

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гипотиазид, 25 мг, таблетки.

Гипотиазид, 100 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: гидрохлоротиазид.

Гипотиазид, 25 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 25 мг гидрохлоротиазида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 63 мг (см. разделы 4.4).

Гипотиазид, 100 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 100 мг гидрохлоротиазида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 39 мг (см. разделы 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Гипотиазид, 25 мг, таблетки.

Белые или почти белые круглые плоские таблетки с гравировкой «Н» на одной стороне и риской на другой.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Гипотиазид, 100 мг, таблетки.

Белые или почти белые круглые плоские таблетки с гравировкой «Н» на одной стороне и риской на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Гипотиазид показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 3 до 18 лет:

- для лечения артериальной гипертензии (применяется как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами);

- для лечения отеочного синдрома различного генеза (хроническая сердечная недостаточность, нефротический синдром, предменструальный синдром, острый гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность, портальная гипертензия, лечение кортикостероидами);
- для уменьшения симптоматической полиурии при нефрогенном несахарном диабете;
- для профилактики образования кальций-фосфатных конкрементов в мочеполовом тракте при гиперкальциурии.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Дозировка гидрохлоротиазида должна быть подобрана индивидуально. Рекомендуется прием препарата в минимально эффективной дозе.

Взрослые

Артериальная гипертензия

Начальная доза составляет 25-50 мг 1 раз в сутки, в виде монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами. У некоторых пациентов антигипертензивный эффект достигается при применении гидрохлоротиазида в начальной дозе 12,5 мг 1 раз в сутки (как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами).

Необходимо применять минимально эффективную дозу.

Максимальная суточная доза гидрохлоротиазида для лечения артериальной гипертензии составляет 100 мг в сутки.

Если гидрохлоротиазид применяется в комбинации с другими гипотензивными препаратами, может возникнуть необходимость снизить дозу другого препарата для того, чтобы предупредить чрезмерное снижение артериального давления (АД).

Антигипертензивное действие гидрохлоротиазида проявляется в течение 3-4 дней, однако для достижения оптимального эффекта может потребоваться до 3-4 недель. После окончания лечения антигипертензивный эффект сохраняется в течение одной недели.

Отечный синдром различного генеза

Начальная доза гидрохлоротиазида при лечении отеков различного генеза составляет 25-100 мг 1 раз в сутки ежедневно. Некоторые пациенты отвечают на прием гидрохлоротиазида через день или 1 раз в 3-5 дней. В зависимости от клинического ответа доза препарата может быть снижена до 25-50 мг 1 раз в сутки ежедневно или 1 раз в 2-5 дней. В некоторых случаях в

начале лечения может потребоваться прием гидрохлоротиазида в максимальной (для данного показания к применению) дозе до 200 мг в сутки.

При предменструальном синдроме обычная доза составляет 25 мг в сутки и применяется от момента проявления симптомов до начала менструации.

Уменьшение симптоматической полиурии при нефрогенном несахарном диабете

Рекомендуется суточная доза гидрохлоротиазида – 50-150 мг (в несколько приемов).

Профилактика образования кальций-фосфатных конкрементов в мочеполовом тракте при гиперкальциурии

Применение гидрохлоротиазида показано при кальциурии более 8 ммоль/сутки. Рекомендуемая начальная доза гидрохлоротиазида – 25 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем показано увеличение до максимальной (для данного показания к применению) дозы 50 мг в сутки.

Дети

Препарат Гипотиазид не следует применять у детей в возрасте до 3 лет (с учетом твердой лекарственной формы).

Дозы устанавливают, исходя из массы тела ребенка. Детям старше 3 лет назначают по 1-2 мг/кг массы тела/сутки или 30-60 мг/м² площади поверхности тела 1 раз в сутки. Общая суточная доза для детей в возрасте от 3 до 12 лет составляет 37,5-100 мг (максимальная суточная доза для детей – 100 мг). После 3-5 дней лечения рекомендуется сделать перерыв на 3-5 дней. В качестве поддерживающей терапии в указанной дозе препарат назначают 2 раза в неделю. При применении прерывистого курса лечения с приемом через 1-3 дня или в течение 2-3 дней с последующим перерывом снижение эффективности выражено в меньшей степени, и нежелательные реакции развиваются реже.

Способ применения

Внутрь. Таблетки следует принимать после еды.

Таблетку 25 мг можно разделить на равные дозы.

Таблетка 100 мг: риска нанесена для облегчения разламывания таблетки при возникновении затруднений при ее проглатывании целиком.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к гидрохлоротиазиду, другим производным сульфонида или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

- Анурия.
- Почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).
- Печеночная недостаточность тяжелой степени или печеночная энцефалопатия (риск развития печеночной комы).
- Желтуха у детей.
- Трудноконтролируемый сахарный диабет.
- Недостаточность коры надпочечников (в том числе болезнь Аддисона).
- Рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия.
- Беременность (первый триместр).
- Период грудного вскармливания.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует с осторожностью назначать препарат при нарушениях функции почек, нарушениях функции печени легкой или умеренной степени тяжести; прогрессирующих заболеваниях печени; гипокалиемии, гипонатриемии, гиперкальциемии; увеличении длительности интервала QT на ЭКГ; при одновременном применении лекарственных препаратов, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать длительность интервала QT на ЭКГ; при одновременном применении препаратов лития, лекарственных препаратов, способных вызвать гипокалиемию, сердечных гликозидов; при ишемической болезни сердца; выраженном атеросклерозе коронарных или церебральных артерий; аллергических реакциях на пенициллин в анамнезе; хронической сердечной недостаточности; пациентам пожилого возраста; при беременности (второй и третий триместры).

Немеланомный рак кожи и рак губы

В ходе двух эпидемиологических исследований на базе Национального онкологического регистра Дании было зафиксировано повышение риска развития немеланомного рака кожи и рака губы (базальноклеточная карцинома кожи и плоскоклеточная карцинома кожи) при увеличении кумулятивной дозы гидрохлоротиазида.

Гидрохлоротиазид обладает фотосенсибилизирующим действием, что может являться причиной развития немеланомного рака кожи и губы.

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид, должны быть проинформированы о риске развития немеланомного рака кожи и губы и необходимости регулярного осмотра кожи на

предмет выявления любых новых изменений. При обнаружении любых подозрительных поражений кожи пациент должен немедленно обратиться к врачу.

Особое внимание следует уделять пациентам, у которых имеются известные факторы риска развития рака кожи, включая: фототипы кожи I и II (бледная и светлая кожа); наличие рака кожи в семейном анамнезе; наличие в анамнезе повреждений кожи, вызванных солнечным или ультрафиолетовым излучением и лучевой терапией; курение и прием препаратов с фотосенсибилизирующим действием. Пациентам следует рекомендовать применять меры по профилактике развития рака кожи, такие как ограничение времени пребывания на солнце и под воздействием ультрафиолетовых лучей, а также применять соответствующие солнцезащитные средства при пребывании на солнце. Любые подозрительные повреждения кожи должны быть незамедлительно исследованы, включая гистологическое исследование материала, полученного в результате биопсии ткани в месте повреждения. Также может возникнуть необходимость пересмотра решения об обоснованности применения гидрохлоротиазида у пациентов, ранее перенесших немеланомный рак кожи и рак губы.

Данные эпидемиологических исследований

В ходе двух эпидемиологических исследований на базе национальных онкологических регистров Дании выявлена кумулятивная дозозависимая связь между приемом гидрохлоротиазида и риском развития немеланомного рака кожи. В одном исследовании частота встречаемости базальноклеточной карциномы (БКК) составила 71 533 случая, а плоскоклеточной карциномы (ПКК) - 8 629 случаев на 1 430 883 и 172 462 контрольных случая соответственно. Применение высоких доз гидрохлоротиазида (суммарно $\geq 50\ 000$ мг) было связано со скорректированным отношением шансов (ОШ) 1,29 (доверительный интервал (ДИ) 95%: 1,23-1,35) для БКК и 3,98 (ДИ 95%: 3,68-4,31) - для ПКК. Между приемом гидрохлоротиазида и развитием как БКК, так и ПКК наблюдалась четкая кумулятивная дозозависимая связь.

В другом исследовании была показана возможная связь между риском развития ПКК и применением гидрохлоротиазида: было выявлено 633 случая развития ПКК в контрольной группе населения численностью 63 067. Установлена четкая кумулятивная дозозависимая связь со скорректированным ОШ 2,1 (ДИ 95%: 1,7-2,6) для применения стандартных доз, ОШ 3,9 (ДИ 95%: 3,0-4,9) - для применения высоких доз (минимум 25 000 мг) и ОШ 7,7 (ДИ 95%: 5,7-10,5) - для наибольшей кумулятивной дозы (минимум 100 000 мг).

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек гидрохлоротиазид может вызывать азотемию. При почечной недостаточности возможна кумуляция гидрохлоротиазида.

У пациентов со сниженной функцией почек необходим периодический контроль клиренса креатина. При прогрессировании нарушения функции почек и/или наступлении олигурии (анурии) гидрохлоротиазид следует отменить.

Нарушения функции печени

При применении тиазидных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии. Пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени или печеночной энцефалопатией применение тиазидов противопоказано. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести и/или прогрессирующими заболеваниями печени гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса и накопления аммония в сыворотке крови может вызвать печеночную кому. В случае появления симптомов энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Водно-электролитный баланс и метаболические нарушения

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут вызывать уменьшение объема циркулирующей жидкости (гиповолемию) и нарушения водно-электролитного баланса (в том числе гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремический алкалоз). Клиническими симптомами нарушений водно-электролитного баланса являются сухость во рту, жажда, слабость, вялость, утомляемость, сонливость, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, выраженное снижение АД, олигурия, тахикардия, аритмия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (такие как тошнота и рвота). У пациентов, получающих терапию гидрохлоротиазидом (особенно при продолжительном курсовом лечении), следует выявлять клинические симптомы нарушений водно-электролитного баланса, регулярно контролировать содержание электролитов в крови.

Натрий

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, иногда приводящую к тяжелым осложнениям. Гипонатриемия и гиповолемия могут приводить к обезвоживанию и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение ионов хлора может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу, однако частота и степень выраженности этого эффекта незначительны. Рекомендуются определить содержание ионов

натрия в плазме крови до начала лечения и регулярно контролировать этот показатель на фоне приема гидрохлоротиазида.

Калий

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков существует риск резкого снижения содержания калия в плазме крови и развития гипокалиемии (концентрация калия менее 3,4 ммоль/л). Гипокалиемия повышает риск развития нарушений сердечного ритма (в том числе тяжелых аритмий) и усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. Кроме того, гипокалиемия (так же, как и брадикардия) является состоянием, способствующим развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может приводить к летальному исходу.

Гипокалиемия представляет наибольшую опасность для следующих групп пациентов: пациенты пожилого возраста; пациенты, одновременно получающие терапию антиаритмическими и неантиаритмическими препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ; пациенты с нарушениями функции печени, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью. Кроме того, к группе повышенного риска относятся пациенты с увеличенным интервалом QT. При этом не имеет значения, вызвано это увеличение интервала врожденными причинами или действием лекарственных средств.

Во всех описанных выше случаях необходимо избегать риска развития гипокалиемии и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия в плазме крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. При проявлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение. Гипокалиемию можно корректировать применением калийсодержащих препаратов или приемом пищевых продуктов, богатых калием (сухофрукты, фрукты, овощи).

Кальций

Тиазидные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. У некоторых пациентов при длительном применении тиазидных диуретиков наблюдались патологические изменения паращитовидных желез с гиперкальциемией и гиперфосфатемией, но без типичных осложнений гиперпаратиреоза (нефролитиаз, снижение минеральной плотности костной ткани, язвенная болезнь). Выраженная гиперкальциемия может быть проявлением ранее не диагностированного гиперпаратиреоза.

Из-за своего влияния на метаболизм кальция тиазиды могут влиять на лабораторные показатели функции паращитовидных желез. Следует прекратить прием тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) перед исследованием функции паращитовидных желез.

Магний

Установлено, что тиазиды увеличивают выведение магния почками, что может привести к гипомagneмии. Клиническое значение гипомagneмии остается неясным.

Глюкоза

Лечение тиазидными диуретиками может нарушать толерантность к глюкозе. При применении гидрохлоротиазида у пациентов с манифестным или латентно протекающим сахарным диабетом необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических лекарственных препаратов.

Мочевая кислота

У пациентов с подагрой может обостряться подагра и увеличиваться частота возникновения приступов. Необходим тщательный контроль пациентов с подагрой и нарушением метаболизма мочевой кислоты (гиперурикемией).

Липиды

При применении гидрохлоротиазида может повышаться концентрация холестерина и триглицеридов в плазме крови.

Хориоидальный выпот/острая миопия/вторичная закрытоугольная глаукома

Гидрохлоротиазид (является сульфонамидом) может вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, острой миопии и острому приступу вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают в себя: внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые проявляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии гидрохлоротиазидом. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При появлении симптомов необходимо как можно быстрее прекратить прием гидрохлоротиазида. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы являются: аллергическая реакция на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Нарушения со стороны иммунной системы

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики (в том числе гидрохлоротиазид) могут вызывать обострение или прогрессирование системной красной волчанки, а также волчаночноподобные реакции.

У пациентов, получающих тиазидные диуретики, реакции гиперчувствительности могут наблюдаться даже при отсутствии указаний на наличие в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной астмы.

Острая респираторная токсичность

После приема гидрохлоротиазида были зарегистрированы тяжелые случаи острой респираторной токсичности, включая острый респираторный дистресс-синдром. Отек легких обычно развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлоротиазида. В начале заболевания симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение состояния легких и гипотензию. При подозрении на острый респираторный дистресс-синдром следует отменить препарат Гипотиазид и провести соответствующее лечение. Гидрохлоротиазид нельзя назначать пациентам, у которых ранее наблюдался острый респираторный дистресс-синдром после приема гидрохлоротиазида или другого тиазидного диуретика.

Фоточувствительность

Сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления реакций фоточувствительности на фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение.

Этанол (алкоголь)

В период лечения гидрохлоротиазидом не рекомендуется употреблять алкогольные напитки, так как этанол усиливает антигипертензивное действие тиазидных диуретиков.

Выраженный атеросклероз церебральных и коронарных артерий

У пациентов с выраженным атеросклерозом церебральных и коронарных артерий следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид.

Йод

Тиазидные диуретики могут снижать количество йода, связанного с белками плазмы крови, без проявления признаков нарушений функций щитовидной железы.

Спортсмены

При применении препарата Гипотиазид возможен положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов.

Вспомогательные вещества

Препарат Гипотиазид содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Нерекомендуемые сочетания лекарственных препаратов

Препараты лития

При одновременном применении гидрохлоротиазида и препаратов лития снижается почечный клиренс лития, что может привести к повышению концентрации лития в плазме крови и увеличению его токсичности. При необходимости одновременного применения гидрохлоротиазида следует тщательно подбирать дозу препаратов лития, регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови и соответствующим образом подбирать дозу препарата.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие особого внимания

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид одновременно с такими препаратами, как:

антиаритмические лекарственные препараты IA класса (хинидин гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид);

антиаритмические лекарственные препараты III класса (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол, дронедазон, амиодарон);

другие (неаритмические) лекарственные средства, такие как:

- *нейролептики*: фенотиазины (хлорпромазин, циамамазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамидины (амисульприд, сультоприд, сульпирид, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), пимозид, сертиндол;

- *антидепрессанты*: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам);

- *антибактериальные средства*: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, цiproфлоксацин), макролиды (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол;

- *противогрибковые средства*: азолы (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);

- *противомалярийные средства* (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
- *противопротозойные средства* (пентамидин при парентеральном введении);
- *антиангинальные средства* (ранолазин, бепридил);
- *противоопухолевые средства* (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);
- *противорвотные средства* (домперидон, ондансетрон);
- *средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта* (цизаприд);
- *антигистаминные средства* (астемизол, терфенадин, мизоластин);
- *прочие лекарственные средства* (анагелид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, цилостазол).

При одновременном применении с тиазидными диуретиками увеличивается риск развития желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска – гипокалиемия).

Следует определить содержание калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать его до начала комбинированной терапии гидрохлоротиазидом с указанными выше препаратами. Необходим контроль клинического состояния пациента, содержания электролитов плазмы крови и показателей ЭКГ. У пациентов с гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Лекарственные средства, способные увеличивать продолжительность интервала QT

Одновременное применение гидрохлоротиазида с лекарственными препаратами, способными увеличивать продолжительность интервала QT, должно основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (возможно увеличение риска развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»). При применении таких комбинаций необходимо регулярно регистрировать ЭКГ (для выявления удлинения интервала QT), а также контролировать содержание калия в крови.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (при внутривенном введении), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид (АКТГ), глицирризиновая кислота (карбеноксолон, препараты, содержащие корень солодки), слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника

Увеличение риска развития гипокалиемии при одновременном применении с гидрохлоротиазидом (аддитивный эффект). Необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости - его коррекция. На фоне терапии

гидрохлоротиазидом рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия и гипомагниемия, обусловленные действием тиазидных диуретиков, усиливают токсичность сердечных гликозидов. При одновременном применении гидрохлоротиазида и сердечных гликозидов следует регулярно контролировать концентрацию калия в плазме крови, показатели ЭКГ, и, при необходимости, корректировать терапию.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие внимания

Другие гипотензивные препараты

Потенцирование антигипертензивного действия гидрохлоротиазида (аддитивный эффект). Может появиться необходимость в коррекции дозы одновременно назначенных гипотензивных препаратов.

Рекомендуется прекратить прием гидрохлоротиазида за 2-3 дня до начала терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) для предотвращения развития симптоматической артериальной гипотензии. Если это невозможно, то следует снизить начальную дозу ингибиторов АПФ.

Этанол, барбитураты, антипсихотические средства (нейролептики), антидепрессанты, анксиолитики, наркотические анальгетики и средства для общей анестезии

Возможно усиление антигипертензивного действия гидрохлоротиазида и потенцирование ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

Возможно усиление эффекта недеполяризующих миорелаксантов.

Адреномиметики (прессорные амины)

Гидрохлоротиазид может снижать эффект адреномиметиков, таких как эпинефрин (адреналин) и норэпинефрин (норадреналин).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки)

НПВП могут снижать диуретическое и антигипертензивное действия гидрохлоротиазида. При одновременном применении существует риск развития острой почечной недостаточности вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации. Гидрохлоротиазид может усиливать токсическое действие высоких доз салицилатов на центральную нервную систему.

Гипогликемические средства для приема внутрь

Тиазидные диуретики влияют на толерантность к глюкозе (возможно развитие гипергликемии) и снижают эффективность гипогликемических средств (может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств).

Следует с осторожностью одновременно применять гидрохлоротиазид и метформин в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванного гидрохлоротиазидом.

Бета-адреноблокаторы, диазоксид

Одновременное применение тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид), с бета-адреноблокаторами и диазоксином может увеличить риск развития гипергликемии.

Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол)

Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных средств, так как гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Тиазидные диуретики могут увеличить частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Амантадин

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут снижать клиренс амантадина, приводить к повышению концентрации амантадина в плазме крови и увеличивать риск его нежелательных эффектов.

Антихолинергические препараты (холиноблокаторы)

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден) увеличивают биодоступность тиазидных диуретиков за счет снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

Цитотоксические (противоопухолевые) препараты

Тиазидные диуретики уменьшают почечную экскрецию цитотоксических лекарственных средств (например, циклофосфида и метотрексата) и потенцируют их миелосупрессивное действие.

Метилдопа

Описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Карбамазепин

Риск развития симптоматической гипонатриемии. При одновременном применении гидрохлоротиазида и карбамазепина необходимо наблюдение за состоянием пациента и контроль содержания натрия в плазме крови.

Циклоспорин

При одновременном применении тиазидных диуретиков и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и обострения подагры.

Пероральные антикоагулянты

Тиазидные диуретики могут уменьшать эффект пероральных антикоагулянтов.

Йодсодержащие контрастные вещества

Обезвоживание организма на фоне приема тиазидных диуретиков увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ необходимо компенсировать потерю жидкости.

Препараты кальция

При одновременном применении возможно повышение содержания кальция в крови и развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками. Если необходимо одновременное назначение кальцийсодержащих лекарственных средств, то следует контролировать содержание кальция в плазме крови и корректировать дозу препаратов кальция.

Анионные обменные смолы (колестирамин и колестипол)

Анионные обменные смолы уменьшают абсорбцию гидрохлоротиазида. Однократные дозы колестирамина и колестипола уменьшают всасывание гидрохлоротиазида в желудочно-кишечном тракте на 85% и 43% соответственно.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Существует ограниченный опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности (особенно в первом триместре). Доклинические данные в отношении безопасности недостаточны.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и определяется в пуповинной крови. С учетом механизма фармакологического действия гидрохлоротиазида, его применение во втором и третьем триместрах беременности может нарушать фетоплацентарную перфузию и приводить к развитию у плода и новорожденного таких осложнений, как желтуха, нарушения

водно-электролитного баланса и тромбоцитопении. Описаны случаи развития тромбоцитопении у новорожденных, матери которых получали тиазидные диуретики.

Применение гидрохлоротиазида в первом триместре беременности противопоказано. Во втором и третьем триместрах беременности препарат может применяться только в случае безусловной необходимости, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода и/или ребенка.

Гидрохлоротиазид нельзя применять для лечения гестозов второй половины беременности (отеков, артериальной гипертензии или преэклампсии), так как он увеличивает риск снижения объема циркулирующей крови и развития плацентарной гипоперфузии, но не оказывает благоприятного влияния на течение указанных осложнений беременности. Диуретики не предотвращают развитие гестозов.

Лактация

Гидрохлоротиазид проникает в материнское молоко. Применение гидрохлоротиазида в период грудного вскармливания в высоких дозах и, как следствие – интенсивный диурез, могут приводить к подавлению продукции грудного молока. Таким образом, применение гидрохлоротиазида в период грудного вскармливания противопоказано. Если применение гидрохлоротиазида является абсолютно необходимым, то следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Нет доступных данных о влиянии на фертильность.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В начале применения препарата возможно снижение АД, что может влиять на деятельность, которая требует повышенного внимания, координации и скорости принятия решений. Поэтому необходимо соблюдать осторожность при выполнении работ, требующих повышенного внимания и при управлении транспортными средствами, особенно в начале лечения и при повышении дозы гидрохлоротиазида.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$); нечасто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$); редко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$); очень редко, включая отдельные

сообщения ($< 0,01 \%$); частота неизвестна (по имеющимся данным частоту определить не представляется возможным).

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

Частота неизвестна: немеланомный рак кожи и губы (базальноклеточная карцинома кожи и плоскоклеточная карцинома кожи).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна: лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, апластическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: крапивница, пурпура, лихорадка, некротизирующий ангиит (васкулит и кожный васкулит), синдром Стивенса-Джонсона, анафилактические реакции, вплоть до шока, обострение течения системной красной волчанки.

Нарушения со стороны нервной системы

Частота неизвестна: обморок (обычно при применении в высоких дозах), головная боль, головокружение, парестезия, сонливость, спутанность сознания.

Нарушения со стороны органа зрения

Частота неизвестна: преходящая нечеткость зрения, острая миопия, острый приступ вторичной закрытоугольной глаукомы, хориоидальный выпот, ксантопсия.

Нарушения со стороны сердца

Частота неизвестна: брадикардия.

Нарушения со стороны сосудов

Частота неизвестна: ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна: интерстициальная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (включая пневмонит и некардиогенный отек легкого).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: боль в верхних отделах живота.

Частота неизвестна: снижение аппетита, анорексия, диарея, запор, тошнота, рвота, панкреатит, сиалоаденит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частота неизвестна: желтуха (внутрипеченочная холестатическая желтуха), холецистит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: кожная сыпь, кожный зуд, фоточувствительность.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей

Частота неизвестна: мышечная слабость (обычно при применении в высоких дозах).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: нарушение функции почек, интерстициальный нефрит.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Частота неизвестна: снижение потенции.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Частота неизвестна: гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия, гипохлоремический алкалоз, гиперурикемия (в т.ч. с развитием приступа подагры), манифестация латентно протекающего сахарного диабета, гипергликемия и глюкозурия у пациентов с сахарным диабетом, снижение толерантности к глюкозе, повышение концентрации холестерина или триглицеридов в сыворотке крови (обычно при применении в высоких дозах).

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Частота неизвестна: усталость, жажда (обычно при применении в высоких дозах).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения

тел.: +7 (800) 550-99-03

адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

интернет-сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

тел./факс: +375 17 242 00 29

адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

интернет-сайт: www.rceth.by

4.9 Передозировка

Симптомы

Наиболее частым проявлением передозировки гидрохлортиазидом является увеличение диуреза, сопровождающееся острой потерей жидкости (дегидратацией) и электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия). Передозировка гидрохлортиазидом может проявляться следующими симптомами:

- *со стороны сердечно-сосудистой системы:* тахикардия, снижение АД, шок;
- *со стороны нервной системы:* слабость, нарушения сознания, спутанность сознания, головокружение и спазмы икроножных мышц, парестезия, усталость;
- *со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, рвота, жажда;
- *со стороны почек и мочевыводящих путей:* полиурия, олигурия или анурия (из-за гемоконцентрации);
- *лабораторные показатели:* гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз, повышенное содержание азота мочевины в крови (особенно у пациентов с почечной недостаточностью).

Лечение

При передозировке проводится симптоматическая и поддерживающая терапия. Если препарат принят недавно, для выведения гидрохлортиазиды показаны индукция рвоты или промывание желудка. Абсорбцию гидрохлортиазиды можно уменьшить приемом внутрь активированного угля. В случае снижения АД или развития шока следует восполнить дефицит электролитов (калий, натрий) и объем циркулирующей крови (введением плазмозамещающих жидкостей). При дыхательных нарушениях показана ингаляция кислорода или искусственная вентиляция легких.

Следует контролировать водно-электролитный баланс (особенно концентрацию калия в сыворотке крови) и функцию почек до их нормализации.

Специфического антидота нет. Гидрохлортиазид выводится при гемодиализе, однако степень его выведения не установлена.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: диуретики; тиазидные диуретики (тиазиды).

Код АТХ: C03AA03.

Механизм действия

Механизм действия тиазидных диуретиков (тиазидов) изучен не полностью. Тиазиды блокируют реабсорбцию ионов натрия и хлора в начале почечных канальцев. Таким образом, они увеличивают выведение ионов натрия и хлора и, следовательно, выведение воды из организма. В результате мочегонного действия гидрохлоротиазида уменьшается объем циркулирующей жидкости, вследствие чего увеличивается активность ренина и содержание альдостерона в плазме крови. Это приводит к увеличению экскреции ионов калия с мочой и снижению содержания калия в крови (гипокалиемия). Гидрохлоротиазид также увеличивает экскрецию ионов магния и снижает экскрецию ионов кальция с мочой. Тиазидные диуретики снижают экскрецию мочевой кислоты почками и увеличивают ее содержание в крови.

Тиазидные диуретики также уменьшают активность карбоангидразы путем усиления выведения ионов бикарбоната. Но это действие обычно проявляется слабо и не влияет на pH мочи.

В максимальных терапевтических дозах диуретический/натрийуретический эффект всех тиазидных диуретиков приблизительно одинаков. Натрийурез и диурез наступают в течение 2 часов и достигают своего максимума примерно через 4 часа. Продолжительность диуретического действия гидрохлоротиазида составляет от 6 до 12 часов.

Гидрохлоротиазид обладает антигипертензивным действием. На нормальное АД тиазидные диуретики влияния не оказывают.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Гидрохлоротиазид неполно, однако довольно быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. После приема внутрь в дозе 100 мг максимальная концентрация гидрохлоротиазида в плазме крови достигается через 1,5-2,5 часа. На максимуме диуретической активности (примерно через 4 часа после приема) концентрация гидрохлоротиазида в плазме крови составляет 2 мкг/мл.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови составляет 40%.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и экскретируется в грудное молоко, не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Гидрохлоротиазид в организме человека не метаболизируется.

Элиминация

Первичный путь выведения - через почки (фильтрация и секреция) в неизменной форме. Примерно 61% принятой внутрь дозы выводится в течение 24 часов. У пациентов с нормальной функцией почек период полувыведения составляет от 5,6 часов до 14,8 часов (в среднем 6,4 часа).

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью период полувыведения гидрохлоротиазида составляет в среднем 11,5 часов, а у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин – 20,7 часов.

5.3 Данные доклинической безопасности

Гидрохлоротиазид не проявлял генотоксичности *in vitro* в анализе мутагенности по методу Эймса в отношении штаммов *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 и TA 1538, а также в тесте на хромосомные абберрации клеток яичника китайского хомячка (СНО) или *in vivo* в анализах с использованием хромосом зародышевых клеток мыши, хромосом костного мозга китайского хомячка и рецессивного летального сцепленного с полом гена *дрозофилы*. Положительные результаты испытаний были получены только в *in vitro* тесте на обмен сестринских хроматид в клетках СНО (кластогенность) и лимфомы мыши (мутагенность) при концентрациях гидрохлоротиазида от 43 до 1300 мкг/мл, а также при анализе митотического нерасхождения с *Aspergillus nidulans* в неуставленной концентрации.

Двухлетние исследования с введением гидрохлоротиазида с пищей, проведенные на мышах и крысах под эгидой Национальной токсикологической программы, не выявили доказательств канцерогенного потенциала гидрохлоротиазида у самок мышей в дозах примерно до 600 мг/кг/сут или у самцов и самок крыс в дозах приблизительно до 100 мг/кг/сут. Однако в рамках этой программы были получены неоднозначные данные о гепатоканцерогенности у самцов мышей.

6 Фармацевтические свойства

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Гипотиазид, 25 мг, таблетки.

Магния стеарат

Тальк

Желатин

Крахмал кукурузный

Лактозы моногидрат

Гипотиазид, 100 мг, таблетки.

Магния стеарат

Тальк

Желатин

Крахмал кукурузный

Лактозы моногидрат

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 С, в оригинальной упаковке (блистер в пачке).

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 20 таблеток по 25 мг в ПВХ/алюминиевый блистер. По 1 блистеру вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

По 20 таблеток по 100 мг в ПВХ/ПВДХ/алюминиевый блистер. По 1 блистеру вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия.

САНОФИ-АВЕНТИС Прайват Ко.Лтд.

ул. Ваци 133, здание Е, этаж 3, 1138 Будапешт

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Санофи Россия»

адрес: 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22

тел.: +7 (495) 721-14-00

адрес электронной почты: Sanofi.Russia@sanofi.com

Республика Беларусь

ООО «Свикс Биофарма»

адрес: 220004 Минск, ул. Димитрова 5, офис 5/40

тел.: +375-17-329-0770

адрес электронной почты: belarus.info@swixxbiopharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000114)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 15 января 2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Гипотиазид доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>