

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## КО-ДИРОТОН® (CO-DIROTON®)

### **Склад:**

*діючі речовини:* лізиноприл, гідрохлоротіазид;

1 таблетка Ко-Диротон® 10 мг/12,5 мг містить лізиноприлу 10 мг (у формі лізиноприлу дигідрату 10,89) і гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

*допоміжні речовини:* маніт (Е 421), індигодин (Е 132), крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, кальцію гідрофосфату дигідрат крохмаль частково прежелатинізований, магнію стеарат;

1 таблетка Ко-Диротон® 20 мг/12,5 мг містить лізиноприлу 20 мг (у формі лізиноприлу дигідрату 21,77) і гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

*допоміжні речовини:* маніт (Е 421), індигодин (Е 132), заліза оксид жовтий (Е 172), крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, кальцію гідрофосфату дигідрат крохмаль частково прежелатинізований, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і діуретики  
Код АТС С09В А03.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією легкого або середнього ступеня тяжкості що має стабільний перебіг на тлі терапії окремими препаратами у тих же дозуваннях.

#### ***Протипоказання.***

- Гіперчутливість до лізиноприлу та до інших інгібіторів АПФ до гідрохлоротіазиду похідних сульфонамідів або до інших компонентів препарату
- Ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Гемодинамічно значущий стеноз аортального або мітрального клапана, або гіпертрофічна кардіоміопатія
- Тяжка ниркова недостатність або термінальна стадія захворювання.
- Тяжке захворювання печінки.
- вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Загострення подагри.
- Анурія.
- Гіперурикемія.
- Гіперальдостеронізм.
- Стеноз ниркової артерії (білатеральний або односторонній).
- Кардіогенний шок.
- Стан із нестабільною гемодинамікою після гострого інфаркту міокарда.
- Застосування пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі з використанням високопроточних мембран (наприклад, AN 69).
- Рівень креатиніну в сироватці крові > 220 мкмоль/л.

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

#### **Артеріальна гіпертензія**

#### **Дорослі.**

Застосування комбінованого препарату з фіксованою дозою не підходить для початку терапії. Комбінований препарат з фіксованою дозою може замінити комбінацію 10 мг або 20 мг лізиноприлу та 12,5 мг гідрохлоротіазиду у пацієнтів, чий стан було стабілізовано на тлі терапії окремими активними речовинами у тих же дозуваннях, призначуваних у вигляді окремих препаратів. Звичайна доза – 1 таблетка 1 раз на добу. Як і будь-які інші медичні препарати, які приймають 1 раз на добу, Ко-Диротон слід приймати приблизно в один і той же час кожен день.

Якщо не вдається досягти бажаного терапевтичного ефекту протягом 2-4 тижнів лікування, дозу можна збільшити до 2 таблеток 1 раз на добу.

#### Попередня терапія діуретиками.

Після прийому першої дози препарату Ко-Диротон може розвинути симптоматична гіпотензія; розвиток даного стану більш імовірний у пацієнтів з виснаженням запасу рідини і/або солі у результаті попередньої терапії діуретиками. Терапію діуретиками слід припинити за 2-3 дні до початку терапії препаратом Ко-Диротон. Якщо це неможливо, слід починати лікування окремими компонентами у низькій дозі (лізиноприл у дозі 5 мг).

#### Пацієнти з нирковою недостатністю.

Препарат Ко-Диротон не можна застосовувати у якості початкової терапії пацієнтам з нирковою недостатністю.

Пацієнтам зі слабкою або помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну  $> 30$  і  $< 80$  мл/хв) препарат Ко-Диротон можна застосовувати тільки після титрування дози окремих компонентів.

У даному випадку рекомендована доза лізиноприлу, що призначається у вигляді окремого препарату, становить 5-10 мг.

#### Пацієнти літнього віку.

Відомо, що ефективність і переносимість лізиноприлу та гідрохлоротіазиду при їх одночасному призначенні були однакові як у пацієнтів літнього віку, так і у молодших пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

У діапазоні дозувань від 20 мг до 80 мг ефективність лізиноприлу була однаковою у літніх (65 років і старше) і більш молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією. У пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензією монотерапія лізиноприлом була так само ефективна у відношенні зниження діастолічного артеріального тиску, як і монотерапія гідрохлоротіазидом або атенололом. Якщо у пацієнта літнього віку спостерігається зниження функції нирок, слід скорегувати початкову дозу лізиноприлу (див. Пацієнти з нирковою недостатністю).

#### ***Побічні реакції.***

На тлі прийому окремих компонентів повідомлялося про побічні реакції, які потенційно можуть розвиватися і на тлі прийому препарату Ко-Диротон.

#### Побічні ефекти, зумовлені лізиноприлом та іншими інгібіторами АПФ.

- З боку крові та лімфатичної системи: лімфаденопатія, анемія, агранулоцитоз, пригнічення діяльності кісткового мозку, гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, нейтропенія, аутоімунні захворювання.
- З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття, тахікардія, артеріальна гіпотензія (включаючи ортостатичну гіпотензію), порушення мозкового кровообігу, феномен Рейно, порушення рівноваги, інфаркт міокарда або інсульт, можливо, внаслідок вираженої артеріальної гіпотензії у пацієнтів групи високого ризику.
- Психічні порушення: зміни настрою, порушення сну, сплутаність свідомості, дезорієнтація.
- З боку нервової системи: запаморочення, порушення рівноваги, парестезії, головний біль, порушення смаку, порушення нюху.
- З боку органів слуху і рівноваги: вертиго.
- З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння: кашель\*, бронхоспазм, задишка, риніт, синусит, алергічний альвеоліт, еозинофільна пневмонія, інфекції верхніх дихальних шляхів
- З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, блювання, нудота, сухість у роті, глосит, панкреатит, ангіоневротичний набряк кишечника, абдомінальний біль, порушення травлення, зменшення апетиту, запор.
- З боку гепатобіліарної системи: гепатит, гепатоцелюлярна або холестатична жовтяниця, печінкова недостатність\*\*.

- З боку шкіри і підшкірної клітковини: висип, гіперчутливість, ангіоневротичний набряк\*\*\*, симптомокомплекс\*\*\*\*, алопеція, кропив'янка, свербіж, псоріаз, підсилене потовиділення, відчуття жару, гіперемія шкіри, тяжкі шкірні порушення (пемфігус, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, псевдолімфома шкіри)
- Порушення метаболізму та харчування: гіпоглікемія.
- З боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини: м'язові спазми, м'язова слабкість.
- З боку ендокринної системи: неадекватна секреція антидіуретичного гормону.
- З боку нирок і сечовивідних шляхів: олігурія/анурія, дисфункція нирок, гостра ниркова недостатність, протеїнурія
- Ускладнення загального характеру: підвищена втомлюваність, астенія, дискомфорт у грудях.
- З боку репродуктивної системи та молочних залоз: імпотенція, гінекомастія.
- Лабораторні показники\*\*\*\*\*: підвищення активності печінкових ферментів, підвищення концентрації креатиніну сироватки крові, підвищення сечовини крові, зниження вмісту гемоглобіну, зниження гематокриту, підвищення білірубину сироватки.

\*Кашель, спричинений терапією інгібіторами АПФ характеризується як постійний, непродуктивний, зникає при відміні препарату. Це слід брати до уваги при проведенні диференціальної діагностики кашлю.

\*\*Мали місце дуже рідко повідомлення про пацієнтів, у яких небажаний розвиток гепатиту призводив до печінкової недостатності. Пацієнти, у яких на тлі терапії розвинулися жовтяниця або значне збільшення активності печінкових ферментів, повинні припинити прийом препарату Ко-Диротон і пройти належне медичне обстеження.

\*\*\*Повідомлялося про поодинокі випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок губ, язика, голосової щілини та/або гортані (див. розділ «Особливості застосування»).

\*\*\*\*Повідомлялося про розвиток симптомокомплексу, який може включати один або більше з таких симптомів: лихоманка, васкуліт, міалгія, артралгія/артрит, позитивні антинуклеарні антитіла (АНА), підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілія, лейкоцитоз, висип, фотосенсибілізація або інші дерматологічні прояви.

\*\*\*\*\*Спостерігалося незначне підвищення концентрації креатиніну та сечовини сироватки крові. Ці явища зазвичай оборотні при припиненні прийому препарату. Повідомлялося про незначне зниження значень гемоглобіну і гематокриту. Повідомлялося про пригнічення кісткового мозку, що проявляється анемією та/або тромбоцитопенією. Спостерігалися гіпер- або гіпокаліємія та гіпонатріємія. Повідомлялося про поодинокі випадки підвищення активності печінкових ферментів і/або вмісту білірубину сироватки, але зв'язок з прийомом препарату, що містить лізиноприл та гідрохлоротіазид не був встановлений. Повідомлялося про окремі випадки розвитку синкопе і болю в грудях, але зв'язок з прийомом препарату, що містить лізиноприл та гідрохлоротіазид, встановити не вдалося.

Є повідомлення про розвиток нейропатії на тлі прийому інгібіторів АПФ.

#### Побічні ефекти, зумовлені гідрохлоротіазидом.

- Інфекції та інвазії: сіалоденіт.
- З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичну реакцію, шок.
- З боку крові та лімфатичної системи: лейкопенія, нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія, апластична анемія, гемолітична анемія, пригнічення функцій кісткового мозку.
- Порушення метаболізму та харчування: анорексія; гіперглікемія; глюкозурія; гіперурикемія, може провокувати подагричні напади у пацієнтів з асимптомним перебігом захворювання; порушення балансу електролітів, включаючи гіпонатріємію та гіпокаліємію, гіпомагніємію; гіперкальціємія, підвищення рівнів ліпідів крові; подагра; зниження глюкозотолерантності, що може зумовити маніфестацію латентного цукрового діабету; гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому.
- Психічні порушення: неспокій, депресія, зміни настрою, порушення сну, сплутаність свідомості, дезорієнтація, сонливість, нервозність.
- З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, судороги, парестезія.
- З боку органів зору: ксантопсія, тимчасові порушення зору.
- З боку органів слуху і рівноваги: вертиго.
- З боку серцево-судинної системи: аритмія, ортостатична артеріальна гіпотензія.

- З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння: респіраторний дистрес-синдром, включаючи пневмоніт і набряк легенів.
- З боку шлунково-кишкового тракту: подразнення слизової оболонки шлунка, запор, нудота, блювання.
- З боку гепатобіліарної системи: жовтяниця (жовтяниця, зумовлена внутрішньо печінковим холестазом), панкреатит, холецистит.
- З боку шкіри і підшкірної клітковини: васкуліт, некротизуючий ангіїт, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, реакції фоточутливості висип, екзема, шкірні вовчакоподібні реакції, реактивація шкірних проявів системного червоного вовчака, кропив'янка, пурпура.
- З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: м'язові спазми та біль
- З боку нирок і сечовивідних шляхів: ниркова недостатність, дисфункція нирок та інтерстиціальний нефрит.
- З боку статевих органів: статеві розлади.
- Ускладнення загального характеру: виснаження.

### ***Передозування.***

Ніякої особливої інформації про лікування передозування лізиноприлом/гідрохлоротіазидом немає.

#### Лізиноприл.

*Симптоми.* Найвірогіднішими симптомами передозування будуть артеріальна гіпотензія, порушення електролітного балансу, ниркова недостатність, циркуляторний шок, гіпервентиляція, тахікардія, прискорене серцебиття, брадикардія, запаморочення, неспокій і кашель.

#### Гідрохлоротіазид

Найчастіше спостерігаються ознаки і симптоми, спричинені елімінацією електролітів (гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія) і дегідратацією внаслідок надмірного вживання діуретиків: нудота; парез; ниркова недостатність; пригнічення свідомості, включаючи кому.

*Симптоми.* Тахікардія, шок, слабкість, сплутаність свідомості, запаморочення, спазми м'язів, парестезія, виснаження, розлади свідомості, нудота, блювання, спрага, поліурія, олігурія, анурія, гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремія, алкалоз, підвищений рівень азоту сечовини в крові (в основному ниркова недостатність). При одночасному призначенні серцевих глікозидів гіпокаліємія може посилити серцеву аритмію.

*Лікування.* Лікування симптоматичне і підтримуюче. Терапія препаратом Ко-Диротон повинна бути припинена і за пацієнтом повинен бути встановлений ретельний нагляд. Терапевтичні заходи залежать від характеру і тяжкості симптомів. Слід вжити заходів для запобігання всмоктування і використовувати методи прискорення елімінації.

У випадку розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії пацієнта слід помістити у положення лежачи на спині з піднятими нижніми кінцівками і швидко розпочати внутрішньовенну інфузію фізіологічного розчину. Можна розглянути можливість лікування ангіотензином II (якщо це доступно). Як і всі інгібітори АПФ, лізиноприл може бути видалений із загального кровотоку шляхом гемодіалізу (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Слід уникати застосування поліакрилнітрилової діалізної мембрани з високою гідравлічною проникністю. Слід контролювати електроліти та креатинін сироватки. Для лікування резистентної брадикардії показана установка кардіостимулятора. Слід проводити частий моніторинг основних показників життєдіяльності, електролітів сироватки і креатиніну сироватки.

Якщо у результаті даних заходів не було досягнуто бажаного результату, необхідне внутрішньовенне введення катехоламіну. Брадикардія також може бути зменшена шляхом прийому атропіну.

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

#### *Вагітність.*

Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і, якщо необхідно, – замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Найвні дані щодо ризику тератогенного ефекту при впливі інгібіторів АПФ у триместрі вагітності не були остаточними; проте не можна виключити невелике збільшення даного ризику. 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 має бути негайно припинене і, якщо це можливо, повинна бути почата альтернативна терапія (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування інгібіторів АПФ II і III триместрах вагітності, як відомо, спричиняє фетотоксичні ефекти у людини (зниження функції нирок, олігогідроамніон, уповільнення осифікації кісток черепа) неонатальну токсичність (ниркова недостатність, гіпотензія, гіперкаліємія). Якщо у III триместрі вагітності застосовувались інгібітори АПФ, рекомендується ультразвуковий моніторинг кісток черепа і функції нирок. Новонароджені, матері яких приймали інгібітори АПФ, повинні перебувати під ретельним наглядом у зв'язку з можливим розвитком артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Застосування діуретиків здоровим вагітним жінкам не рекомендується, оскільки мати і плід наражаються на непотрібну небезпеку, включаючи можливий розвиток жовтяниці плода та новонародженого, тромбоцитопенії та інших побічних реакцій, аналогічних, що спостерігаються у дорослих пацієнтів. Гідрохлоротіазид не можна застосовувати для лікування набряків, артеріальної гіпертензії чи прееклампсії у вагітних, оскільки замість сприятливого впливу на перебіг захворювання він підвищує ризик зменшення об'єму плазми та погіршує матково-плацентарне кровопостачання.

Лізиноприл, що проникає через плаценту, видалюється з кровотоку новонароджених шляхом перитонеального діалізу, що давало певну клінічну користь. Теоретично він може бути видалений з організму за допомогою обмінного переливання крові. Досвіду видалення з кровотоку новонароджених гідрохлоротіазиду, який також проникає через плаценту, немає.

*Період годування груддю.*

Застосування препарату Ко-Диротон протипоказано у період годування груддю. (див. розділ «Протипоказання»).

Лізиноприл проникає у грудне молоко шурів. Невідомо, чи проникає лізиноприл в грудне молоко людини, а також чи проникає гідохлоротіазид у людське молоко у кількості, яка, імовірно, навіть у терапевтичних дозах може впливати на дитину.

Оскільки існує можливість розвитку серйозних реакцій у новонароджених, які знаходяться на грудному годуванні, слід прийняти рішення про припинення грудного годування або припинення прийому препарату Ко-Диротон, беручи до уваги необхідність лікарського препарату для матері.

***Діти.***

Препарат Ко-Диротон не призначений для застосування дітям.

Безпека та ефективність застосування дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені.

***Особливості застосування.***

Артеріальна гіпотензія і порушення водно-електролітного балансу

Як і на тлі будь-якої іншої антигіпертензивної терапії, у деяких пацієнтів може розвинутися артеріальна гіпотензія.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією гіпотензивний стан більш імовірно розвивається, якщо має місце недолік рідини, наприклад на тлі терапії діуретиками, дієти з обмеженням солі, діалізу, діареї або блювання, або якщо у пацієнта є тяжка ренін-залежна гіпертензія (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»). Симптоматична гіпотензія також спостерігається у пацієнтів із серцевою недостатністю з або без ниркової недостатності.

Цей стан більш імовірно розвивається у пацієнтів з тяжкими ступенями серцевої недостатності як наслідок застосування високих доз петльових діуретиків, гіпонатріємії або функціональної ниркової недостатності.

Пацієнти, які мають ризик розвитку симптоматичної гіпотензії, на початку терапії та у період корекції дози повинні перебувати під ретельним наглядом.

У таких пацієнтів через певні інтервали часу слід проводити визначення електролітів сироватки крові.

Особливу увагу слід приділяти терапії пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, оскільки надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

При розвитку артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти на спину і, якщо необхідно, почати внутрішньовенну інфузію фізіологічного розчину. Транзиторна гіпотензивна відповідь не є протипоказанням до продовження терапії. Після відновлення ефективного об'єму крові та артеріального тиску можливе відновлення терапії зниженою дозою або застосування одного з компонентів препарату окремо.

Пацієнти повинні перебувати під відповідним медичним наглядом, щоб вчасно виявити клінічні ознаки порушення водно-сольового балансу (наприклад, гіповолемію, гіпонатріємію, гіпохлоремічний алкалоз, гіпомагніємію чи гіпокаліємію), що можуть розвиватися у випадку одночасної діареї чи блювання. У теплу пору року у пацієнтів з набряками може виникати гіпонатріємія за рахунок розрідження крові. По можливості слід усунути гіповолемію та/або зменшення обсягу міжклітинної рідини до початку лікування лізиноприлом і ретельно проконтролювати вплив початкової дози на артеріальний тиск. У разі розвитку гострого інфаркту міокарда заборонено застосовувати лізиноприл, якщо лікування судинорозширювальними препаратами може погіршити гемодинамічний статус пацієнта (наприклад, якщо систолічний артеріальний тиск становить 100 мм рт. ст. або нижче) або у разі кардіогенного шоку.

#### Стеноз аортального та мітрального клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія.

Як і при терапії іншими інгібіторами АПФ, лізиноприл слід з обережністю застосовувати пацієнтам з обструкцією вихідного тракту лівого шлуночка. Якщо обструкція є гемодинамічно значущою, то прийом препарату Ко-Диротон протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»).

#### Порушення функції нирок.

Тіазиди не підходять для застосування пацієнтам з нирковою недостатністю, вони неефективні при кліренсі креатиніну 30 мл/хв або нижче (тобто тяжка ниркова недостатність).

Препарат Ко-Диротон не можна призначати пацієнтам з легкою або помірно вираженою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну від > 30 мл/хв до < 80 мл/хв), поки шляхом титрування окремих компонентів не буде встановлено, що пацієнту необхідні саме такі дози, як у комбінованій таблетці.

При порушенні функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) початкову дозу лізиноприлу слід підбирати залежно від показників кліренсу креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування та дози») та від клінічної реакції на лікування. Для таких пацієнтів рекомендований постійний моніторинг концентрації калію та креатиніну в крові. У пацієнтів із серцевою недостатністю/артеріальна гіпотензія, що виникає після початку терапії інгібіторами АПФ, може спричинити порушення функції нирок. Повідомлялося про гостру ниркову недостатність, яка в таких випадках, як правило, оборотна.

У деяких пацієнтів з однією або двома стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки, які отримували терапію інгібіторами АПФ, спостерігалось збільшення концентрації сечовини крові і креатиніну сироватки, зазвичай оборотне після припинення терапії. Імовірність розвитку даного стану вища у пацієнтів з нирковою недостатністю. Якщо також має місце реноваскулярна гіпертензія, існує підвищений ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності. У таких пацієнтів лікування слід починати з низьких доз під ретельним медичним контролем, потрібне обережне титрування дози. Оскільки лікування діуретиками може сприяти розвитку вищеописаних ситуацій, протягом перших кількох тижнів терапії препаратом

Ко-Диротон слід контролювати функцію нирок.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які не мають в анамнезі захворювань нирок, при одночасному застосуванні лізиноприлу і діуретика розвивалося, як правило, слабке транзиторне збільшення концентрації сечовини крові та креатиніну сироватки крові. Якщо таке відбувається на тлі терапії препаратом Ко-Диротон, слід припинити прийом комбінованого препарату. Поновлення терапії можливе у зниженому дозуванні або один із компонентів препарату можна використовувати окремо.

#### Стан після пересадки нирки.

Оскільки даних про застосування лізиноприлу у пацієнтів після пересадки нирки немає, застосування препарату Ко-Диротон даній групі пацієнтів не рекомендується.

#### Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі.

Застосування препарату Ко-Диротон не показано пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі з приводу ниркової недостатності.

#### Анафілактичні реакції у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі

Повідомлялося про високий ризик розвитку анафілактичних реакцій у пацієнтів, яким проводиться гемодіаліз через мембрани з високою гідравлічною проникністю (наприклад, AN 69) з одночасною терапією інгібіторами АПФ. У таких пацієнтів слід розглянути використання іншого типу діалізної мембрани або призначення іншої групи гіпотензивних препаратів.

#### Захворювання печінки, печінкова недостатність.

Дуже рідко прийом інгібіторів АПФ асоціюється з синдромом, що починається з холестатичної жовтяниці і прогресує до фульмінантного некрозу і (іноді) летального наслідку. Механізм цього синдрому неясний.

Пацієнти, у яких на тлі прийому препарату Ко-Диротон розвинулася жовтяниця або спостерігається виражене підвищення печінкових ферментів, повинні припинити прийом препарату Ко-Диротон та перебувати під відповідним медичним наглядом.

Тіазиди, в тому числі гідрохлоротіазид слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушеною функцією печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки препарат може викликати внутрішньопечінковий холестаза, а навіть мінімальні зміни водно-сольового балансу здатні спровокувати розвиток печінкової коми (див. розділ «Протипоказання»).

#### Хірургічні втручання/анестезія.

У пацієнтів під час проведення великого хірургічного втручання або під час анестезії препаратами, що викликають артеріальну гіпотензію, лізиноприл може додатково блокувати утворення ангіотензину II при компенсаторному вивільненні реніну. Якщо розвиток артеріальної гіпотензії вважається наслідком цього механізму, її можна усунути шляхом введення великої кількості рідини.

#### Метаболічні та ендокринні ефекти.

Відомо, що одночасне призначення інгібіторів АПФ та протидіабетичних препаратів (інсулін, пероральні гіпоглікемічні препарати) може викликати підвищення концентрації глюкози крові, що знижує ризик розвитку гіпоглікемії. Цей феномен з більшою імовірністю розвивається протягом перших тижнів комбінованої терапії та у пацієнтів з нирковою недостатністю (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Терапія тіазидами може знижувати толерантність до глюкози. Може знадобитися корекція дози протидіабетичних препаратів, включаючи інсулін. Тіазиди можуть зменшувати виділення кальцію з сечею і можуть спричинити стрибкоподібне і незначне підвищення вмісту кальцію в сироватці. Виражена гіперкаліємія може бути ознакою прихованого гіперпаратиреозу. Слід припинити прийом тіазидних діуретиків до проведення тестів за оцінкою функції паратиреоїдних залоз. Збільшення концентрації холестерину і тригліцеридів може бути пов'язано з терапією тіазидними діуретиками.

Терапія тіазидами може прискорити появу гіперурикемії і/або подагри у деяких пацієнтів. Однак лізиноприл може підвищувати рівень сечової кислоти в сечі і тим самим послаблювати гіперурикемічний ефект гідрохлоротіазиду.

#### Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк.

Повідомлялося про поодинокі випадки розвитку ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосових зв'язок та/або гортані у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ, включаючи лізиноприл. Дані явища можуть розвинути на будь-якому етапі лікування. У цьому випадку слід негайно відмінити лізиноприл і встановити відповідний нагляд, щоб переконатися у повному зникненні симптомів до виписки пацієнта. Навіть у тих випадках, коли має місце тільки набряк язика без розвитку порушення дихання, може знадобитися тривале спостереження за пацієнтом, оскільки терапії антигістамінними і кортикостероїдними препаратами може бути недостатньо.

Дуже рідко повідомлялося про летальні випадки ангіоневротичного набряку внаслідок набряку гортані або набряку язика. У випадках, коли розвивається набряк язика, голосової щілини або гортані, що з великою імовірністю може викликати обструкцію дихальних шляхів, слід негайно починати відповідну невідкладну терапію. Вона може включати призначення адреналіну та/або підтримку прохідності дихальних шляхів пацієнта. Пацієнт повинен перебувати під пильним медичним наглядом до повного і стійкого зникнення симптомів. Ангіоневротичний набряк також може вражати кишечник і проявлятися гострим болем у животі, нудотою, блюванням і діареєю.

Пацієнти, у яких в анамнезі мав місце ангіоневротичний набряк, не пов'язаний з прийомом інгібіторів АПФ, можуть знаходитися у групі підвищеного ризику розвитку ангіоневротичного набряку на тлі терапії інгібіторами АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

У пацієнтів, які отримують терапію тіазідами, реакція гіперчутливості може розвинути незалежно від наявності або відсутності в анамнезі алергії або бронхіальної астми. Повідомлялося про загострення або активацію системного червоного вовчака на тлі застосування тіазидів.

#### Раса.

Частота розвитку ангіневротичного набряку на тлі застосування інгібіторів АПФ вища у чорношкірих пацієнтів порівняно з пацієнтами інших рас. Як і у випадку з іншими інгібіторами АПФ, лізиноприл може менш ефективно знижувати артеріальний тиск у чорношкірих пацієнтів порівняно з пацієнтами інших рас, що, можливо, є наслідком більшої частоти низькоренівної гіпертензії у цих пацієнтів.

#### Анафілактичні реакції у зв'язку з аферезом ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).

У рідкісних випадках у пацієнтів, які отримують терапію інгібіторами АПФ, розвивалися загрозливі для життя анафілактичні реакції під час аферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) сульфатом декстрану. Цих симптомів можна уникнути шляхом тимчасового припинення терапії інгібіторами АПФ перед кожним аферезом.

#### Десенсибілізація.

У пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ під час десенсибілізуючої терапії (наприклад, отрутою перетинчастокрилих комах), розвивається безперервна анафілактична реакція. У цих же пацієнтів такої реакції вдавалося уникнути, тимчасово відмовившись від інгібіторів АПФ, але вона з'являлася знову при випадковому повторному призначенні препарату.

#### Гіперкаліємія.

У деяких пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ, включаючи лізиноприл, спостерігалось підвищення вмісту калію в сироватці крові. Група ризику по розвитку гіперкаліємії включала пацієнтів, які страждають нирковою недостатністю, цукровим діабетом і тих, хто використовує одночасно калійзберігаючі діуретики, харчові добавки з калієм чи замінники солі, які містять калій, та тих пацієнтів, які приймають інші лікарські засоби, здатні викликати підвищення калію в сироватці (наприклад, гепарин). Якщо одночасний прийом вищезазначених засобів вважається необхідним, рекомендується регулярний контроль калію в сироватці крові.

#### Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія.

Повідомлялося про розвиток нейтропенії, агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії у пацієнтів, які отримували терапію інгібіторами АПФ. У пацієнтів з нормальною функцією нирок без інших ускладнюючих чинників нейтропенія розвивається рідко. Нейтропенія та агранулоцитоз вирішуються при припиненні прийому інгібіторів АПФ.

У пацієнтів з колагенозом судин, які отримують терапію імунодепресантами, лікування алопуринолом або прокаїнамідом, або мають поєднання цих ускладнюючих факторів, особливо на тлі вже існуючого порушення функції нирок, лізиноприл слід застосовувати з надзвичайною обережністю. У деяких з таких пацієнтів розвивалися серйозні інфекції, які в кількох випадках не відповідали на інтенсивну антибактеріальну терапію. При призначенні таким пацієнтам лізиноприлу слід регулярно контролювати кількість лейкоцитів, а пацієнту слід порекомендувати повідомляти про ознаки інфекцій.

#### Кашель.

Повідомлялося про розвиток кашлю у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ. Що характерно, кашель непродуктивний, постійний і припиняється після відміни терапії. Те, що інгібітори АПФ спричиняють кашель, слід враховувати при проведенні диференціального діагнозу кашлю.

#### Препарати літію.

Слід уникати поєднання прийому інгібіторів АПФ та препаратів літію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Вагітність.

Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

#### Реакції фотосенсибілізації.



Під час лікування тiazидними діуретиками повідомлялося про випадки реакцій фотосенсибілізації. Якщо під час лікування виникають реакції фотосенсибілізації, то рекомендовано відмінити препарат. Якщо лікар вважає, що потрібно повторно призначити препарат, рекомендовано захистити ділянки тіла, які піддаються впливу сонячних променів чи штучного УФ-опромінення.

#### Лабораторні показники.

Препарат може впливати на результати наступних лабораторних аналізів: гідрохлоротіазид може знижувати рівень зв'язаного з білками йоду у плазмі крові (лікування гідрохлоротіазидом слід припинити перед проведенням лабораторного обстеження з метою оцінки функції паращитовидних залоз) та підвищувати концентрацію вільного білірубину в сироватці крові.

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

Унаслідок розвитку побічних реакцій, особливо на початку терапії препарат Ко-Диротон може слабо або помірно впливати на швидкість реакції (див. розділ «Побічні реакції»), тому слід утриматися від керування автотранспортом та/або роботи з іншими механізмами. Ризик цього збільшується якщо прийом препарату Ко-Диротон поєднується з прийомом алкоголю.

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

Діуретики. Якщо на піку терапії лізиноприлом додати діуретик, буде отриманий додатковий антигіпертензивний ефект.

Після першої дози препарату Ко-Диротон може розвинути симптоматична гіпотензія; розвиток даного стану більш імовірний у пацієнтів з виснаженням рідини і/або солі у результаті попередньої терапії діуретиками. Терапія діуретиками повинна бути припинена до початку терапії препаратом Ко-Диротон (див. розділ «Особливості застосування»).

Харчові добавки, що містять калій, калійзберігаючі діуретики або замітники солі, що містять калій Виведення калію на тлі прийому тiazидних діуретиків зазвичай послаблюється калійзберігаючим ефектом лізиноприлу. Використання харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих речовин або заміників солі, що містять калій, особливо у пацієнтів з порушеною функцією нирок, може призвести до значного збільшення вмісту калію в сироватці крові. Якщо одночасне застосування препарату Ко-Диротон і будь-якої з цих речовин є необхідним, вони повинні використовуватися з обережністю на тлі частого контролю вмісту калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Трициклічні антидепресанти/антипсихотичні препарати/анестетики. Одночасне застосування деяких анестетиків, трициклічних антидепресантів або антипсихотичних препаратів та інгібіторів АПФ може призвести до додаткового зниження артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

Наркотичні препарати/антипсихотичні препарати. На тлі прийому інгібіторів АПФ може розвинути ортостатична гіпотензія.

Барбітурати або наркотики. Може статися посилення ортостатичної гіпотензії.

Нестероїдні протизапальні препарати/протиревматичні препарати (НПЗП). Тривале призначення НПЗП (селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилова кислота > 3 г/добу і неселективні НПЗП) може зменшувати гіпотензивну дію як інгібітора АПФ, так і тiazиду. Одночасне застосування НПЗП та інгібіторів АПФ може погіршувати функцію нирок. Цей ефект зазвичай минучий. У рідкісних випадках може розвинути гостра ниркова недостатність, у першу чергу у пацієнтів з порушеною функцією нирок, як це буває у людей літнього віку, і у пацієнтів у стані дегідратації.

У деяких пацієнтів призначення нестероїдних протизапальних засобів може знизити діуретичний, натрійуретичний та антигіпертензивний ефект діуретиків.

Повідомляється про підвищення рівня калію в сироватці, спричинене НПЗП та інгібіторами АПФ, що може викликати порушення функції нирок.

Симпатоміметики. Симпатоміметики можуть зменшувати гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

Інші антигіпертензивні препарати. Антигіпертензивний ефект препарату Ко-Диротон може бути посилений при одночасному призначенні інших препаратів, що, імовірно, може спричинити ортостатичну гіпотензію. Одночасне застосування гліцерил тринітрату та інших нітратів або інших вазодилаторів може додатково знижувати артеріальний тиск.

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики, бета-блокатори, нітрати. Препарат Ко-Диротон можна застосовувати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітиками, бета-блокаторами і/або нітратами.

Протидіабетичні препарати. Відомо, що одночасне застосування інгібіторів АПФ і протидіабетичних лікарських препаратів (інсулін, пероральні гіпоглікемічні препарати) може призвести до посилення цукрознижувальної дії з ризиком розвитку гіпоглікемії. Можливість розвитку цього феномена більш імовірна протягом перших двох тижнів комбінованої терапії та у пацієнтів з порушеною функцією нирок. Можливе зниження глюкозотолерантності, тому може виникнути потреба у зміні дозування протидіабетичного лікарського засобу.

Антиподагричні засоби (пробенецид, сульфінпіразон та алопурилол) Одночасне застосування інгібіторів АПФ та алопуринолу підвищує ризик ушкодження нирок і може призвести до збільшення ризику лейкопенії.

Може виникнути потреба у корекції дози урикозуричних засобів, оскільки гідрохлоротіазид може збільшувати рівень сечової кислоти в сироватці крові. Можливо, виникне необхідність у збільшенні дози пробенециду чи сульфінпіразону. При одночасному застосуванні тіазидів можливе підвищення частоти реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Циклоспорин. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та циклоспорину збільшує ризик ушкодження нирок і гіперкаліємії.

Ловастатин. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та ловастатину збільшує ризик гіперкаліємії.

Цитостатики, імуносупресанти, прокаїнамід Одночасне застосування з інгібіторами АПФ може призвести до збільшення ризику лейкопенії.

Золото. Нітритодіні реакції (симптоми вазодилатації, включаючи гіперемію, нудоту, запаморочення та артеріальну гіпотензію, які можуть проявлятися у тяжкій формі) внаслідок ін'єкцій золота (наприклад натрій ауротіомалат) спостерігаються частіше у пацієнтів, які одночасно приймають лізіноприл.

Амфотерицин В (парентерально), карбенексолон, кортикостероїди, кортикотропін (АКТГ) або стимулюючі прони. Гідрохлоротіазид може посилювати порушення водно-електролітного балансу, особливо гіпокаліємію.

Серцеві глікозиди. Існує підвищений ризик передозування серцевими глікозидами у зв'язку з гіпокаліємією, спричиненою тіазидами.

Холестирамін і коlestипол. Можуть знижувати або погіршувати абсорбцію гідрохлоротіазиду, тому препарат Ко-Диротон слід приймати принаймі за 1 годину або через 4-6 годин після прийому цих лікарських препаратів.

Недеполяризуючі м'язові релаксанти (наприклад, тубокурарин) Гідрохлоротіазид може посилювати дію даних лікарських препаратів.

Лікарські препарати, що викликають шлуночкову тахікардію типу «пірует» Внаслідок ризику розвитку гіперкаліємії одночасне застосування гідрохлоротіазиду і лікарських препаратів та ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові які можуть спричинити шлуночкову тахікардію типу «пірует», слід проводити з обережністю.

Рекомендується періодичний моніторинг рівня калію в сироватці крові та ЕКГ-обстеження, якщо гідрохлоротіазид приймати одночасно з препаратами, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові та наступних препаратів, які спричиняють поліморфну тахікардію піруетного типу (шлуночкову тахікардію), у тому числі деякі антиаритмічні засоби:

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

Соталол. Викликана тіазидами гіпокаліємія може підвищувати ризик розвитку спричиненої соталолом аритмії.

Препарати літію. Препарати літію зазвичай не слід призначати одночасно з діуретиками або інгібіторами АПФ. Діуретичні препарати та інгібітори АПФ зменшують нирковий кліренс літію і підвищують ризик інтоксикації літієм. Якщо все-таки є необхідність призначення даної комбінації препаратів, рівень літію слід ретельно відстежувати (див. розділ «Особливості застосування»).

Триметоприм. Одночасне застосування інгібіторів АПФ і тiazидів з триметопримом збільшує ризик гіперкаліємії.

Кортикостероїди, АКГГ. Посилена втрата електролітів, особливо гіпокаліємія.

Пресорні аміни (наприклад, епінефрин (адреналін)). Можливе зниження відповіді на вплив пресорних амінів, але не настільки, щоб припинити їх застосування.

Алкоголь. Алкоголь може посилювати гіпотензивний ефект будь-яких антигіпертензивних препаратів.

Антациди. Знижують біодоступність інгібіторів АПФ.

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

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

Цитотоксичні засоби (наприклад, циклофосфамід, метотрексат). Тiazиди можуть зменшувати виведення нирками цитотоксичних лікарських препаратів і потенціювати їх мієлосупресорний ефект.

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

Вплив на результати лабораторних аналізів. Через вплив на обмін кальцію тiazиди можуть впливати на результати оцінки функції паращитовидних залоз.

Карбамазепін. З огляду на ризик симптомної гіпонатріємії необхідно здійснювати клінічний та біологічний моніторинг.

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

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

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

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

Ко-Диротон є комбінованим препаратом з фіксованою дозою лізиноприлу, інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і гідрохлоротіазиду, тiazидного діуретика. Обидва компоненти виявляють взаємодоповнюючий та адитивний антигіпертензивний ефект.

Лізиноприл є інгібітором пептидил-дипептидази. Він пригнічує АПФ, який каталізує перетворення ангіотензину I у вазоконстрикторний пептид – ангіотензин II. Ангіотензин II також стимулює секрецію альдостерону у корі надниркових залоз. Пригнічення АПФ спричиняє зменшення концентрації ангіотензину II, що призводить до зниження вазопресорної активності і зменшення секреції альдостерону. Подальше зниження може призвести до підвищення вмісту калію в сироватці крові.

Незважаючи на те, що механізмом, за допомогою якого лізиноприл знижує артеріальний тиск, вважається первинна супресія ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, лізиноприл знижує артеріальний тиск навіть у пацієнтів з низькореніною гіпертензією. АПФ ідентичний кініназі II, ферменту, який руйнує брадикінін. Ще належить з'ясувати, чи відіграють підвищені рівні брадикініну, потужного вазодилататорного пептиду, якусь роль у терапевтичній дії лізиноприлу.

Гідрохлоротіазид є діуретиком та антигіпертензивною речовиною. Він впливає на механізм реабсорбції електролітів у дистальному тубулярному відділі нирок і збільшує екскрецію натрію та хлориду приблизно однаково. Натрійурез може супроводжуватися деякою втратою калію та бікарбонатів. Механізм антигіпертензивної дії тiazидів невідомий. Тiazиди зазвичай не впливають на нормальний артеріальний тиск.

### *Фармакокінетика.*

Одночасний прийом лізиноприлу і гідрохлоротіазиду виявляє слабкий або не виявляє ніякого впливу на біодоступність обох компонентів. Не було жодних клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій між двома компонентами при їх прийомі в одній таблетці.

## Лізиноприл.

**Абсорбція.** Після перорального прийому лізиноприлу пік концентрації у плазмі досягається протягом приблизно 7 годин. На підставі даних про виведення з сечею середня величина абсорбції лізиноприлу у діапазоні вивчених доз (5-80 мг) становить приблизно 25 % з міжіндивідуальною варіацією в 6-60 %. Абсолютна біодоступність знижується приблизно на 16 % у пацієнтів із серцевою недостатністю. Абсорбція лізиноприлу не залежить від прийому їжі.

**Розподіл.** Імовірно, лізиноприл не зв'язується з білками сироватки, окрім циркулюючого ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).

Відомо, що лізиноприл погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

**Елімінація** Лізиноприл не піддається метаболізму і виводиться нирками повністю у незміненому вигляді. При багаторазовому введенні лізиноприл має ефективний напівперіод акумуляції 12,6 години. Кліренс лізиноприлу у здорових добровольців становить приблизно 50 мл/хв. Зменшення концентрації у сироватці крові свідчить про пролонговану термінальну фазу, яка не є наслідком кумуляції препарату. Ця термінальна фаза, можливо, свідчить про насичення зв'язування з АПФ і не пропорційна до дози.

**Серцева недостатність.** Пацієнти з серцевою недостатністю схильні до більшого впливу лізиноприлу порівняно зі здоровими добровольцями (збільшення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) у середньому на 125 %), але на підставі даних про виведення лізиноприлу з сечею з'ясувалося, що має місце зниження приблизно на 16 % абсорбція порівняно зі здоровими добровольцями.

**Пацієнти літнього віку** Пацієнти літнього віку мають більш високі значення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) у плазмі (збільшені приблизно на 60 %) порівняно з молодшими добровольцями.

**Ниркова недостатність** Порухення функції нирок знижує елімінацію лізиноприлу, який виводиться нирками, але це зниження стає клінічно значущим тільки в тому випадку, якщо швидкість гломерулярної фільтрації нижча за 30 мл/хв. При легкій та середнього ступеня тяжкості ниркової недостатності (кліренс креатиніну  $\geq 30$  -  $< 80$  мл/хв) середня AUC була збільшена тільки на 13 %, у той час як при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну  $\geq 5$  -  $< 30$  мл/хв) середня AUC була збільшена в 4,5 рази.

Лізиноприл можна вивести з організму шляхом діалізу. Протягом 4 годин гемодіалізу концентрації лізиноприлу у плазмі зменшилися в середньому на 60 %, кліренс на діалізі був між 40 і 55 мл/хв.

**Порушення функції печінки** Порушення функції печінки у пацієнтів з цирозом призводило до зменшення абсорбції лізиноприлу (близько 30 % при визначенні за виведенням із сечею), але посиленню його ефекту (приблизно 50 %) порівняно зі здоровими добровольцями внаслідок зменшення кліренсу.

## Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. У людини близько 70 % перорально прийнятої терапевтичної дози всмоктується в основному у дванадцятипалій кишці і верхніх відділах тонкої кишки. Прийом їжі не впливає на всмоктування, і пікова концентрація досягається протягом 2-4 годин після прийому. Повідомляється, що об'єм розподілу становить від 0,8 до 3 л/кг. Гідрохлоротіазид не метаболізується, але швидко виводиться нирками. Принаймні

61 % дози виводиться у незміненому вигляді протягом 24 годин. Період напіввиведення становить від 8 до 12 годин, і 95 % абсорбованого гідрохлоротіазиду виводиться нирками. Після перорального прийому гідрохлоротіазиду діурез починається через 2 години, пік настає приблизно через 4 години і триває 6-12 годин. Гідрохлоротіазид проникає через плаценту, але не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

## **Фармацевтичні характеристики.**

### **Основні фізико-хімічні властивості:**

Ко-Диротон® 10 мг/12,5 мг: таблетки круглі, пласкі з обох боків, зі знятою фаскою, світло-блакитного кольору. З одного боку гравіювання «С 43».

Ко-Диротон® 20 мг/12,5 мг: таблетки круглі, пласкі з обох боків, зі знятою фаскою, світло-зеленого кольору. З одного боку гравіювання «С 44».

**Термін придатності.** 3 роки.

### **Умови зберігання.**

Для лікарського засобу потрібні спеціальні умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері. По 1 (10x1) або по 3 (10x3) блістери у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Заявник.**

ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина/  
Gedeon RichterPlc, Hungary

**Місцезнаходження.**

Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина/  
Н-1103, Budapest Gyomroi ut. 19-21, Hungary

**Виробник.**

ТОВ «Гедеон Ріхтер Польща»/  
«Gedeon RichterPoland» Co Ltd.

**Місцезнаходження.**

05825, м. Гродзиськ Мазовецький, вул. кн. Ю. Понятовського, 5, Польща/  
5 J. PoniatowskiStreet, 05-825, GrodziskMazowieckj Poland