко-Ірбесан® застосовують 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.

Можна рекомендувати титрування дози окремими складовими (тобто ірбесартаном і гідрохлоротіазидом).

При клінічній доцільності можна розглядати можливість безпосереднього переходу від монотерапії до фіксованих комбінацій:

Ко-Ірбесан® 150 мг/12,5 мг можна застосовувати пацієнтам, артеріальний тиск яких неможливо належним чином контролювати одним гідрохлоротіазидом або ірбесартаном у дозі 150 мг;

Ко-Ірбесан® 300 мг/12,5 мг можна застосовувати пацієнтам, артеріальний тиск яких недостатньо контролюється ірбесартаном у дозі 300 мг або препаратом Ко-Ірбесан® 150 мг/12,5 мг.

Дози понад 300 мг ірбесартану/25 мг гідрохлоротіазиду 1 раз на добу не рекомендуються.

При потребі Ко-Ірбесан® можна застосовувати з іншими антигіпертензивними лікарськими засобами.

Ниркова недостатність. Через присутність у складі препарату Ко-Ірбесан® гідрохлоротіазиду він не рекомендується пацієнтам із тяжкою формою порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). У таких пацієнтів перевага надається застосуванню петльових діуретиків, а не тіазидів. Для пацієнтів із нирковою недостатністю, кліренс креатиніну у яких ≥ 30 мл/хв, коригування дозування не потрібне.

Печінкова недостатність. Ко-Ірбесан® не рекомендується пацієнтам із тяжкою формою печінкової недостатності. Пацієнтам із печінковою недостатністю тіазиди слід застосовувати з пересторогою. Для пацієнтів із легкою або помірною печінковою недостатністю коригування дозування препарату Ко-Ірбесан® не потрібне.

Пацієнти літнього віку: для пацієнтів літнього віку коригування дозування препарату не потрібне.

Діти.

Препарат не застосовують дітям (віком до 18 років) через недостатність даних про безпеку та ефективність.

Передозування.

Немає спеціальної інформації про лікування передозування препаратом Ко-Ірбесан®.

Пацієнт повинен проходити ретельний моніторинг, а лікування має бути симптоматичним і підтримувальним. Лікування залежить від часу, який минув з моменту застосування засобу, і тяжкості симптомів. Заходи, що передбачаються, включають: викликати блювання та/або промити шлунок. При лікуванні передозування можна застосовувати активоване вугілля. Потрібно часто контролювати рівні електролітів і креатиніну в сироватці крові. При виникненні артеріальної гіпотензії пацієнта потрібно покласти в горизонтальне положення і швидко застосувати сольові розчини та провести поповнення об'єму рідини.

Найімовірнішими проявами передозування ірбесартаном вважаються артеріальна гіпотензія і тахікардія; також може виникати брадикардія.

Передозування гідрохлоротіазиду може призвести до гострої затримки сечі у пацієнтів, схильних до цього (наприклад, у разі гіперплазії передміхурової залози), до тахікардії, слабкості, запаморочення, спазмів м'язів, поліурії, олігурії, анурії, гіпокалемії, гіпонатріємії, гіпохлоремії, алкалозу, підвищення рівня азоту сечовини в крові (в основному ниркова недостатність). Найбільш звичні симптоми передозування – нудота і сонливість. Також ознаками передозування є сплутаність свідомості, шок, виснаження, розлади свідомості, блювання, спрага.

Гіпокаліємія може призводити до м'язових спазмів та/або посилювати серцеву аритмію через паралельне застосування глікозидів наперстянки або деяких протиаритмічних лікарських засобів.

Ірбесартан за допомогою гемодіалізу не виводиться. Об'єм, в якому гідрохлоротіазид виводиться за допомогою гемодіалізу, не встановлений.

Побічні реакції.

У таблиці 1 зазначені небажані реакції, інформація про які отримана шляхом спонтанних повідомлень і в ході плацебо-контрольованих досліджень.

Частота виникнення побічних реакцій визначається шляхом таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, але $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, але $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, але $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$). Побічні реакції зазначені у порядку зменшення ступеня тяжкості.

Таблиця 1. Побічні реакції за даними плацебо-контрольованих досліджень та спонтанних повідомлень

Результати лабораторних досліджень	Часто Нечасто	Підвищення вмісту азоту сечовини крові (АСК), креатиніну і креатинкінази. Зменшення вмісту калію і натрію в сироватці крові.
З боку серця	Нечасто	Втрата свідомості, артеріальна гіпотензія, тахікардія, набряки. Зміни на ЕКГ.
З боку нервової системи	Часто Нечасто Частота невідома	Запаморочення. Ортостатичне запаморочення. Головний біль.
З боку органів слуху і лабіринту	Частота невідома	Відчуття шуму/дзвону у вухах. Вертиго.
З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння	Частота невідома	Кашель.
З боку шлунково-кишкового тракту	Часто Нечасто Рідко Частота невідома	Нудота/блювання. Діарея. Печія. Абдомінальний біль. Ангіоневротичний набряк кишечника. Диспепсія, дисгевзія.
З боку нирок і сечовивідної системи	Часто Частота невідома	Порушення сечовиділення. Порушення функції нирок, включаючи окремі випадки ниркової недостатності у пацієнтів, щодо яких існує такий ризик (див. розділ «Особливості застосування»).
З боку м'язово-скелетної і сполучної тканини	Нечасто Невідомо	Набряк кінцівок. Артралгія, міалгія.
З боку обміну речовин і харчування	Частота невідома	Гіперкаліємія.
З боку судин	Часто Нечасто	Ортостатична гіпотензія Гіперемія.
Загальні розлади	Часто Нечасто Частота невідома	Підвищена втомлюваність. Сухість у роті. Астенія.
З боку імунної системи	Частота невідома	Реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, висипання, кропив'янку.
З боку гепатобіліарної системи	Нечасто Частота невідома	Жовтяниця. Гепатит, порушення функції печінки.
З боку репродуктивної системи і молочних залоз	Нечасто	Порушення статевої функції, зміни лібідо.
З боку шкіри і підшкірної клітковини.	Часто Частота невідома	Свербіж. Лейкоцитокластичний васкуліт.

Додаткова інформація про окремі компоненти: окрім побічних реакцій, наведених у переліку вищезазначених для комбінованого лікарського засобу та інших побічних

реакцій, про які попередньо повідомлялося стосовно одного з окремих компонентів, можуть виникати потенційні побічні реакції на ірбесартан та гідрохлортіазид. У наведених нижче таблицях 2 і 3 зазначені побічні реакції, які, як повідомлялося, пов'язують із окремими компонентами препарату Ко-Ірбесан®.

Таблиця 2. Побічні реакції, про які повідомлялося на тлі застосування лише ірбесартану		
Загальні розлади і стан місця введення	Нечасто	Біль у грудній клітці.

У 1,7 % пацієнтів з артеріальною гіпертензією та діабетичною нефропатією пізніх стадій, які лікувалися ірбесартаном, спостерігалось зменшення рівнів гемоглобіну*, яке не було клінічно значущим.

Таблиця 3: Побічні реакції, про які повідомлялося на фоні застосування лише гідрохлортіазиду		
Результати клінічних досліджень	Частота невідома	Порушення електролітного балансу (включаючи гіпокаліємію і гіпонатріємію (див. розділ «Особливості застосування»)), гіперурикемія, що може провокувати подагричні напади у пацієнтів з асимптомним перебігом захворювання, глюкозурія, гіперглікемія, підвищення рівнів холестерину і тригліцеридів. Зниження глюкозотолерантності, що може зумовити маніфестацію латентного цукрового діабету. Гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому.
З боку серця	Частота невідома	Серцеві аритмії. Ортостатична артеріальна гіпотензія
З боку системи кровообігу і лімфатичної системи	Дуже рідко Частота невідома	Апластична анемія. Пригнічення функції кісткового мозку, нейтропенія/агранулоцитоз, гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія.
З боку нервової системи	Частота невідома	Вертіго, парестезія, невиважені дії, занепокоєння, головний біль, судоми, сплутаність свідомості.
З боку органів зору	Частота невідома	Тимчасове помутніння зору, ксантопсія, гостра міопія та вторинна гостра закритокутова глаукома.
З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння	Дуже рідко	Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), включаючи пневмоніт і набряк легень (див. розділ «Особливості застосування»).
З боку шлунково-кишкового тракту	Частота невідома	Панкреатит, анорексія, діарея, запори, подразнення слизової оболонки шлунка, сіалоденіт, втрата апетиту, сухість у роті, відчуття спраги, нудота, блювання, холецистит.

З боку нирок і сечовивідної системи	Частота невідома	Інтерстиціальний нефрит, порушення функції нирок, ниркова недостатність.
З боку шкірної і підшкірної тканини	Частота невідома	Анафілактичні реакції, у тому числі шок, токсичний епідермальний некроліз, некротичний ангіїт (васкуліт, шкірний васкуліт); шкірні реакції, подібні до захворювання на червоний вовчак; рецидив шкірного червоного вовчака, реакції фоточутливості, висипання, кропив'янка, пурпура, синдром Стівенса-Джонсона.
З боку м'язово-скелетної і сполучної тканини	Частота невідома	Слабкість, м'язові спазми та біль.
З боку судин	Частота невідома	Постуральна гіпотензія. Некротизуючий ангіїт
Загальні розлади	Частота невідома	Пропасниця. Виснаження. Статеві розлади.
З боку гепатобіліарної системи	Частота невідома	Жовтяниця (внутрішньопечінкова холестатична жовтяниця).
З боку психіки	Частота невідома	Депресія, порушення сну, дезорієнтація, сонливість, нервозність, зміни настрою.

Дозозалежні побічні ефекти гідрохлоротіазиду (зокрема порушення електролітного балансу) можуть посилюватися при титруванні дози гідрохлоротіазиду.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній упаковці.

По 15 таблеток у блістері, по 6 блістерів в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Квартал Санкаклар, пр. Ескі Акчакоджа, №299, 81100 м. Дюздже, Туреччина.