

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КО-РЕНІТЕК®

(CO-RENITEC®)

Склад:

діючі речовини: enalapril; hydrochlorothiazide;

1 таблетка містить 20 мг еналаприлу малеату та 12,5 мг гідрохлоротіазиду;

допоміжні речовини: натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, заліза оксид жовтий (Е 172), магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: жовті, круглі, рифлені таблетки з маркуванням MSD 718 з одного боку та лінією розлому з іншого.

Фармакотерапевтична група.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту і діуретики. Код АТХ C09B A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Еналаприлу малеат

Ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) – пептидилова дипептидаза, яка каталізує конверсію ангіотензину I у пресорну субстанцію ангіотензин II. Після абсорбції еналаприл гідролізується до еналаприлату, який пригнічує АПФ, що призводить до збільшення активності реніну плазми (через пригнічення негативного зворотного зв'язку з вивільненням реніну) і зменшення секреції альдостерону.

АПФ ідентичний кініназі II. Отже, еналаприл може також блокувати розпад брадикініну, який є потужним вазодепресорним пептидом. Однак роль цього факту в реалізації терапевтичних ефектів еналаприлу залишається нез'ясованою.

Механізм дії

Хоча механізм, через який еналаприл знижує артеріальний тиск, передусім пов'язують з пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яка відіграє основну роль в регуляції артеріального тиску, еналаприл може виявляти антигіпертензивний ефект навіть у пацієнтів з низькореніною гіпертензією.

Еналаприлу малеат – гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид – діуретичний та антигіпертензивний засіб, який збільшує активність реніну плазми. Хоча еналаприл чинить антигіпертензивну дію навіть у пацієнтів з низькореніною гіпертензією, супутнє призначення гідрохлоротіазиду призводить до більшого зниження артеріального тиску у цих пацієнтів.

Подвійна блокада

Два великих рандомізованих контрольованих дослідження (ONTARGET (Поточне міжнародне дослідження застосування телмісартану окремо і в комбінації з раміприлом), VA NEPHRON-D (Дослідження нефропатії при діабеті, що проводилось департаментом США у справах ветеранів) вивчали застосування комбінації інгібітору АПФ з блокатором рецептора ангіотензину II.

ONTARGET – дослідження, проведене за участю пацієнтів із серцево-судинними або цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі або пацієнтів, хворих на цукровий діабет II типу, який супроводжувався ознаками ураження органів-мішеней. VA NEPHRON-D – дослідження, проведене за участю пацієнтів із цукровим діабетом II типу та діабетичною нефропатією.

Ці дослідження не показали суттєвого сприятливого впливу на результати з боку нирок та/або серцево-судинної системи та на смертність, тоді як спостерігався підвищений ризик гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотензії порівняно з монотерапією. З огляду на аналогічні фармакодинамічні властивості, ці результати також можна віднести до інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Таким чином, інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

ALTITUDE (Дослідження аліскірену при діабеті II типу з застосуванням кінцевих точок, пов'язаних з серцево-судинними та нирковими захворюваннями) – дослідження, призначене для перевірки переваги додавання аліскірену до стандартної терапії інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину II для пацієнтів із цукровим діабетом II типу та хронічними захворюваннями нирок або серцево-судинної системи, або обома патологіями. Дослідження було припинено передчасно через підвищений ризик несприятливих результатів. Смертність через серцево-судинні захворювання та інсульт у групі аліскірену була вищою, ніж в групі плацебо, а зазначені побічні реакції та серйозні побічні реакції (гіперкаліємія, гіпотензія та порушення функції нирок) частіше спостерігалися в групі аліскірену, ніж у групі плацебо.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після перорального прийому еналаприлу малеат швидко всмоктується, а пікові концентрації еналаприлу досягаються протягом однієї години. На підставі даних щодо виділення з сечею ступінь абсорбції еналаприлу малеату становить приблизно 60 %. Після абсорбції еналаприл швидко і значною мірою гідролізується до еналаприлату – потужного інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту. Пікові концентрації в сироватці еналаприлату реєструються через 3 – 4 години після прийому пероральної дози еналаприлу малеату. Основними компонентами в сечі є еналаприлат, на який припадає приблизно 40 % дози, та еналаприл у незміненому вигляді. За винятком перетворення у еналаприлат, ознак істотного метаболізму еналаприлу немає. Профіль концентрації еналаприлату у сироватці крові характеризується пролонгованою термінальною фазою, яка очевидно асоціюється із зв'язуванням АПФ. В осіб з нормальною функцією нирок рівноважна концентрація еналаприлату в сироватці крові досягалася на четвертий день застосування еналаприлу малеату. На абсорбцію еналаприлу малеату після перорального прийому не впливає присутність їжі у шлунково-кишковому тракті. Ступінь абсорбції та гідролізу еналаприлу подібний для різних доз у рекомендованому терапевтичному діапазоні.

Розподіл

Дослідження на собаках свідчать про те, що еналаприл не перетинає гематоенцефалічний бар'єр або перетинає його незначною мірою; еналаприлат не потрапляє до мозку. Еналаприл перетинає плацентарний бар'єр. Гідрохлоротіазид перетинає плацентарний бар'єр, але не перетинає гематоенцефалічний бар'єр.

Біотрансформація

За винятком перетворення в еналаприлат, ознак істотного метаболізму еналаприлу немає. Гідрохлоротіазид не піддається метаболізму і швидко виводиться нирками.

Виведення

Еналаприлат виводиться переважно нирками. Основними компонентами лікарського засобу в сечі є еналаприлат, який становить близько 40 % від дози, та еналаприл у незміненому вигляді. Ефективний період напіввиведення для накопичення еналаприлату після багаторазового перорального прийому еналаприлу малеату становить 11 годин. У дослідженнях концентрації гідрохлоротіазиду в плазмі протягом принаймні 24 годин період напіввиведення з плазми змінювався в межах від 5,6 до 14,8 години. Гідрохлоротіазид не піддається метаболізму і швидко виводиться нирками. При пероральному застосуванні як мінімум 61 % дози виводиться у незміненому вигляді протягом 24 годин.

Ниркова недостатність

Еналаприлат виводиться із загального кровообігу за допомогою гемодіалізу.

Лактація

Після одноразової пероральної дози 20 мг у п'ятих жінок після пологів середня пікова концентрація еналаприлу у грудному молоці становила 1,7 мкг/л (діапазон від

0,54 мкг/л до 5,9 мкг/л) через 4 – 6 годин після прийому. Середня пікова концентрація еналаприлату становила 1,7 мкг/л (діапазон 1,2 – 2,3 мкг/л); піки спостерігалися в різний час протягом 24 годин. За показниками пікової концентрації в грудному молоці, розрахункова максимальна доза, яку отримує немовля при грудному вигодовуванні, становить близько 0,16 % від материнської дози у перерахунку на масу тіла. У жінки, яка приймала еналаприл перорально по 10 мг на добу протягом 11 місяців, пікова концентрація еналаприлу в грудному молоці становила 2 мкг/л через 4 години після прийому, а пікова концентрація еналаприлату – 0,75 мкг/л приблизно через 9 годин після прийому. Загальна кількість еналаприлу та еналаприлату, яку визначали в грудному молоці протягом 24 годин, становила 1,44 мкг/л та 0,63 мкг/л молока відповідно. Концентрація еналаприлату в грудному молоці не визначалася ($< 0,2$ мкг/л) через 4 години після одноразового прийому 5 мг еналаприлу у однієї жінки та після одноразового прийому 10 мг у двох жінок; рівні еналаприлу не визначалися.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ко-Ренітек® показаний для лікування легкої та помірної гіпертензії у пацієнтів, у яких було досягнуто стабілізації стану під час застосування окремих компонентів у таких самих пропорціях (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинамічні властивості»).

Протипоказання.

- Гіперчутливість до активної речовини (активних речовин) або будь-якого іншого компонента, що вказаний у розділі допоміжних речовин.
- Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв).
- Анурія.
- Ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний з призначенням інгібіторів АПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Гіперчутливість до лікарських засобів, які є похідними сульфонамідів.
- Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Тяжкі порушення функції печінки.
- Одночасне застосування лікарського засобу Ко-Ренітек® із засобами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинамічні властивості»).

· Ко-Ренітек® не слід застосовувати в комбінації з інгібітором неприлізину (наприклад з сакубітрилом/валсартаном) через підвищений ризик ангіоневротичного набряку. Не слід застосовувати Ко-Ренітек® протягом 36 годин після переходу на сакубітрил/валсартан, лікарський засіб, що містить інгібітор неприлізину, або після переходу з нього на інший лікарський засіб (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Еналаприлу малеат – гідрохлоротіазид

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

У клінічних дослідженнях було продемонстровано, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язана з підвищеним ризиком побічних реакцій, таких як гіпотензія, гіперкаліємія і погіршення функції нирок (у тому числі гостра ниркова недостатність), порівняно із прийомом одного лікарського засобу, що блокує РААС (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Фармакодинамічні властивості»).

Інші антигіпертензивні засоби

Одночасне застосування цих лікарських засобів може посилювати гіпотензивний ефект еналаприлу та гідрохлоротіазиду. Одночасне застосування з нітрогліцерином, іншими нітратами або іншими вазодилататорами може додатково знижувати артеріальний тиск.

Лімії

Повідомлялося про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові та токсичності при одночасному застосуванні літію та інгібіторів АПФ. Одночасне застосування тiazидних діуретиків та інгібіторів АПФ може додатково підвищувати рівень літію та збільшувати ризик токсичної дії літію.

Застосування лікарського засобу Ко-Ренітек® одночасно з лікарськими засобами літію не рекомендовано, але якщо така комбінація є необхідною, потрібно ретельно контролювати рівні літію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2)

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (інгібітори ЦОГ-2), можуть послаблювати ефекти діуретиків та інших антигіпертензивних засобів. З цієї причини антигіпертензивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II, інгібіторів АПФ або діуретиків може бути ослаблений при застосуванні НПЗП, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2.

Одночасне застосування НПЗП (включаючи інгібітори ЦОГ-2) та антагоністів

рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ демонструє додатковий ефект відносно збільшення рівня калію у сироватці крові та може призводити до порушення функції нирок. Ці ефекти, як правило, оборотні. Рідко може розвиватися ниркова недостатність, зокрема у пацієнтів з порушенням функції нирок (наприклад у пацієнтів літнього віку або пацієнтів з дегідратацією, включаючи пацієнтів, які отримують діуретики). Тому таку комбінацію лікарських засобів слід з обережністю призначати пацієнтам з ослабленою функцією нирок.

Еналаприлу малеат

Калійзберігаючі діуретики або добавки калію

Інгібітори АПФ знижують втрати калію, викликані застосуванням діуретиків. Калійзберігаючі діуретики (такі як спіронолактон, еплеренон, тріамтерен або амілорид), добавки калію, замінники солі, які містять калій або інші лікарські засоби, які можуть підвищити рівень калію в сироватці крові (наприклад засоби, до складу яких входить триметоприм), особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок, можуть призводити до значного підвищення рівня калію у сироватці крові. Якщо показане одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків, добавок калію або замінників солі, які містять калій, у зв'язку з гіпокаліємією, лікування необхідно проводити з обережністю та часто контролювати рівень калію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Діуретики (тіазидні або петльові діуретики)

Попереднє лікування діуретиками у великих дозах може призводити до дегідратації та ризику розвитку гіпотензії на початку лікування еналаприлом (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). Гіпотензивний ефект можна послабити шляхом відміни діуретика, збільшенням об'єму рідини в організмі або збільшенням споживання солі.

Трициклічні антидепресанти/нейролептики/анестетики

Одночасний прийом певних анестетиків, трициклічних антидепресантів та нейролептиків з інгібіторами АПФ може призвести до додаткового зниження артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби золота

Повідомлялося про рідкісні нітроїдні реакції (почервоніння обличчя, нудота, блювання та артеріальна гіпотензія) у пацієнтів, які отримували ін'єкційні лікарські засоби золота (натрію ауротіомалат) одночасно з інгібітором АПФ, у тому числі еналаприлом.

Лікарські засоби, що підвищують ризик виникнення ангіоневротичного набряку

Супутній прийом інгібіторів АПФ із сакубітрілом/валсартаном протипоказаний, оскільки така комбінація підвищує ризик виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Супутній прийом інгібіторів АПФ із рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (такими як

сиролімус, еверолімус, темсиролімус) та вілдагліптіном може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Симпатоміметики

Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Алкоголь

Алкоголь потенціює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

Антидіабетичні лікарські засоби

Результати епідеміологічних досліджень вказують на те, що одночасне застосування інгібіторів АПФ та антидіабетичних лікарських засобів (інсуліни, пероральні гіпоглікемічні засоби) може призвести до зниження рівня глюкози у крові з ризиком розвитку гіпоглікемії. Такий ефект більш імовірний протягом перших тижнів супутнього лікування та у разі наявності у пацієнта порушень функції нирок (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітичні лікарські засоби та β -блокатори

Застосування еналаприлу з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітичними засобами та β -блокаторами є безпечним.

Гідрохлоротіазид

Недеполяризуючі м'язові релаксанти

Тіазиди можуть посилювати сприйнятливості до тубокурарину.

Алкоголь, барбітурати або опіоїдні аналгетики

Можуть потенціювати розвиток ортостатичної гіпотензії.

Антидіабетичні лікарські засоби (пероральні засоби та інсулін)

Може бути необхідним коригування дози антидіабетичного засобу (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Смоли коlestираміну та коlestиполу

Абсорбція гідрохлоротіазиду зменшується у присутності аніонно-обмінних смол. Разова доза засобу коlestирамінової або коlestиполової смоли зв'язується з гідрохлоротіазидом і знижує його абсорбцію зі шлунково-кишкового тракту на 85 % і 43 % відповідно.

Збільшення інтервалу QT (наприклад хінідин, прокаїнамід, аміодарон, соталол)

Підвищений ризик виникнення тріпотіння-мерехтіння шлуночків.

Глікозиди наперстянки

Гіпокаліємія може активізувати або посилювати реакцію з боку серця на токсичні ефекти наперстянки (наприклад підвищення вентрикулярної збудливості).

Кортикостероїди, АКТГ

Посилюється електролітний дисбаланс, зокрема гіпокаліємія.

Калійуретичні діуретики (наприклад фуросемід), карбеноксолон або зловживання проносними засобами

Гідрохлоротіазид може збільшувати втрати калію та/або магнію.

Пресорні аміни (наприклад адреналін)

Ефект пресорних амінів може бути знижений (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Цитостатичні лікарські засоби (наприклад циклофосфамід, метотрексат)

Тіазиди можуть зменшувати виведення цитотоксичних лікарських засобів нирками та посилювати їхні мієлосупресивні ефекти.

Діти

Дослідження лікарських взаємодій проводили тільки за участю дорослих пацієнтів.

Особливості застосування.

Еналаприлу малеат – гідрохлоротіазид

Гіпотензія та порушення водно-електролітного балансу

Симптоматична гіпотензія рідко спостерігається у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. У пацієнтів з гіпертензією, які застосовують Ко-Ренітек®, симптоматична гіпотензія з більшою вірогідністю виникне при зниженому об'єму циркулюючої крові, наприклад, внаслідок терапії діуретиками, дієти з обмеженим споживанням солі, діареї або блювання (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції»). У таких пацієнтів слід регулярно, через певні інтервали часу, визначати рівні електролітів у сироватці крові. Особливо уважним повинен бути підхід до лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, оскільки надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту. Симптоматична гіпотензія спостерігалася у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю з порушеннями функції нирок і без них. Вона частіше трапляється у пацієнтів з більш серйозними ступенями серцевої недостатності, про що свідчить використання високих доз петльових діуретиків, гіпонатріємія або функціональні порушення функції нирок. Терапію таких пацієнтів слід розпочинати під медичним наглядом, за станом пацієнтів

слід уважно спостерігати у разі корегування дози лікарського засобу Ко-Ренітек® та/або діуретика. Подібний підхід можна застосовувати і до пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне падіння артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту. В разі гіпотензії слід покласти пацієнта в ліжку і, якщо необхідно, виконати внутрішньовенне введення фізіологічного розчину. Минуща гіпотензія при призначенні лікарського засобу не є протипоказанням для подальшого його застосування. Якщо після нормалізації об'єму циркулюючої крові артеріальний тиск підвищується, терапія може бути відновлена у звичайних дозах.

У деяких пацієнтів з серцевою недостатністю, які мають нормальний або низький артеріальний тиск, Ко-Ренітек® може спричиняти додаткове зниження системного артеріального тиску. Цей ефект є передбачуваним і, як правило, не є приводом для припинення лікування. Якщо гіпотензія стає симптоматичною, може бути необхідним зменшення дози та/або відміна діуретика та/або лікарського засобу Ко-Ренітек®.

Порушення функції нирок

Повідомлялось про ниркову недостатність під час терапії еналаприлом, переважно у пацієнтів з серйозною серцевою недостатністю або захворюваннями нирок, включаючи стеноз ниркових артерій. У разі швидкої діагностики та правильного лікування ниркова недостатність, пов'язана з терапією еналаприлом, зазвичай є оборотною.

Ко-Ренітек® не слід призначати пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв та >30 мл/хв), доки титрування еналаприлу не досягне дози засобу в даній лікарській формі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Під час терапії еналаприлом у поєднанні з діуретиком у деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без будь-яких ознак захворювання нирок до початку лікування виникало підвищення вмісту сечовини і креатиніну в крові (див. розділ «Особливості застосування. Еналаприлу малеат: Порушення функції нирок; Гідрохлоротіазид: Порушення функції нирок»). У таких випадках лікування лікарським засобом Ко-Ренітек® потрібно припинити. Така ситуація має вказувати на можливість існування стенозу ниркових артерій (див. розділ «Особливості застосування. Еналаприлу малеат: Реноваскулярна гіпертензія»).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Існують свідчення, що при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену у пацієнтів підвищується ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії і порушень функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). У зв'язку з цим подвійна блокада РААС шляхом одночасного застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинамічні властивості»).

Якщо подвійна блокада вважається абсолютно необхідною, вона має проводитися під наглядом лікаря та з ретельним регулярним моніторингом функції нирок, водно-електролітного балансу та артеріального тиску. Не слід одночасно застосовувати

інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Гіперкаліємія

При комбінованому застосуванні еналаприлу і діуретика в низьких дозах не можна виключити можливість розвитку гіперкаліємії (див. розділ «Особливості застосування. Еналаприлу малеат: Гіперкаліємія»).

Літій

Як правило, не рекомендовано застосовувати літій в комбінації з еналаприлом і діуретиками (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лактоза

До складу 1 таблетки лікарського засобу Ко-Ренітек® входить менше 200 мг лактози. Пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід приймати цей лікарський засіб.

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на дозу, тобто практично вільний від натрію.

Діти

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу дітям не встановлені.

Еналаприлу малеат

Аортальний стеноз/гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і всі інші вазодилататори, інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю пацієнтам з обструкцією шляхів відтоку з лівого шлуночка та уникати застосування в разі кардіогенного шоку і гемодинамічно значущої обструкції.

Порушення функції нирок

Повідомлялося про розвиток ниркової недостатності, пов'язаної з застосуванням еналаприлу, що спостерігалася переважно у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю або основним захворюванням нирок, включаючи стеноз ниркових артерій. При своєчасній діагностиці та відповідному лікуванні ниркова недостатність, пов'язана з застосуванням еналаприлу, як правило, оборотна (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування. Еналаприлу малеат: Гідрохлоротіазид, Порушення функції нирок; Гідрохлоротіазид: Порушення функції нирок»).

Реноваскулярна гіпертензія

Існує підвищений ризик виникнення гіпотензії та ниркової недостатності, якщо пацієнти з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки отримують інгібітори АПФ. Ослаблення функції нирок можливе навіть при легких змінах рівня креатиніну сироватки. Лікування таких пацієнтів слід починати з низьких доз і під пильним наглядом лікаря, з обережністю збільшувати дозу і контролювати функцію нирок.

Пацієнти на гемодіалізі

Застосування еналаприлу протипоказано пацієнтам, яким необхідне проведення діалізу при нирковій недостатності. Анафілактоїдні реакції спостерігалися у пацієнтів, які знаходились на діалізі з використанням мембран з високою пропускну здатністю (наприклад AN 69®) і отримували одночасно інгібітори АПФ. Для таких пацієнтів необхідно використовувати діалізні мембрани іншого типу або гіпотензивні засоби інших класів.

Трансплантація нирки

Немає досвіду застосування лікарського засобу пацієнтам, які нещодавно перенесли операцію з трансплантації нирки. Тому цим пацієнтам не рекомендовано лікування еналаприлом.

Печінкова недостатність

Рідко застосування інгібіторів АПФ супроводжувалося синдромом, який починається з холестатичної жовтяниці або гепатиту та прогресує до фульмінантного некротичного гепатиту, іноді – з летальним наслідком. Механізм цього синдрому невідомий. Пацієнтам, які приймають інгібітори АПФ і у яких виникла жовтяниця або значне збільшення рівнів ферментів печінки, слід відмінити інгібітор АПФ та встановити відповідний медичний нагляд (див. розділ «Особливості застосування. Гідрохлоротіазид: Порушення функції печінки»).

Нейтропенія/агранулоцитоз

Повідомлялося про нейтропенію/агранулоцитоз, тромбоцитопенію та анемію у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ. У пацієнтів з нормальною функцією нирок та при відсутності інших ускладнюючих факторів нейтропенія виникає рідко. Еналаприл слід призначати дуже обережно пацієнтам з колагенозом судин, які проходять імуносупресантну терапію, лікування алопуринолом або прокаїнамідом, або при комбінації цих ускладнюючих факторів, особливо якщо вже існує порушення функції нирок. У деякого з таких пацієнтів розвивалися серйозні інфекції, які іноді не відповідали на інтенсивну терапію антибіотиками. При призначенні еналаприлу таким пацієнтам рекомендується періодичний моніторинг кількості лейкоцитів; і пацієнти повинні повідомляти про будь-який прояв інфекції.

Гіперкаліємія

У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, в тому числі еналаприл, спостерігалось підвищення рівня калію в сироватці крові. До факторів розвитку

гіперкаліємії належать ниркова недостатність, зниження функції нирок, вік > 70 років, цукровий діабет, інтеркурентні стани, зокрема зневоднення, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз, і супутнє застосування калійзберігаючих діуретиків (таких як спіронолактон, еплеренон, тріамтерен або амілорид), харчових добавок або сольових замінників, що містять калій (наприклад засобів, до складу яких входить триметоприм), або інших засобів, які можуть підвищити рівень калію в сироватці крові (наприклад, гепарин). Застосування добавок калію, калійзберігаючих діуретиків або замінників солі, які містять калій, або інших засобів, які можуть підвищити рівень калію в сироватці крові, зокрема у пацієнтів з порушеннями функції нирок, може призводити до значного підвищення рівня калію в сироватці крові. Гіперкаліємія може стати причиною серйозної і навіть летальної аритмії. Якщо одночасне призначення еналаприлу і будь-якого з вищезгаданих препаратів є необхідним, ці лікарські засоби слід застосовувати з обережністю і часто контролювати рівень калію в сироватці крові (див. розділи «Особливості застосування. Еналаприлу малеат: Гідрохлоротіазид, Гіперкаліємія; Гідрохлоротіазид: Метаболічні та ендокринні розлади», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гіпоглікемія

Пацієнтам з цукровим діабетом, які приймають пероральні антидіабетичні засоби або інсулін та починають приймати інгібітор АПФ, слід рекомендувати ретельно перевіряти рівень цукру в крові, особливо протягом першого місяця комбінованої терапії (див. розділи «Особливості застосування. Гідрохлоротіазид: Метаболічні та ендокринні розлади», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк

При лікуванні інгібіторами АПФ, включаючи еналаприлу малеат, спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані. Ці реакції можуть виникати в будь-який час протягом лікування. У таких випадках необхідно негайно припинити лікування лікарським засобом Ко-Ренітек® і встановити ретельний нагляд за станом пацієнта до повного усунення симптомів до виписки пацієнта. Навіть у випадках, коли спостерігається лише набряк язика без респіраторного дистресу, необхідний тривалий нагляд за станом пацієнта, оскільки лікування антигістамінними засобами і кортикостероїдами може бути недостатнім.

Дуже рідко повідомлялося про летальні випадки внаслідок ангіоневротичного набряку, який супроводжувався набряком гортані або язика. У пацієнтів з набряком язика, голосової щілини або гортані можливий розвиток обструкції дихальних шляхів, особливо у пацієнтів з хірургічним лікуванням дихальних шляхів в анамнезі. У разі набряку язика, голосової щілини або гортані, який може призвести до обструкції дихальних шляхів, слід негайно ввести підшкірно розчин адреналіну 1:1000 (0,3 мл – 0,5 мл) та/або вжити інших заходів для звільнення дихальних шляхів.

У пацієнтів негроїдної раси, які приймали АПФ, частіше виникав ангіоневротичний набряк порівняно з пацієнтами європеїдної раси. Проте в цілому вважається, що у представників негроїдної раси підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку.

Пацієнти, у яких раніше виникав ангіоневротичний набряк, не пов'язаний з прийомом інгібіторів АПФ, можуть бути більшою мірою схильні до виникнення ангіоневротичного набряку під час терапії інгібіторами АПФ (див. також розділ «Протипоказання»).

Супутній прийом інгібіторів АПФ із рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (такими як сиролімус, еверолімус, темсиролімус) та вілдагліптином може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку (зокрема набряку дихальних шляхів або язика з порушенням дихання або без нього) (див. розділ «Протипоказання»). Слід бути обережним при застосуванні рацекадотрилу, інгібіторів mTOR (таких як сиролімус, еверолімус, темсиролімус) та вілдагліптину пацієнтам, які вже приймають інгібітори АПФ. Супутній прийом еналаприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказаний у зв'язку з підвищеним ризиком виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділ «Протипоказання»). Прийом сакубітрилу/валсартану слід починати лише через 36 годин після прийому останньої дози еналаприлу. Якщо лікування сакубітрилом/валсартаном припинено, терапію еналаприлом слід починати лише через 36 годин після останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Анафілактоїдні реакції під час проведення десенсибілізації отрутою перетинчастокрилих

Зрідка у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, розвивалися анафілактоїдні реакції, що загрожували життю, під час проведення десенсибілізації отрутою перетинчастокрилих. Подібних реакцій можна уникнути, якщо до початку проведення десенсибілізації тимчасово припинити прийом інгібітору АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час проведення аферезу ЛПНЩ

У пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ під час проведення аферезу ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) з декстрану сульфатом, рідко виникали анафілактоїдні реакції, що загрожували життю. Подібних реакцій можна уникнути, тимчасово припинивши застосування інгібітору АПФ перед проведенням кожного сеансу аферезу.

Кашель

Спостерігалися випадки кашлю під час терапії інгібіторами АПФ. Зазвичай кашель має непродуктивний постійний характер і припиняється після відміни лікарського засобу. Кашель, що виникає внаслідок застосування інгібіторів АПФ, слід враховувати при диференційному діагнозі кашлю.

Хірургічні втручання/анестезія

Під час великих хірургічних втручань або під час анестезії із застосуванням засобів, які спричиняють гіпотензію, еналаприл блокує утворення ангіотензину II вторинно до компенсаторного вивільнення реніну. Гіпотензію, яка пояснюється подібним механізмом, можна коригувати збільшенням об'єму рідини (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вагітність

Не слід розпочинати прийом інгібіторів АПФ у період вагітності. Якщо продовження терапії інгібіторами АПФ не вважається важливим, пацієнок, які планують вагітність,

слід перевести на альтернативні антигіпертензивні засоби, які мають затверджений профіль безпеки для застосування у період вагітності. Якщо вагітність встановлена, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити та, якщо це необхідно, розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Етнічні відмінності

Як і при застосуванні інших інгібіторів АПФ, еналаприл є менш ефективним щодо зниження артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси порівняно з пацієнтами інших рас. Можливо, це пояснюється більш високим показником превалювання низькоактивної ренінової системи у пацієнтів негроїдної раси, хворих на гіпертензію.

Гідрохлоротіазид

Порушення функції нирок

Тіазиди можуть виявитися недостатньо ефективними діуретиками для пацієнтів з порушенням функції нирок і неефективні при рівні кліренсу креатиніну 30 мл/хв і нижче (тобто при помірній або тяжкій нирковій недостатності) (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування. Еналаприлу малеат – Гідрохлоротіазид: Порушення функції нирок»).

Ко-Ренітек® не слід призначати пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 80 мл/хв), доки титрування окремих компонентів не досягне дози лікарського засобу в комбінованій таблетці.

Захворювання печінки

Пацієнтам з порушенням або прогресуючим порушенням функції печінки тіазиди слід призначати з обережністю, оскільки навіть при незначних порушеннях водно-електролітного балансу може виникнути печінкова кома (див. розділ «Особливості застосування. Еналаприлу малеат: Печінкова недостатність»).

Метаболічні та ендокринні розлади

Терапія тіазидами може знижувати толерантність до глюкози. У деяких випадках може бути потрібна корекція доз антидіабетичних засобів, включаючи інсулін (див. розділ «Особливості застосування»).

Тіазиди можуть знижувати рівні натрію, магнію та калію в сироватці крові.

Підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів може асоціюватися з терапією тіазидними діуретиками; проте при застосуванні гідрохлоротіазиду в дозі 12,5 мг, що міститься в лікарському засобі Ко-Ренітек®, повідомлялося про мінімальні ефекти або їх відсутність. Крім того, у клінічних дослідженнях гідрохлоротіазиду в дозі 6 мг не спостерігалось клінічно значущого впливу на показники глюкози, холестерину, тригліцеридів, натрію, магнію або калію.

Тіазиди можуть зменшити екскрецію кальцію з сечею та викликати переривчасте і

незначне підвищення рівня кальцію в сироватці крові за відсутності відомих порушень метаболізму кальцію. Значна гіперкальціємія може бути свідченням латентного гіперпаратиреозу. Перед перевіркою функції паращитовидних залоз прийом тіазидів слід припинити.

Терапія тіазидами може спричиняти гіперурикемію та/або загострення подагри у деяких пацієнтів. Цей вплив на гіперурикемію є дозозалежним. Крім того, еналаприл може підвищувати рівень сечової кислоти у сечі та таким чином може послабити гіперурикемічний ефект гідрохлоротіазиду. У пацієнтів, які отримують діуретичну терапію, слід регулярно вимірювати рівні електролітів у сироватці крові через відповідні інтервали часу. Тіазиди (включаючи гідрохлоротіазид) можуть спричиняти порушення водно-електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпонатріємія і гіпохлоремічний алкалоз). Небезпечними ознаками порушення водно-електролітного балансу є ксеростомія, спрага, слабкість, летаргічний сон, сонливість, підвищена втомлюваність, біль у м'язах або судоми, м'язова слабкість, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія, порушення з боку шлунково-кишкового тракту, такі як нудота та блювання.

Хоча під час застосування тіазидних діуретиків може виникнути гіпокаліємія, сумісна терапія з еналаприлом може зменшити гіпокаліємію, спричинену застосуванням діуретика. Ризик гіпокаліємії може підвищуватися у пацієнтів із цирозом печінки, у пацієнтів з підвищеним діурезом, з недостатнім пероральним вживанням електролітів та у пацієнтів, які одночасно отримують терапію кортикостероїдами або адренкортикотропним гормоном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У спекотну погоду у пацієнтів, схильних до набряків, може виникнути гіпонатріємія. Дефіцит хлоридів зазвичай помірний та не потребує лікування.

Тіазиди можуть збільшувати виведення магнію з сечею, що може призвести до гіпомагніємії.

Немеланомний рак шкіри

Під час епідеміологічних досліджень спостерігався підвищений ризик немеланомного раку шкіри (базальноклітинна карцинома [БКК] і плоскоклітинна карцинома [ПКК]) внаслідок збільшення кумулятивної дози гідрохлоротіазиду. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлоротіазиду може сприяти розвитку немеланомного раку шкіри.

Пацієнти, які приймають гідрохлоротіазид, повинні бути проінформовані про ризик розвитку немеланомного раку шкіри. Таким пацієнтам слід рекомендувати вжити профілактичних заходів для зниження впливу сонячного та штучного ультрафіолетового випромінювання. Пацієнти повинні регулярно перевіряти свою шкіру щодо виникнення нових уражень і негайно повідомляти лікарю про підозрілі ураження шкіри. Застосування гідрохлоротіазиду може також потребувати перегляду для пацієнтів, які раніше перенесли немеланомний рак шкіри (див. розділ «Побічні реакції»).

Розлади з боку органів зору (хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість та вторинна закритокутова глаукома)

Сульфонаміди або похідні сульфонаміду можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопією та гостру

закритокутову глаукому. Хоча гідрохлоротіазид є сульфонамідом, до цього часу зафіксовано лише поодинокі випадки, пов'язані із застосуванням лікарського засобу Ко-Ренітек®. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в очі і, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів з початку застосування препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору. Основне лікування – це якнайшвидше припинити застосування лікарських засобів. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, необхідно застосовувати оперативні медикаментозні або хірургічні методи лікування. Факторами ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Гостра респіраторна токсичність

Після прийому гідрохлоротіазиду повідомлялося про дуже рідкісні випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Набряк легенів зазвичай розвивається протягом від декількох хвилин до декількох годин після прийому гідрохлоротіазиду. На початку симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення стану легень та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, Ко-Ренітек® слід відмінити та призначити відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, у яких раніше виникав ГРДС після прийому гідрохлоротіазиду.

Антидопінговий тест

Гідрохлоротіазид, що міститься в цьому лікарському засобі, може спричинити позитивний аналітичний результат при проведенні антидопінгового тесту.

Гіперчутливість

Під час прийому тіазидів реакції підвищеної чутливості можуть виникати у пацієнтів з алергією або бронхіальною астмою в анамнезі чи без таких. Повідомлялося про випадки загострення або реактивації системного червоного вовчака під час застосування тіазидів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Лікарський засіб не повинен застосовуватися вагітними або жінками, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Годування груддю

Еналаприл і тіазидні діуретики проникають у грудне молоко. Застосування лікарського засобу Ко-Ренітек® у період годування груддю не рекомендовано.

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

Під час керування автотранспортом або іншими механізмами слід враховувати, що іноді може виникнути запаморочення або втома (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Артеріальна гіпертензія

Початкова доза становить половину таблетки один раз на добу. У разі необхідності дозу можна підвищити до однієї таблетки один раз на добу. Максимальна доза - дві таблетки один раз на добу.

Попереднє лікування діуретиками

Симптоматична артеріальна гіпотензія може виникати на початку лікування лікарським засобом Ко-Ренітек®; частіше артеріальна гіпотензія спостерігається у пацієнтів із порушенням водного та/або сольового балансу внаслідок попереднього застосування діуретиків. Терапію діуретиками слід припинити за 2 - 3 дні до початку застосування лікарського засобу Ко-Ренітек®.

Дозування при порушенні функції нирок

Оскільки початкова доза еналаприлу при легкому порушенні функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв та > 30 мл/хв) становить 5 - 10 мг, Ко-Ренітек® не слід призначати як початкову терапію (див. розділ «Особливості застосування»). Таким пацієнтам Ко-Ренітек® можна застосовувати тільки після визначення титруванням дози кожного з компонентів.

Застосування лікарського засобу Ко-Ренітек® протипоказане пацієнтам з кліренсом креатиніну ≤ 30 мл/хв.

Спосіб застосування

Пероральне застосування.

Діти.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу дітям не встановлені.

Передозування.

Конкретна інформація щодо лікування передозування лікарським засобом Ко-Ренітек® відсутня. Лікування симптоматичне і підтримуюче. Застосування лікарського засобу слід припинити і ретельно обстежити пацієнта. Запропоновані заходи включають провокування блювання, прийом активованого вугілля і застосування проносних

засобів, якщо лікарський засіб було прийнято нещодавно, а також корекцію дегідратації, електролітного дисбалансу та артеріальної гіпотензії за допомогою загальноприйнятих заходів.

Еналаприлу малеат

Основним проявом передозування є виражена артеріальна гіпотензія, що виникає протягом шести годин після прийому таблеток і супроводжується блокадою ренін-ангіотензинової системи та ступором. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть включати циркуляторний шок, порушення електролітного балансу, ниркову недостатність, гіпервентиляцію, тахікардію, прискорене серцебиття, брадикардію, запаморочення, тривожність та кашель. Повідомлялося, що після прийому еналаприлу малеату у дозах 300 мг і 440 мг рівні еналаприлату у сироватці крові були відповідно у 100 і 200 разів вищими за рівні при застосуванні терапевтичних доз лікарського засобу.

Рекомендованим лікуванням при передозуванні є внутрішньовенне введення фізіологічного розчину. Якщо виникає артеріальна гіпотензія, пацієнту слід надати горизонтального положення, поклавши його на спину та припіднявши нижні кінцівки (shock position). Якщо це можливо, слід розглянути питання про інфузійне введення ангіотензину II та/або внутрішньовенне введення катехоламінів. Якщо лікарський засіб був прийнятий нещодавно, слід проводити заходи, спрямовані на виведення еналаприлу малеату з організму (наприклад провокування блювання, промивання шлунка, застосування абсорбентів та натрію сульфату). Еналаприл може бути видалений із системного кровообігу за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»). При брадикардії, резистентній до проведеної терапії, показане застосування кардіостимулятора. Слід постійно контролювати основні показники життєдіяльності організму, рівні електролітів та креатиніну в сироватці крові.

Гідрохлоротіазид

Найчастішими ознаками та симптомами є прояви порушення електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія) і дегідратація внаслідок надмірного діурезу. При одночасному прийомі засобів наперстянки гіпокаліємія може посилювати перебіг аритмій.

Побічні реакції.

Ко-Ренітек® зазвичай добре переноситься. У клінічних дослідженнях побічні реакції були легкими, мали мінущий характер і в більшості випадків не вимагали припинення терапії.

Найпоширенішими побічними реакціями, виявленими під час клінічних досліджень лікарського засобу Ко-Ренітек®, були головний біль та кашель.

Про нижчезазначені побічні реакції повідомлялося при застосуванні лікарського засобу Ко-Ренітек®, монотерапії еналаприлом або гідрохлоротіазидом в ході клінічних досліджень або під

час постмаркетингового застосування. Усі побічні реакції викладені відповідно до класу систем органів та частоти виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); невідомо (неможливо розрахувати за наявними даними).

Інфекції та інвазії.

Нечасто: сіалоденіт.

Доброякісні, злоякісні і неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи).

Невідомо: немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома).

З боку крові та лімфатичної системи.

Нечасто: анемія (включаючи апластичну та гемолітичну анемію).

Рідко: нейтропенія, зниження рівня гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія, гранулоцитоз, пригнічення функції кісткового мозку, лейкопенія, панцитопенія, лімфаденопатія, аутоімунні захворювання.

Розлади імунної системи.

Часто: анафілактична реакція.

Порушення функції ендокринної системи.

Невідомо: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

Метаболічні порушення.

Часто: гіпокаліємія, підвищення рівня холестерину, підвищення рівня тригліцеридів, гіперурикемія.

Нечасто: гіпоглікемія (див. розділ «Особливості застосування»), гіпомагніємія, подагра^{**}, електролітний дисбаланс (включаючи гіпонатріємію).

Рідко: підвищення рівня глюкози крові.

Дуже рідко: гіперкальціємія (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи та психіки.

Часто: головний біль, депресія, синкопе, зміна смакових відчуттів.

Нечасто: сплутаність свідомості, сонливість, безсоння, нервозність, парестезія, вертиго, послаблення лібідо^{**}, неспокій.

Рідко: патологічні сни, порушення сну, парез (внаслідок гіпокаліємії).

З боку органів зору.

Дуже часто: втрата гостроти зору.

Нечасто: тимчасово розмитий зір, ксантопсія;

Невідомо: хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість, гостра закритокутова глаукома.

Порушення функції слуху і рівноваги.

Нечасто: шум у вухах.

З боку серцево-судинної системи.

Дуже часто: запаморочення.

Часто: гіпотензія, ортостатична гіпотензія, порушення ритму, стенокардія, тахікардія.

Нечасто: припливи, серцебиття, некротизуючий ангіїт (васкуліт), інфаркт міокарду або інсульт*, можливо, внаслідок надмірної гіпотензії у пацієнтів групи високого ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко: синдром Рейно.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння.

Дуже часто: кашель.

Часто: задишка.

Нечасто: ринорея, біль у горлі та охриплість голосу, бронхоспазм/астма.

Рідко: легеневі інфільтрати, респіраторні розлади (включаючи пневмоніт і набряк легенів), риніт, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.

Дуже рідко: гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: нудота.

Часто: діарея, біль у животі.

Нечасто: ілеус, панкреатит, блювання, диспепсія, запор, анорексія, подразнення шлунка, сухість у роті, пептичні виразки, метеоризм^{**}.

Рідко: стоматит/афтозні виразки, глосит.

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк кишечника.

З боку гепатобіліарної системи.

Рідко: печінкова недостатність, некроз печінки (може бути летальним), гепатит (гепатоцелюлярний або холестатичний), жовтяниця, холецистит (зокрема у пацієнтів з уже існуючою жовчнокам'яною хворобою).

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Часто: висип (екзантема), гіперчутливість/ангіоневротичний набряк: повідомлялося про ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані.

Нечасто: діафореz, свербіж, кропив'янка, алопеція, світлочутливість.

Рідко: мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, ексфоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, пурпура, шкірний червоний вовчак, еритродермія, пемфігоїд.

Невідомо: повідомлялося про комплекс симптомів, який міг включати деякі або всі з таких симптомів: гарячка, серозит, васкуліт, міалгія/міозит, артралгію/артрит, позитивний результат аналізу на антинуклеарний фактор, підвищена ШОЕ, еозинофілія та лейкоцитоз. Можуть виникати висип, фоточутливість або інші дерматологічні прояви.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини.

Часто: м'язові судоми[†].

Нечасто: м'язові спазми, артралгія^{**}.

З боку нирок та сечовидільної системи.

Нечасто: порушення функції нирок, ниркова недостатність, протеїнурія, глікозурія.

Рідко: олігурія, інтерстиціальний нефрит.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз.

Нечасто: імпотенція.

Рідко: гінекомастія.

Загальні порушення та реакції у місці введення.

Дуже часто: астенія.

Часто: біль у грудях, втома.

Нечасто: нездужання, лихоманка.

Лабораторні дослідження.

Часто: гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові.

Нечасто: підвищення рівня азоту сечовини крові, гіпонатріємія.

Рідко: підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня білірубіну в сироватці крові.

* Показник частоти був порівняним з таким у групах плацебо і активного контролю в

клінічних дослідженнях.

****** Спостерігалися тільки при застосуванні гідрохлоротіазиду в дозах 12,5 мг і 25 мг.

† Частота реакції «м'язові судоми» визначена як «часто» для гідрохлоротіазиду в дозах 12,5 мг і 25 мг, хоча частота цієї реакції для гідрохлоротіазиду в дозі 6 мг визначена як «нечасто».

Немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома).

На підставі наявних даних епідеміологічних досліджень, спостерігався кумулятивний дозозалежний зв'язок між застосуванням гідрохлоротіазиду та розвитком немеланомного раку шкіри (БКК і ПКК) (див. також розділ «Особливості застосування»).

Найбільше дослідження включало 71553 випадки БКК серед 1430883 осіб контрольної популяції та 8629 випадків ПКК серед 172462 осіб контрольної популяції. Високі кумулятивні дози гідрохлоротіазиду (≥ 50000 мг) були пов'язані зі скоригованим відношенням ризиків (ВР) 1,29 (95 % ДІ: 1,23 – 1,35) для БКК та 3,98 (95 % ДІ: 3,68 – 4,31) для ПКК. Співвідношення кумулятивна доза/реакція спостерігалось як для БКК, так і для ПКК. В іншому дослідженні оцінювали зв'язок між раком губи (ПКК) і експозицією гідрохлоротіазиду: 633 випадки раку губи були серед 63067 осіб контрольної популяції. Співвідношення кумулятивна доза/реакція було продемонстровано зі скоригованим ВР 2,1 (95 % ДІ: 1,7 – 2,6) для разового застосування, яке збільшувалося до ВР 3,9 (95 % ДІ: 3,0 – 4,9) для більшого застосування (≥ 25000 мг) і ВР 7,7 (95 % ДІ: 5,7 – 10,5) для найвищої кумулятивної дози (≥ 100000 мг).

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди.

Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нідерланди.

Індустріепарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія.