

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**СТАТОРЕМ®-Н**  
**(STATORAM®-Н)**

**Склад:**

*діючі речовини:* лізиноприл (lisinopril), гідрохлортіазид (hydrochlorothiazide);  
1 таблетка містить лізиноприлу дигідрату у перерахуванні на лізиноприл 20 мг та гідрохлортіазиду 12,5 мг;

*допоміжні речовини:* маніт (Е 421), кальцію гідрофосфат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* білі або майже білі круглі плоскі таблетки з гравіюванням «К» з однієї сторони і гладкі з іншої сторони.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та діуретики. Код АТХ С09В А03.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Статорем®-Н – це комбінований препарат із фіксованим дозуванням, який містить лізиноприл – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та гідрохлортіазид (ГХТЗ) – тiazидний діуретик. Обидва компоненти мають тип дії та виявляють сумарний гіпотензивний ефект, що взаємодоповнюють один одного.

*Лізиноприл*

Лізиноприл – це інгібітор пептидил-дипептидази. Він пригнічує АПФ, який є каталізатором перетворення ангіотензину I у ангіотензин II – судинозвужувальний пептид. Ангіотензин II також стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз. Пригнічення АПФ призводить до зниження концентрації ангіотензину II, що зменшує судинозвужувальну активність та секрецію альдостерону. Зменшення його секреції може призвести до підвищення концентрації калію в сироватці крові.

Лізиноприл знижує артеріальний тиск насамперед завдяки пригніченню ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Разом із цим лізиноприл є антигіпертензивним засобом навіть у пацієнтів із низькореніною артеріальною гіпертензією. АПФ є ідентичним до кінінази II, ферменту, який сприяє розпаду брадикініну. Залишається невизначеним, чи відіграє певну роль у лікувальному ефекті лізиноприлу підвищений рівень брадикініну, який є потужним судинорозширювальним пептидом.

*Гідрохлортіазид*

ГХТЗ – це діуретичний та антигіпертензивний препарат. Він впливає на механізм реабсорбції електролітів дистальними каналцями нирок і підвищує виведення натрію та хлориду приблизно в еквівалентних кількостях. Натрійурез може супроводжуватися деякою

втратою калію та бікарбонату. Механізм гіпотензивного ефекту тiazидів невідомий. Тiazиди зазвичай не впливають на нормальний артеріальний тиск.

#### Немеланомний рак шкіри (НМРШ)

Результати двох фармакоепідеміологічних досліджень, що базувалися на даних Данського національного реєстру онкологічних захворювань, продемонстрували кумулятивний дозозалежний зв'язок між ГХТЗ та виникненням базальноклітинної карциноми (БКК) і плоскоклітинної карциноми (ПКК). Одне дослідження включало популяцію із 71 533 пацієнтів із БКК і 8 629 пацієнтів з ПКК, яких порівнювали з 1 430 833 і 172 462 пацієнтами з контрольної популяції відповідно. Застосування високих доз ГХТЗ ( $\geq 50\ 000$  мг кумулятивно) було пов'язано зі скоригованим коефіцієнтом ризику (КР) 1,29 (95 % довірчий інтервал (ДІ): 1,23-1,35) для БКК і 3,98 (95 % ДІ: 3,68-4,31) для ПКК. Чіткий кумулятивний дозозалежний зв'язок спостерігався як для БКК, так і для ПКК. Інше дослідження показало можливий зв'язок між раком губи (ПКК) і застосуванням ГХТЗ: 633 випадки раку губи (ПКК) порівнювали з 63 067 пацієнтами контрольної популяції, використовуючи стратегію випадкової вибіркової сукупності. Кумулятивний дозозалежний зв'язок був продемонстрований зі скоригованим КР 2,1 (95 % ДІ: 1,7-2,6), що збільшувався до КР 3,9 (3,0-4,9) для високих доз (~25 000 мг) і КР 7,7 (5,7-10,5) для найвищої кумулятивної дози (~100 000 мг) (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Фармакокінетика.*

Немає ніякої клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії між лізиноприлом та ГХТЗ. Комбінована таблетка є біоеквівалентною до супутнього прийому окремих компонентів.

#### Лізиноприл

##### Абсорбція

Після перорального застосування лізиноприлу його максимальна концентрація у сироватці крові ( $C_{\max}$ ) досягається протягом приблизно 7 годин, хоча у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда спостерігається тенденція до невеликої затримки у часі, який необхідний для досягнення  $C_{\max}$ . Середній рівень абсорбції лізиноприлу становить приблизно 25 % з індивідуальною варіабельністю (6–60 %) при всіх випробуваних дозах (5–80 мг). Абсолютна біодоступність зменшується приблизно на 16 % у пацієнтів зі серцевою недостатністю.

Вживання їжі не впливає на абсорбцію лізиноприлу.

##### Розподіл

Лізиноприл не зв'язується з іншими білками сироватки крові, крім циркулюючого АПФ.

За даними доклінічних досліджень встановлено, що лізиноприл погано проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр.

##### Елімінація

Лізиноприл не біотрансформується та виводиться повністю у незміненому вигляді зі сечею. Після багаторазового прийому лізиноприлу період напіввиведення становить 12,6 години. Кліренс лізиноприлу у здорових добровольців становить приблизно 50 мл/хв. Зниження концентрації у сироватці крові демонструє пролонговану кінцеву фазу, що не сприяє накопиченню препарату. Ця кінцева фаза, можливо, становить насичене зв'язування з АПФ та не є пропорційно залежною від дози.

##### Порушення функції печінки

Порушення функції печінки у пацієнтів із цирозом призводить до зниження (приблизно на 30 %) абсорбції лізиноприлу та збільшення (приблизно на 50 %) його експозиції порівняно зі здоровими добровольцями (через зменшення кліренсу).

##### Порушення функції нирок

Порушення функції нирок зменшує виведення лізиноприлу, який екскретується нирками, але таке зменшення стає клінічно значущим у випадку, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) становить нижче 30 мл/хв.

При кліренсі креатиніну 30–80 мл/хв середня площа під кривою «концентрація-час» (AUC) підвищується тільки на 13 %, тоді як при кліренсі креатиніну 5–30 мл/хв AUC зростає у 4–5 разів.

Лізиноприл видаляється при гемодіалізі. Протягом 4 годин гемодіалізу концентрація лізиноприлу у плазмі крові зменшувалася у середньому на 60 %, а діалізний кліренс знаходився у межах 40–55 мл/хв.

#### Серцева недостатність

Пацієнти зі серцевою недостатністю схильні до більшого впливу лізиноприлу порівняно зі здоровими добровольцями (AUC збільшується у середньому на 125 %), але на підставі даних про виведення лізиноприлу зі сечею з'ясувалося, що у пацієнтів зі серцевою недостатністю абсорбція препарату приблизно на 16 % знижена порівняно зі здоровими добровольцями.

#### Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку мають вищу (приблизно на 60 %) концентрацію лізиноприлу у крові та значення AUC порівняно з молодими пацієнтами.

#### Гідрохлортіазид

##### Абсорбція

Коли рівень ГХТЗ у плазмі крові підтримувався щонайменше протягом 24 годин, період його напіввиведення з плазми крові знаходився у діапазоні від 5,6 до 14,8 години.

##### Розподіл

Гідрохлортіазид проникає крізь плацентарний бар'єр та не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр.

##### Елімінація

Щонайменше 61 % дози ГХТЗ виводиться у незміненому вигляді протягом 24 годин. Після перорального застосування виведення ГХТЗ із сечею розпочинається у межах 2 годин, досягає свого піку приблизно через 4 години та триває 6–12 годин.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікарський засіб Статорем<sup>®</sup>-Н показаний для лікування артеріальної гіпертензії легкого або середнього ступеня тяжкості у пацієнтів, стан яких був стабілізований у результаті застосування окремих компонентів у таких самих пропорціях.

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до діючих або допоміжних речовин препарату.

Підвищена чутливість до будь-якого іншого інгібітора АПФ.

Підвищена чутливість до будь-яких сульфаніламідних препаратів.

Одночасне застосування із сакубітрилом/валсартаном.

Лікування препаратом Статорем<sup>®</sup>-Н можна розпочинати лише через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ.

Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.

Другий та третій триместри вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Анурія.

Тяжка печінкова недостатність.

Одночасне застосування лікарського засобу Статорем<sup>®</sup>-Н із лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам із цукровим діабетом або нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

### ***Антигіпертензивні засоби***

У поєднанні з іншими антигіпертензивними препаратами лікарський засіб Статорем<sup>®</sup>-Н може призвести до зниження артеріального тиску. Одночасне застосування нітрогліцерину та інших нітратів або інших судинорозширювальних засобів може ще більше зменшити артеріальний тиск.

Поєднання лізиноприлу з аліскіренвмісними препаратами необхідно уникати (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II та аліскірену пов'язана з більш високою частотою побічних реакцій, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно зі застосуванням одного РААС-діючого препарату (див. розділи «Фармакодинаміка», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

### ***Препарати, які можуть підвищити ризик розвитку ангіоневротичного набряку***

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами мішені рапаміцину у ссавців (mTOR) (наприклад, зі сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) або віддагліптіном може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне лікування з тканинними активаторами плазміногену може збільшити ризик розвитку ангіоневротичного набряку.

### ***Літії***

Повідомляли про оборотне підвищення концентрації літію в сироватці крові та, відповідно, його токсичності при одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ. Діуретичні препарати та інгібітори АПФ знижують нирковий кліренс літію і спричиняють високий ризик токсичності літію. Комбінація лізиноприлу та гідрохлортіазиду з літієм не рекомендується; якщо їх сумісне застосування необхідне, також слід проводити ретельний моніторинг рівня літію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

### ***Харчові добавки, що містять калій, калійзберігаючі діуретики, замінники солі, що містять калій, та інші лікарські засоби, що можуть впливати на рівень калію у сироватці крові***

Вплив тіазидних діуретиків на втрату калію зазвичай послаблюється калійзберігаючим ефектом лізиноприлу.

Хоча зазвичай рівень калію у сироватці крові залишається у межах норми, у деяких пацієнтів, які застосовують цей лікарський засіб, може виникнути гіперкаліємія.

Калійзберігаючі діуретики (наприклад, спіронолактон, тріамтерен або амілорид), харчові добавки, які містять калій, або замінники солі, які містять калій, можуть призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці крові. Необхідно також проявляти обережність при одночасному застосуванні лікарського засобу Статорем<sup>®</sup>-Н з іншими лікарськими засобами, які підвищують рівень калію у сироватці крові, такими як триметоприм і ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик так само, як амілорид. Тому не рекомендується поєднання лікарського засобу Статорем<sup>®</sup>-Н з вищезазначеними лікарськими засобами. Якщо одночасне застосування є необхідним, їх слід застосовувати з обережністю на тлі частого контролю вмісту калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

### ***Лікарські засоби, здатні спричинити шлуночкову аритмію (torsades de pointes)***

Через підвищення ризику розвитку гіпокаліємії при одночасному прийомі ГХТЗ та лікарських засобів, що спричиняють шлуночкову аритмію (наприклад, антиаритмічні препарати, деякі антидепресанти та інші лікарські засоби, що можуть спричинити

шлуночкову аритмію), їх слід застосовувати з обережністю.

#### *Трициклічні антидепресанти/антипсихотики/анестетики*

Одночасне застосування деяких анестетиків, трициклічних антидепресантів та антипсихотичних лікарських засобів з інгібіторами АПФ може у подальшому призвести до зниження артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи ацетилсаліцилову кислоту*

Тривале застосування НПЗП (селективні інгібітори циклооксигенази-2, ацетилсаліцилова кислота (> 3 г на добу) та неселективні НПЗП) може зменшити антигіпертензивний та діуретичний ефекти інгібіторів АПФ і тіазидних діуретиків. Крім цього, НПЗП та інгібітори АПФ можуть здійснювати адитивний вплив на збільшення рівня калію у сироватці крові та можуть призводити до порушення функції нирок. Такі ефекти зазвичай є оборотними. Рідко може виникнути гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів з порушеннями функції нирок (пацієнти літнього віку або при зневодненні).

#### *Препарати золота*

Нітритоїдні реакції (симптоми вазодилатації, включаючи припливи, нудоту, запаморочення, артеріальну гіпотензію, що може бути дуже тяжкою) після ін'єкції препаратів золота (наприклад, натрію ауротиомалату) відзначалися частіше у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ.

#### *Симпатоміметики*

Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ. Тіазиди можуть знижувати артеріальну чутливість до норадреналіну, але недостатньо для того, щоб виключити ефект лікарського засобу, що підвищує артеріальний тиск.

#### *Антидіабетичні препарати*

Лікування тіазидними діуретиками може погіршити толерантність до глюкози. Можливість розвитку цього феномена більш імовірна протягом перших 2 тижнів комбінованої терапії та у пацієнтів із порушеннями функції нирок. Може виникнути необхідність у коригуванні дози інсуліну або пероральних гіпоглікемічних засобів пацієнтам із цукровим діабетом. Тіазидні діуретики можуть посилювати гіперглікемічний ефект діазоксиду.

#### *Амфотерицин В (парентерально), карбенексолон, кортикостероїди, кортикотропін або послаблювальні засоби*

Гіпокаліємічний ефект ГХТЗ можуть посилювати лікарські засоби, що впливають на рівень калію та гіпокаліємію (наприклад, інші калійуретичні діуретики, послаблювальні засоби, амфотерицин, карбенексолон, похідні саліцилової кислоти).

Гіпокаліємія може розвинути під час застосування стероїдів або адренкортикотропного гормону (АКТГ).

#### *Солі кальцію*

Тіазидні діуретики можуть підвищувати рівень кальцію у сироватці крові через зниження його екскреції. Якщо потрібно призначати добавки кальцію або вітамін D, слід контролювати рівень кальцію у сироватці крові та відповідним чином коригувати дозу.

#### *Серцеві глікозиди*

Гіпокаліємія може збільшувати чутливість або реакцію серця на токсичні ефекти, зумовлені препаратами наперстянки (у тому числі підвищення збудливості шлуночків).

#### *Холестирамін та холестипол*

Абсорбція ГХТЗ знижується під впливом холестиполу або холестираміну. Тому сульфонамідні діуретики необхідно приймати за 1 годину до або через 4–6 годин після прийому даних лікарських засобів.

#### *Недеполяризуючі міорелаксанти*

Тіазиди можуть підвищити чутливість до недеполяризуючих міорелаксантів (наприклад, до тубокурарину).

#### *Триметоприм*

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та тіазидів разом із триметопримом підвищує ризик виникнення гіперкаліємії.

#### *Соталол*

Спричинена тіазидами гіпокаліємія може підвищувати ризик виникнення аритмії, спричиненої соталолом.

#### *Алопуринол*

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з алопуринолом підвищується ризик ураження нирок, що може призвести до зростання ризику лейкопенії.

#### *Циклоспорин*

Одночасне застосування інгібіторів АПФ і циклоспорину підвищує ризик ураження нирок і гіперкаліємії. Рекомендується контроль вмісту калію в сироватці крові. Супутнє лікування циклоспорином може підвищити ризик гіперурикемії та ускладнень подагричного типу.

#### *Гепарин*

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з гепарином може виникнути гіперкаліємія. Рекомендується контроль вмісту калію в сироватці крові.

#### *Ловастатин*

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та ловастатину підвищує ризик розвитку гіперкаліємії.

#### *Цитостатики, імуносупресори, прокаїнамід*

Тіазиди можуть зменшувати екскрецію цитотоксичних препаратів нирками (наприклад, циклофосфаміду, метотрексату) і потенціювати їх мієлосупресивні ефекти (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Амантадин*

Тіазиди, у тому числі ГХТЗ, можуть збільшувати ризик виникнення побічних реакцій, спричинених амантадином.

#### *Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)*

Пацієнти, які одночасно приймають ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), можуть мати підвищений ризик гіперкаліємії (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Алкоголь, барбітурати або анестетики*

Постуральна гіпотензія може посилюватися при одночасному прийомі алкоголю, барбітуратів або анестетиків.

### **Особливості застосування.**

#### *Немеланомний рак шкіри (НМРШ)*

У двох епідеміологічних дослідженнях, виконаних із використанням Данського національного реєстру пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, зареєстровано збільшення ризику розвитку НМРШ (БКК та ПКК) при збільшенні сумарної дози гідрохлортіазиду. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлортіазиду може виступати як можливий механізм розвитку НМРШ.

Пацієнтів, які приймають ГХТЗ, слід проінформувати про ризик розвитку НМРШ, про необхідність регулярної перевірки шкірних покривів на наявність нових вогнищ і щодо негайного надання повідомлень про будь-які підозрілі ураження шкіри. З метою мінімізації ризику розвитку раку шкіри пацієнтам слід порекомендувати дотримуватися профілактичних заходів, зокрема обмежити вплив сонячних і УФ-променів, а в разі впливу використовувати відповідні захисні засоби. Необхідно у найкоротші терміни обстежити підозрілі ураження шкірних покривів, включаючи гістологічне дослідження біопсійного матеріалу. Крім того, слід переглянути можливість застосування ГХТЗ у пацієнтів з НМРШ в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Симптоматична артеріальна гіпотензія*

Симптоматична артеріальна гіпотензія рідко спостерігається у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією, але ризик зниження артеріального тиску найбільш імовірний у пацієнтів зі зниженням об'єму циркулюючої крові, наприклад на тлі терапії діуретиками, при дотриманні дієти з обмеженням солі, внаслідок гемодіалізу, діареї або блювання, або

якщо у пацієнта є тяжка ренінзалежна гіпертензія (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

У таких пацієнтів слід регулярно контролювати вміст електролітів у сироватці крові. Підбір доз і лікування пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку клінічно вираженої артеріальної гіпотензії починають під пильним медичним наглядом.

Пацієнтам з ішемічною хворобою серця або з цереброваскулярними захворюваннями препарат слід застосовувати з особливою обережністю, оскільки надмірне зниження артеріального тиску може призвести до розвитку інфаркту міокарда або гострого порушення мозкового кровообігу.

При розвитку артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти на спину і у разі необхідності провести внутрішньовенну інфузію фізіологічного розчину. Транзиторна гіпотензія не є протипоказанням для прийому наступної дози.

Після відновлення об'єму циркулюючої крові і нормалізації артеріального тиску терапію можна відновити в менших дозах або почати застосування будь-якого з компонентів препарату як монотерапії.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю, але з нормальним або зниженим артеріальним тиском на тлі застосування лізіноприлу можливе зниження системного артеріального тиску. Цей ефект є очікуваним і зазвичай не є підставою для відміни препарату. При розвитку клінічно вираженої артеріальної гіпотензії може бути потрібне зниження дози або відміна терапії лізіноприлом та гідрохлортіазидом.

*Стеноз аортального та мітрального клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія*

Як і інші інгібітори АПФ, лізіноприл слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі стенозом мітрального клапана і з обструкцією вихідного тракту лівого шлуночка (наприклад, внаслідок аортального стенозу або гіпертрофічної кардіоміопатії).

*Подвійна блокада РААС*

Відомо, що при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену зростає ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії і порушення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Таким чином, не рекомендується подвійна блокада РААС шляхом одночасного застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо подвійна блокада абсолютно необхідна, то її слід проводити під наглядом фахівця і при регулярному контролі функції нирок, вмісту електролітів та артеріального тиску.

Інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам із діабетичною нефропатією.

*Порушення функції нирок*

Тіазиди не рекомендовано застосовувати пацієнтам із порушеннями функції нирок; тіазиди неефективні при значеннях кліренсу креатиніну 30 мл/хв або нижче (що відповідає помірній або тяжкій нирковій недостатності).

Комбінацію лізіноприлу і ГХТЗ не слід призначати пацієнтам з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну  $\leq 80$  мл/хв), поки не будуть підібрані дози окремих компонентів, що відповідають дозам у комбінованому препараті.

Артеріальна гіпотензія, що виникає після початку лікування інгібіторами АПФ у пацієнтів зі серцевою недостатністю, може призвести до подальшого порушення функції нирок. У деяких випадках повідомлялося про розвиток гострої ниркової недостатності (зазвичай оборотної).

У пацієнтів з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки на тлі застосування інгібіторів АПФ можливе підвищення концентрації сечовини і креатиніну в сироватці крові, зазвичай оборотне після відміни терапії.

Імовірність розвитку даного стану вища у пацієнтів з нирковою недостатністю. При наявності вазоренальної гіпертензії існує підвищений ризик розвитку вираженої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності. Лікування таких пацієнтів починають під

пильним медичним наглядом із застосуванням низьких доз препарату із подальшим обережним підбором доз. Протягом перших тижнів лікування комбінацією лізиноприлу і ГХТЗ слід ретельно контролювати функцію нирок, оскільки діуретики спричиняють розвиток вищевказаних змін.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією (без виражених фонових захворювань нирок) при одночасному застосуванні лізиноприлу і діуретика можливе підвищення концентрації сечовини і креатиніну в сироватці крові. Імовірність розвитку цих порушень вища у пацієнтів з нирковою недостатністю в анамнезі. У таких випадках може бути потрібне зменшення дози та (або) відміна терапії лізиноприлом та (або) діуретиком.

#### *Попередня терапія діуретиками*

Прийом діуретиків слід припинити за 2–3 дні до початку застосування комбінації лізиноприлу і ГХТЗ. Якщо це неможливо, лікування потрібно починати з монотерапії лізиноприлом у дозі 5 мг.

#### *Пацієнти з трансплантацією нирок*

Оскільки немає досвіду застосування комбінації лізиноприлу і ГХТЗ пацієнтам після трансплантації нирки, призначати лікарський засіб Статорем<sup>®</sup>-Н цій групі пацієнтів не рекомендується.

#### *Анафілактоїдні реакції у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі*

Застосування комбінації лізиноприлу і ГХТЗ не показано для лікування пацієнтів з нирковою недостатністю, що вимагає проведення гемодіалізу.

Є повідомлення про розвиток анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, які застосовують інгібітори АПФ, при проведенні певних видів гемодіалізу (наприклад, із використанням високопроникних мембран AN69 і при проведенні аферезу ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) з використанням декстрану сульфату). У таких випадках слід використовувати діалізні мембрани іншого типу або застосовувати антигіпертензивні засоби інших класів.

#### *Анафілактоїдні реакції у пацієнтів, які перебувають на аферезі ЛПНЩ*

У поодиноких випадках у пацієнтів, які застосовують інгібітори АПФ, при проведенні аферезу ЛПНЩ з використанням декстрану сульфату спостерігалися загрозливі для життя анафілактичні реакції. Для запобігання розвитку анафілактичних реакцій слід тимчасово припинити терапію інгібіторами АПФ перед кожною процедурою аферезу.

#### *Порушення функції печінки*

Пацієнтам із порушеннями функції печінки або з прогресуючим захворюванням печінки тіазидні діуретики слід застосовувати з обережністю, оскільки незначні зміни водно-електролітного балансу можуть спровокувати розвиток печінкової коми (див. розділ «Протипоказання»). У рідкісних випадках на тлі застосування інгібіторів АПФ спостерігався синдром розвитку холестатичної жовтяниці або гепатиту з переходом у фульмінантний некроз печінки, іноді з летальним наслідком. Механізм розвитку цього синдрому неясний. У разі, якщо на тлі застосування комбінації лізиноприлу і ГХТЗ відзначена поява жовтяниці або значне підвищення рівня печінкових ферментів, прийом препарату Статорем<sup>®</sup>-Н слід припинити; пацієнт повинен перебувати під пильним медичним наглядом.

#### *Хірургічні втручання, анестезія*

При проведенні хірургічних втручань або під час анестезії зі застосуванням лікарських засобів, що спричиняють артеріальну гіпотензію, лізиноприл може блокувати утворення ангіотензину II у відповідь на компенсаторне вивільнення реніну. При розвитку артеріальної гіпотензії, яку можна пояснити зазначеним механізмом, показано поповнення об'єму циркулюючої крові.

#### *Вплив на метаболізм та ендокринну систему*

На тлі застосування інгібіторів АПФ і тіазидів можливе порушення толерантності до глюкози. Може виникнути потреба в регулюванні дози антидіабетичних препаратів, у тому числі інсуліну. У пацієнтів з цукровим діабетом, які отримують пероральні протидіабетичні



препарати або інсулін, протягом першого місяця лікування інгібітором АПФ слід ретельно контролювати рівень глікемії.

На тлі застосування тіазидних діуретиків можливий перехід латентної форми цукрового діабету в маніфестну.

На тлі терапії тіазидами може підвищуватися концентрація холестерину і тригліцеридів.

У деяких пацієнтів терапія тіазидами може провокувати розвиток гіперурикемії та (або) подагри. Однак лізиноприл може прискорювати виведення сечової кислоти нирками, тим самим послаблюючи гіперурикемічну дію ГХТЗ.

#### *Порушення електролітного балансу*

При лікуванні діуретиками показане регулярне визначення вмісту електролітів у сироватці крові пацієнта. При застосуванні тіазидів, у тому числі ГХТЗ, можливе порушення водного або електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремічний алкалоз). До ознак порушення водного або електролітного балансу належать: сухість у роті, спрага, слабкість, млявість, сонливість, м'язовий біль або спазми, м'язова втома, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія, порушення з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання). У пацієнтів з набряками у спекотну погоду може розвиватися гіперволемічна гіпонатріємія. Дефіцит хлоридів зазвичай буває незначним і не потребує лікування. Відомо, що тіазиди збільшують виведення магнію зі сечею, що може призвести до гіпомагніємії.

Тіазиди можуть знижувати екскрецію кальцію зі сечею і спричиняти незначне періодичне підвищення вмісту кальцію в сироватці крові. Виражена гіперкаліємія може бути ознакою прихованого гіперпаратиреозу. Перед дослідженням функції паращитовидних залоз тіазидні діуретики слід відмінити.

#### *Гіперкаліємія*

Інгібітори АПФ можуть спричинити розвиток гіперкаліємії, оскільки вони пригнічують виділення альдостерону. Зазвичай даний ефект клінічно незначний у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Однак у пацієнтів із порушеннями функції нирок, цукровим діабетом II типу та/або у пацієнтів, які приймають харчові добавки, що містять калій (у т. ч. замінники солі), калійзберігаючі діуретики, а також у пацієнтів, які застосовують лікарські засоби, які здатні підвищити рівень калію в сироватці крові (такі як гепарин, триметоприм або комбінований лікарський засіб ко-тримоксазол, відомий як триметоприм/сульфаметоксазол та, особливо, антагоністи альдостерону або блокатори рецепторів ангіотензину), може розвинутися гіперкаліємія. При необхідності одночасного застосування вищезазначених препаратів рекомендується регулярно контролювати вміст калію в сироватці крові та функціональний стан нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Пацієнти з цукровим діабетом*

У пацієнтів з цукровим діабетом, які отримують пероральні протидіабетичні препарати або інсулін, протягом першого місяця лікування інгібітором АПФ слід ретельно контролювати рівень глікемії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Гіперчутливість, ангіоневротичний набряк*

На тлі застосування інгібіторів АПФ, включаючи лізиноприл, у поодиноких випадках можливий розвиток ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, глотки та (або) гортані в будь-який період лікування. Ангіоневротичний набряк може виникнути в будь-який момент під час лікування.

При розвитку подібної реакції лізиноприл слід негайно відмінити, пацієнт повинен отримувати відповідну терапію і перебувати під медичним наглядом до повного зникнення симптомів.

Навіть тоді, коли спостерігається тільки набряк язика (без порушення дихальної функції), пацієнту показане тривале спостереження, тому що застосування антигістамінних засобів і кортикостероїдів може бути неефективним.

У рідкісних випадках ангіоневротичний набряк гортані або язика може призвести до

летального наслідку. набряк язика, голосових складок або гортані може призвести до обструкції дихальних шляхів, особливо у пацієнтів, які перенесли хірургічні втручання на органах дихання. У подібних випадках показана екстрена терапія. Може бути потрібним введення розчину адреналіну та (або) забезпечення прохідності дихальних шляхів. Пацієнт повинен перебувати під пильним медичним наглядом до повного і стійкого зникнення симптомів.

У пацієнтів негроїдної раси, які приймають інгібітори АПФ, ангіоневротичний набряк спостерігається частіше, ніж у представників інших рас.

Пацієнти, які мають в анамнезі ангіоневротичний набряк, не пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ, можуть бути більшою мірою схильні до розвитку ангіоневротичного набряку на тлі терапії інгібіторами АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ зі сакубітрилом/валсартаном протипоказане у зв'язку зі збільшенням ризику розвитку ангіоневротичного набряку. Лікування сакубітрилом/валсартаном слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози лізиноприлу. Лікування лізиноприлом потрібно розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад, зі сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та вілдагліптином може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад, набряк дихальних шляхів або язика з дихальною недостатністю або без неї) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтам, які уже приймають інгібітори АПФ, починати лікування рацекадотрилом, інгібіторами mTOR та вілдагліптином слід з обережністю.

#### *Тіазиди*

У пацієнтів, які застосовують тіазиди, реакції гіперчутливості можуть розвиватися незалежно від наявності алергії або бронхіальної астми в анамнезі. Описано випадки виникнення або загострення системного червоного вовчака на тлі застосування тіазидних діуретиків.

#### *Десенсибілізація*

У пацієнтів, які застосовують інгібітори АПФ, можуть виникати анафілактоїдні реакції під час проведення десенсибілізації (наприклад, отрутою перетинчастокрилих). Зазначених реакцій можна уникнути, якщо тимчасово припинити прийом інгібітора АПФ, однак побічні реакції можуть виникнути знову при випадковому повторному застосуванні препарату.

#### *Нейтропенія/агранулоцитоз*

У пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, зареєстровано випадки розвитку нейтропенії (агранулоцитозу), тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок і при відсутності інших обтяжливих чинників нейтропенія розвивається рідко. Нейтропенія та агранулоцитоз мають оборотний характер і зникають після відміни інгібітора АПФ. Лізиноприл застосовують з винятковою обережністю пацієнтам зі системними захворюваннями сполучної тканини, на тлі терапії імунодепресантами, при терапії алопуринолом або прокаїнамідом, або з поєднанням цих ускладнюючих факторів, особливо пацієнтам із порушеннями функції нирок. Іноді у цієї категорії пацієнтів спостерігався розвиток серйозних інфекцій, у тому числі таких, що не відповідали на інтенсивну антибіотикотерапію. При призначенні лізиноприлу таким пацієнтам рекомендується періодично контролювати вміст лейкоцитів у крові. Пацієнти повинні бути поінформовані про необхідність відразу ж повідомляти лікаря про будь-які ознаки інфекції.

#### *Етнічна приналежність*

У пацієнтів негроїдної раси, які приймають інгібітори АПФ, ангіоневротичний набряк спостерігається частіше, ніж у представників інших рас.

Як і інші інгібітори АПФ, лізиноприл менш ефективно знижує артеріальний тиск у представників негроїдної раси порівняно з пацієнтами інших рас. Ймовірно, це пов'язано з переважно низьким вмістом реніну у пацієнтів негроїдної раси з артеріальною гіпертензією.

#### *Кашель*

На тлі лікування інгібіторами АПФ можливий розвиток кашлю. Кашель за своїм характером є непродуктивним, стійким і припиняється після відміни терапії. При диференційній діагностиці слід враховувати кашель, що виникає на тлі застосування інгібіторів АПФ.

#### *Препарати літію*

Зазвичай не рекомендується одночасне застосування інгібіторів АПФ та препаратів літію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Антидопінговий тест*

Лікарський засіб Статорем<sup>®</sup>-Н містить ГХТЗ, застосування якого може призвести до позитивних результатів антидопінгової проби.

#### *Вагітність*

Не слід розпочинати прийом інгібіторів АПФ у період вагітності. Поки продовження терапії інгібіторами АПФ вважається необхідним, пацієнтки, які планують вагітність, повинні бути переведені на альтернативну антигіпертензивну терапію, що включає препарати, які мають встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності. Якщо вагітність настала, лікування інгібіторами АПФ потрібно негайно припинити і, якщо це можливо, розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

#### *Гостра респіраторна токсичність*

Після прийому ГХТЗ повідомлялося про дуже рідкісні тяжкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Набряк легень зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому ГХТЗ. На початку захворювання симптоми включають задишку, гарячку, погіршення стану легень та артеріальну гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, прийом лікарського засобу Статорем<sup>®</sup>-Н слід припинити та провести відповідне лікування. Лікарський засіб Статорем<sup>®</sup>-Н не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому ГХТЗ.

#### *Хоріоїдний випіт, гостра короткозорість та вторинна закритокутова глаукома*

Препарати, що містять сульфонамід або похідні сульфонаміду, можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопією та гостру закритокутову глаукому. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в оці та зазвичай виникають протягом декількох годин або тижнів з початку застосування препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до остаточної втрати зору. Основне лікування – це якнайшвидше припинити застосування лікарських засобів. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, необхідно використовувати оперативні медикаментозні або хірургічні методи лікування. Фактором ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми є алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

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

#### *Вагітність*

#### **Інгібітори АПФ**

Застосування інгібіторів АПФ не рекомендується у I триместрі вагітності (див. розділ «Особливості застосування»). Застосування інгібіторів АПФ протипоказано у II та III триместрах вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).
---

Нааявні дані щодо ризику тератогенного ефекту при впливі інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не були остаточними, проте не можна виключити невелике збільшення даного ризику.

Поки продовження терапії інгібіторами АПФ вважається необхідним, пацієнок, які

планують вагітність, слід перевести на альтернативну антигіпертензивну терапію, що включає препарати, які мають встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності. Якщо вагітність настала, лікування інгібіторами АПФ необхідно негайно припинити і, у разі необхідності, розпочати альтернативну терапію.

Застосування інгібіторів АПФ протягом II та III триместрів вагітності, як відомо, спричиняє фетотоксичні ефекти у людини (зниження функції нирок, олігогідроамніон, уповільнення осифікації кісток черепа) та неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо у III триместрі вагітності застосовувалися інгібітори АПФ, рекомендується ультразвуковий моніторинг функції нирок та кісток черепа. Новонароджені, матері яких приймали інгібітори АПФ, повинні бути під ретельним наглядом у зв'язку з можливим розвитком артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

#### Гідрохлортізид

Досвід застосування ГХТЗ у період вагітності, особливо у I триместрі, обмежений. Даних, отриманих під час дослідження на тваринах, недостатньо.

ГХТЗ проникає через плаценту. Фармакологічний механізм дії ГХТЗ дає можливість стверджувати, що застосування цього препарату у II та III триместрах вагітності може порушувати фетоплацентарну перфузію і спричиняти виникнення фетальних та неонатальних реакцій, таких як жовтяниця, порушення електролітного балансу і тромбоцитопенія.

ГХТЗ не можна застосовувати для лікування набряків, артеріальної гіпертензії або прееклампсії у вагітних, оскільки замість сприятливого впливу на перебіг захворювання він підвищує ризик зменшення об'єму плазми та погіршує матково-плацентарне кровопостачання.

ГХТЗ не слід застосовувати для лікування есенціальної гіпертензії у вагітних, окрім випадків, коли неможливе застосування альтернативних препаратів.

#### *Період годування груддю*

#### Інгібітори АПФ

Оскільки даних щодо застосування лізиноприлу/гідрохлортіазиду у період годування груддю немає, лізиноприл/гідрохлортіазид застосовувати не рекомендується, перевагу слід надати альтернативним засобам із відомим профілем безпеки, особливо у разі годування новонародженої або недоношеної дитини.

#### Гідрохлортіазид

ГХТЗ у невеликій кількості екскретується у грудне молоко. Великі дози тіазидів можуть посилити діурез, що може призводити до зменшення продукування грудного молока.

Застосування лізиноприлу/ГХТЗ протягом періоду годування груддю протипоказано. Якщо протягом періоду годування груддю неможливе альтернативне лікування, необхідно призначати якомога нижчі дози лізиноприлу/ГХТЗ.

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

Як і інші антигіпертензивні засоби, лізиноприл/ГХТЗ може слабко або помірно впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Ризик збільшується на початку лікування або при зміні дози, а також якщо прийом комбінованого препарату поєднується із вживанням алкоголю, проте даний вплив залежить від індивідуальної чутливості пацієнта.

Слід брати до уваги можливість розвитку запаморочення та втоми при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

#### Есенціальна гіпертензія

Звичайна доза становить 1 таблетку 1 раз на добу. Препарат Статорем<sup>®</sup>-Н слід приймати приблизно в однаковий час кожного дня. Якщо очікуваний терапевтичний ефект не може бути досягнутий протягом 2–4 тижнів, доза може бути збільшена до 2 таблеток 1 раз на добу.

#### Порушення функції нирок

Тіазиди не слід застосовувати пацієнтам із порушеннями функції нирок, вони є неефективними при помірній або тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну  $\leq 30$  мл/хв).

Лікарський засіб Статорем<sup>®</sup>-Н не застосовувати для початкового лікування пацієнтів із нирковою недостатністю.

У пацієнтів із кліренсом креатиніну  $> 30$  і  $< 80$  мл/хв лікарський засіб Статорем<sup>®</sup>-Н можна застосовувати після підбору доз окремих компонентів. Рекомендована початкова доза для монотерапії лізиноприлом у таких пацієнтів становить 5–10 мг.

#### Попередня терапія діуретиками

Після застосування першої дози препарату Статорем<sup>®</sup>-Н може спостерігатися симптоматична артеріальна гіпотензія. В основному це стосується дегідратованих пацієнтів (наприклад, у результаті лікування діуретиками). Терапію діуретиками потрібно припинити за 2–3 дні до початку застосування лікарського засобу Статорем<sup>®</sup>-Н. Якщо це неможливо зробити, лікування слід розпочинати з призначення тільки лізиноприлу в дозі 5 мг.

#### Пацієнти літнього віку

Не потребують корекції дози.

При застосуванні лізиноприлу/ГХТЗ не було виявлено жодних змін в ефективності або переносимості препарату, пов'язаних з віком.

Лізиноприл у добовій дозі 20–80 мг був однаково ефективним у пацієнтів літнього віку (віком від 65 років) та дорослих пацієнтів молодшого віку. Монотерапія лізиноприлом мала таку ж ефективність щодо зниження діастолічного артеріального тиску, як і монотерапія ГХТЗ або атенололом. Вік не впливав на переносимість лізиноприлу.

#### *Діти.*

Безпека та ефективність комбінації лізиноприл/ГХТЗ у дітей не встановлені.

### ***Передозування.***

#### *Симптоми*

Дані щодо передозування у людей обмежені.

Найвірогідніші симптоми передозування інгібіторами АПФ: артеріальна гіпотензія, циркуляторний шок, електролітні порушення, ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, посилене серцебиття, брадикардія, запаморочення, стривоженість, кашель.

Додатково можуть спостерігатися симптоми передозування ГХТЗ: підвищення діурезу, пригнічення свідомості (включаючи кому), судоми, парез, аритмія, ниркова недостатність.

У випадку супутнього прийому препаратів наперстянки може розвинутися гіпокаліємія, що підвищує ризик виникнення аритмії.

#### *Лікування*

Для лікування передозування рекомендоване внутрішньовенне застосування фізіологічного розчину. У випадку розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії пацієнта слід помістити у положення лежачи на спині. Можна розглянути можливість здійснення інфузії ангіотензину II (якщо це доступно) або внутрішньовенного введення катехоламіну. Якщо застосування препарату відбулося нещодавно, слід вжити заходи, спрямовані на видалення лізиноприлу з організму (блювання, промивання шлунка, застосування абсорбентів та сульфату натрію). Лізиноприл може бути видалений із загального кровотоку шляхом гемодіалізу (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Для лікування резистентної брадикардії показане встановлення кардіостимулятора. Слід проводити частий моніторинг основних показників життєдіяльності, електролітів і креатиніну сироватки крові.

Брадикардія або надмірні вагальні реакції також можуть бути зменшені шляхом прийому атропіну.

### ***Побічні реакції.***

Нижче вказані побічні реакції за системами органів та частотою, про які повідомляли під час лікування лізиноприлом та/або ГХТЗ: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ , включаючи окремі випадки), частота невідома (частоту не можна оцінити на підставі наявних даних).

Найчастіше при застосуванні лізиноприлу та/або ГХТЗ спостерігалися такі побічні реакції: кашель, запаморочення, артеріальна гіпотензія та головний біль.

#### Лізиноприл

*З боку крові та лімфатичної системи:* рідко – зниження вмісту гемоглобіну, зниження гематокриту; дуже рідко – пригнічення функції кісткового мозку, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз (див. розділ «Особливості застосування»), гемолітична анемія, лімфаденопатія, аутоімунні захворювання.

*З боку імунної системи:* частота невідома – анафілактичні/анафілактоїдні реакції.

*З боку ендокринної системи:* рідко – синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

*З боку метаболізму та харчування:* дуже рідко – гіпоглікемія.

*З боку нервової системи:* часто – запаморочення, головний біль, синкопе; нечасто – парестезія, вертиго, порушення смаку, порушення сну; рідко – порушення нюху.

*Психічні порушення:* нечасто – зміни настрою, депресія; рідко – сплутаність свідомості; частота невідома – галюцинації.

*З боку серцево-судинної системи:* часто – артеріальна гіпотензія (у тому числі ортостатична); нечасто – інфаркт міокарда або інсульт унаслідок значної артеріальної гіпотензії у пацієнтів із високим ризиком (див. розділ «Особливості застосування»), пальпітація, тахікардія, синдром Рейно; частота невідома – припливи.

*З боку респіраторного тракту, органів середостіння та грудної клітки:* часто – кашель (див. розділ «Особливості застосування»); нечасто – риніт; дуже рідко – бронхоспазм, синусит, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто – діарея, блювання; нечасто – нудота, біль у животі, диспепсія; рідко – сухість у роті; дуже рідко – панкреатит, інтестинальний ангіоневротичний набряк.

*Гепатобіліарні порушення:* нечасто – підвищення активності печінкових ферментів та білірубіну сироватки крові; дуже рідко – гепатит (гепатоцелюлярний або холестатичний), жовтяниця, печінкова недостатність (див. розділ «Особливості застосування»)\*.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* нечасто – висипання, свербіж; рідко – гіперчутливість/ангіоневротичний набряк (обличчя, кінцівки, губи, язик, голосова щілина та/або гортань) (див. розділ «Особливості застосування»), кропив'янка, алопеція, псоріаз; дуже рідко – посилене потовиділення, пухирчатка, тяжкі шкірні порушення (пемфігус, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, мультиформна еритема, шкірна псевдолімфома\*\*).

*З боку сечостатевої системи:* часто – порушення функції нирок; рідко – уремія, гостра ниркова недостатність; дуже рідко – олігурія/анурія.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* нечасто – імпотенція; рідко – гінекомастія.

*Загальні розлади:* нечасто – підвищена втомлюваність, астенія.

*Лабораторні дослідження:* нечасто – підвищення рівня сечовини крові, підвищення концентрації креатиніну сироватки крові, гіперкаліємія; рідко – гіпонатріємія.

\*Дуже рідко повідомляли про пацієнтів, у яких гепатит призводив до печінкової недостатності. Пацієнтам, у яких на тлі терапії розвинулися жовтяниця або значне збільшення активності печінкових ферментів, необхідно припинити прийом препарату і пройти належне медичне обстеження.

\*Повідомляти про розвиток симптомокомплексу, який може включати один або більше з таких явищ: гарячка, васкуліт, міалгія, артралгія/артрит, позитивний антинуклеарний фактор (АНФ), підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілія і лейкоцитоз, висипання, фотосенсибілізація або інші дерматологічні прояви.

#### Гідрохлортиазид

*Інфекції та інвазії:* частота невідома – сіалоденіт.

*Доброякісні, злаякісні і неуточнені новоутворення, включаючи кістки і поліпи:* частота невідома – НМРШ (базальноклітинна карцинома і плоскоклітинний рак шкіри).

*З боку крові та лімфатичної системи:* частота невідома – лейкопенія, нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія, апластична анемія, гемолітична анемія, пригнічення функцій кісткового мозку.

*З боку метаболізму та харчування:* частота невідома – анорексія, гіперглікемія, глюкозурія, гіперурикемія, електролітний дисбаланс (у тому числі гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіпохлоремічний алкалоз, гіпомагніємія), підвищення рівня холестерину і тригліцеридів, подагра.

*Психічні порушення:* частота невідома – неспокій, депресія, порушення сну.

*З боку нервової системи:* частота невідома – втрата апетиту, парестезія, запаморочення.

*З боку органів зору:* частота невідома – ксантопсія, тимчасові порушення зору, гостра міопія, гостра закритокутова глаукома, хороїдальний випіт.

*З боку органів слуху і рівноваги:* частота невідома – вертиго.

*З боку серцево-судинної системи:* частота невідома – ортостатична артеріальна гіпотензія, некротизуючий ангіїт (васкуліт, шкірний васкуліт).

*З боку респіраторного тракту, органів середостіння та грудної клітки:* дуже рідко - гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»); частота невідома – респіраторний дистрес-синдром, включаючи пневмоніт і набряк легенів.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* частота невідома – подразнення слизової оболонки шлунка, діарея, запор, панкреатит.

*Гепатобіліарні порушення:* частота невідома – жовтяниця (внутрішньопечінкова холестатична жовтяниця).

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* частота невідома – реакції фоточутливості, висипання, системний червоний вовчак, шкірні вовчакоподібні реакції, реактивація шкірних проявів системного червоного вовчака, кропив'янка, анафілактичні реакції, токсичний епідермальний некроліз.

*З боку кістково-м'язової і сполучної тканини:* частота невідома – спазми м'язів, м'язова слабкість.

*З боку сечостатевої системи:* частота невідома – порушення функції нирок, інтерстиціальний нефрит.

*Загальні розлади:* гарячка, слабкість.

#### Опис деяких побічних реакцій

Немеланомний рак шкіри (НМРШ): на підставі наявних даних, отриманих в епідеміологічних дослідженнях, описаний взаємозв'язок між сумарною дозою ГХТЗ та НМРШ (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування»).

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.  
Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері. По 3 або по 6 блістерів у картонній упаковці.  
По 14 таблеток у блістері. По 2 або по 6 блістерів у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.

**Дата останнього перегляду.** 13.08.2024