

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КАПОТІАЗИД®
(CAPOTIAZIDE®)

Склад:

діючі речовини: 1 таблетка містить каптоприлу у перерахуванні на 100 % речовину 50 мг, гідрохлортіазиду у перерахуванні на 100 % речовину 12,5 мг;

допоміжні речовини: повідон; лактоза, моногідрат; кальцію стеарат; крохмаль картопляний; кремнію діоксид колоїдний безводний (аеросил).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору, круглої форми з плоскою поверхнею, з однією або двома рисками та фаскою.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Каптоприл і діуретики.

Код АТХ C09B A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Комбінований антигіпертензивний препарат. Каптоприл, що входить до складу препарату, інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), пригнічує утворення ангіотензину II, перешкоджає його судинозвужувальній дії та стимулюючому впливу на секрецію альдостерону в надниркових залозах. Знижує загальний периферичний судинний опір, артеріальний тиск, зменшує перед- та після навантаження на міокард, знижує тиск у правому передсерді та в малому колі кровообігу.

Гідрохлортіазид виявляє помірно виражений діуретичний ефект, збільшуючи виведення з організму іонів натрію, хлору, калію та рідини. Зменшує вміст іонів натрію у судинній стінці, знижуючи її чутливість до вазоконстрикторних впливів і посилюючи тим самим антигіпертензивний ефект каптоприлу.

Немеланомний рак шкіри: На основі наявних даних епідеміологічних досліджень

спостерігається сукупний дозозалежний зв'язок між прийомом гідрохлортіазиду і немеланомним раком шкіри. Одне дослідження включало популяцію, що включала 71 533 випадки базальноклітинної карциноми і 8 629 випадків плоскоклітинної карциноми, які відповідали 1 430 833 та 172 462 контрольної популяції відповідно. Висока кумулятивна доза гідрохлортіазиду ($\geq 50,000$ мг) була пов'язана з встановленим коефіцієнтом ймовірності 1,29 (95% ДІ: 1,23-1,35) для базальноклітинної карциноми і 3,98 (95% ДІ: 3,68-4,31) для плоскоклітинної карциноми. Встановлена залежність від кумулятивної дози спостерігалася як для базальноклітинної так і для плоскоклітинної карциноми. Інше дослідження показало можливий зв'язок між раком губи (плоскоклітинна карцинома) та впливом гідрохлортіазиду: 633 випадки раку губ збігається з 63 067 контрольної популяції, використовуючи стратегію вибірки, що визначає ризик. Залежність від кумулятивної дози було продемонстровано і встановленим коефіцієнтом ймовірності 2,1 (95% ДІ: 1,7-2,6), що збільшується до коефіцієнту ймовірності 3,9 (3,0-4,9) для високих доз ($\sim 25\ 000$ мг) і коефіцієнту ймовірності 7,7 (5,7-10,5) для найвищої кумулятивної дози ($\sim 100,000$ мг) (див. також розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика.

Каптоприл швидко всмоктується після перорального прийому, максимальна концентрація у сироватці крові досягається приблизно через 1 годину після прийому. Мінімальне всмоктування – приблизно 75 %. Пік концентрації у плазмі крові досягається протягом 60-90 хвилин. Наявність їжі у шлунково-кишковому тракті зменшує всмоктування приблизно на 30-40 %. З білками плазми крові зв'язується приблизно 25-30 % препарату, що циркулює. Період напіввиведення незміненого каптоприлу з плазми крові становить приблизно 2 години.

Понад 95 % прийнятої дози препарату виводиться з сечею протягом 24 годин; 40-50 % становить препарат у незміненому вигляді, решту складають незмінені метаболіти. порушення функції нирок може призвести до накопичення препарату.

Дослідження на тваринах показали, що каптоприл не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Всмоктування гідрохлортіазиду при пероральному прийомі відбувається швидко. Середня тривалість періоду напіврозпаду у плазмі крові при прийомі препарату натще становить від 5 до 15 годин. Гідрохлортіазид швидко виводиться нирками і ($> 95\%$) виводиться з сечею у незміненому вигляді.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування артеріальної гіпертензії.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючих речовин або допоміжних речовин лікарського засобу, та до будь-яких інших інгібіторів АПФ або похідних сульфонамідів.

- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку під час лікування інгібіторами АПФ.

- Спадковий/ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Тяжкі порушення функції печінки.
- Вагітні та жінки, що планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Двобічний стеноз ниркових артерій, який впливає на гемодинаміку, або стеноз артерій єдиної нирки, який є істотним для гемодинаміки.
- Порфірія.
- Анурія.
- Резистентна до лікування гіпокаліємія або гіперкальціємія.
- Рефрактерна гіпонатріємія.
- Симптомна гіперурикемія (подагра).
- Одночасне застосування аліскірен-вмісних препаратів пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням ниркової функції (ШКФ < 60 мл/хв/1,73м²).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

КАПТОПРИЛ

Калійзберігаючі діуретики або харчові добавки з калієм. Інгібітори АПФ зменшують втрату калію, що спричинена прийомом діуретиків. Калійзберігаючі діуретики (наприклад, спіронолактон, тріамтерен або амілорід), добавки з калієм або замітники солі, що містять калій, можуть призвести до гіперкаліємії. При одночасному застосуванні на тлі наявної гіпокаліємії їх варто застосовувати з великою обережністю і частим моніторингом концентрації калію у сироватці крові.

Діуретики (тіазидні або петльові діуретики): існує ризик розвитку артеріальної гіпотензії внаслідок дегідратації, що спричинена прийомом високих доз діуретиків при призначенні каптоприлу. Гіпотензивний ефект можна зменшити шляхом відміни діуретиків, збільшенням вживання рідини і солі, зменшенням початкових доз каптоприлу. Тим не менш, ніякої клінічно значущої взаємодії відзначено не було у специфічних дослідженнях з гідрохлортіазидом і фуросемідом.

Інші антигіпертензивні препарати: каптоприл безпечно поєднується з іншими антигіпертензивними препаратами, що широко застосовуються (наприклад, β-адреноблокаторами і блокаторами кальцієвих каналів пролонгованої дії). Сумісне застосування з цими препаратами може збільшити гіпотензивний ефект каптоприлу. Одночасний прийом з нітрогліцерином, іншими нітратами або іншими вазодилаторами слід призначати з обережністю.

Альфа-адреноблокатори: одночасне застосування з α -адреноблокаторами може посилювати гіпотензивний ефект каптоприлу і підвищувати ризик розвитку ортостатичної гіпотензії.

Лікування гострого інфаркту міокарда: каптоприл можна застосовувати разом з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічному дозуванні), тромболітиками, β -адреноблокаторами та/або нітратами у пацієнтів з інфарктом міокарда.

Трициклічні антидепресанти/нейролептики: інгібітори АПФ можуть посилювати гіпотензивний ефект деяких трициклічних антидепресантів і нейролептиків, що може призводити до ортостатичної гіпотензії.

Алопуринол, прокаїнамід, цитостатичні та імунодепресивні лікарські засоби: сумісне застосування з інгібіторами АПФ може призвести до підвищеного ризику розвитку лейкопенії, особливо якщо останні застосовувати у дозах вище рекомендованих.

Літій: паралельне використання інгібіторів АПФ і літію може спричинити тимчасове підвищення рівня літію в сироватці крові та інтоксикацію літієм. Супутній прийом інгібіторів АПФ та тіазидних діуретиків може додатково збільшити рівні літію в сироватці крові та підвищити ризик інтоксикації літієм. Не рекомендується прийом каптоприлу з літієм. Якщо така комбінація є необхідною для пацієнта, слід здійснювати ретельний моніторинг рівнів літію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Симпатоміметики: можуть зменшувати антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ, тому пацієнтам слід проводити ретельний моніторинг рівня АТ (артеріального тиску).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП): описано, що інгібітори АПФ та НПЗП здійснюють додатковий ефект на збільшення рівнів калію в сироватці крові, що може спричинити порушення функції нирок. Зазвичай цей ефект є оборотним. Рідко може мати місце гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів з порушеннями функції нирок, наприклад, пацієнти літнього віку або зневоднені пацієнти. Введення НПЗП може знизити антигіпертензивний ефект інгібітору АПФ.

Гіпоглікемічні препарати: фармакологічні дослідження показали, що інгібітори АПФ, каптоприл включно, можуть потенціювати гіпоглікемічний ефект інсуліну і пероральних гіпоглікемічних лікарських засобів, таких як похідні сульфонілсечовини у хворих на цукровий діабет. У випадку виникнення такої взаємодії може стати необхідним зниження дози гіпоглікемічних лікарських засобів.

ГІДРОХЛОРТІАЗИД

Амфотерицин В (парентеральні лікарські форми), карбенексолон, кортикостероїди, кортикотропін (АКТГ) або стимулювальні послаблювальні засоби: гідрохлортіазид може посилювати електролітний дисбаланс, у тому числі гіпокаліємію.

Солі кальцію: може виникати підвищення концентрації кальцію у сироватці крові за рахунок зниження його екскреції при введенні одночасно з тіазидними діуретиками.

Серцеві глікозиди: існує підвищений ризик прояву токсичності серцевих глікозидів, що пов'язаний з гіпокаліємією, яка спричинена тіазидними діуретиками.

Холестеринамін і колестипол: можуть погіршувати або знижувати абсорбцію гідрохлортіазиду. Сульфонамідні діуретики слід приймати не менше ніж за 1 годину до прийому або через 4-6 годин після прийому цих препаратів.

Недеполяризуючі міорелаксанти (наприклад, тубокурарину хлорид): ефект цих препаратів може потенціюватися гідрохлортіазидом.

Лікарські засоби, дія яких пов'язана зі шлуночковою тахікардією типу «пірует»: через ризик розвитку гіпоглікемії, гідрохлортіазид слід з обережністю застосовувати одночасно з лікарськими засобами, дія яких пов'язана зі шлуночковою тахікардією типу «пірует», наприклад деякі антиаритмічні засоби, деякі нейролептики.

Карбамазепін: одночасний прийом карбамазепіну з гідрохлортіазидом був пов'язаний з розвитком симптоматичної гіпонатріємії. Під час такого лікування необхідно контролювати рівень електролітів. Якщо є така можливість, слід назначити інший клас діуретиків.

КОМБІНАЦІЯ КАПТОПРИЛУ І ГІДРОХЛОРТІАЗИДУ

Літій: зворотне підвищення концентрації літію у сироватці крові і його токсичність відзначалися під час одночасного прийому з інгібіторами АПФ. Одночасне застосування з тіазидними діуретиками може підвищити ризик розвитку токсичності літію та посилити вже існуючий ризик розвитку токсичності літію, що пов'язаний з інгібіторами АПФ. Тому одночасне застосування комбінації каптоприла з гідрохлортіазидом і літію не рекомендується, і у випадку доведеної необхідності такого спільного прийому необхідно проводити ретельний моніторинг сироваткової концентрації літію.

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби: сумісно з інгібіторами АПФ можуть чинити адитивний ефект на збільшення сироваткового рівня калію і тому погіршувати функцію нирок. Зазвичай ці ефекти оборотні. Рідко може виникати гостра ниркова недостатність у пацієнтів з порушенням функції нирок, зокрема у пацієнтів літнього віку або пацієнтів з дегідратацією. Тривале застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів може знижувати антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ, а також зменшити діуретичну, натрійуретичну і антигіпертензивну дію тіазидних діуретиків.

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

Протидіабетичні препарати (пероральні цукрознижувальні препарати та інсулін): на тлі лікування тіазидами можливе зниження глюкозотолерантності. Може виникнути потреба у зміні дозування. Метформін застосовувати з обережністю з огляду на ризик лактатного ацидозу за рахунок можливої зумовленої гідрохлортіазидом функціональної ниркової недостатності.

Пресорні аміни (наприклад, адреналін): можливе ослаблення ефекту пресорних амінів, але не тією мірою, яка виключила б їх застосування.

Антиподагричні засоби (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол): може виникнути потреба у корекції дози урикозуричних засобів, оскільки гідрохлортіазид може збільшувати рівень сечової кислоти в сироватці крові. Імовірна поява необхідності у

збільшенні дози пробенециду або сульфінпіразону. При одночасному застосуванні тіазидів можливе підвищення частоти реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Антихолінергічні засоби (наприклад, атропін, біперіден): через ослаблення моторики шлунково-кишкового тракту та зменшення швидкості евакуації зі шлунка біодоступність діуретиків тіазидного типу зростає.

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

Метилдопа: повідомлялося про окремі випадки виникнення гемолітичної анемії при одночасному застосуванні гідрохлортіазиду та метилдопи.

Циклоспорин: при одночасному застосуванні циклоспорину може посилюватися гіперурикемія та зростати ризик ускладнень на зразок подагри.

Вплив лікарських засобів на результати лабораторних аналізів. Через вплив на обмін кальцію тіазиди можуть впливати на результати оцінки функції паращитовидних залоз (див. розділ «Особливості застосування»).

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 тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлортіазиду, з бета-блокаторами може підвищувати ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлортіазид, можуть посилювати гіперглікемічний ефект діазоксиду.

Амантадин: тіазиди, в тому числі гідрохлортіазид, можуть збільшувати ризик побічних ефектів, спричинених амантадином.

Лікарські засоби, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові.

Рекомендується періодичний моніторинг рівня калію в сироватці крові та ЕКГ-обстеження, якщо гідрохлортіазид приймати одночасно з препаратами, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові (наприклад, глікозиди наперстянки та антиаритмічні лікарські засоби), та наступних препаратів, які спричиняють поліморфну тахікардію піруетного типу (шлуночкову тахікардію) (у тому числі деякі антиаритмічні засоби), оскільки гіпокаліємія є фактором, що сприяє розвитку піруетної тахікардії:

- антиаритмічні засоби класу Ia (наприклад, хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні засоби класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі нейролептики (наприклад, тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульпірид, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);

- інші лікарські засоби (наприклад, бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин для внутрішньовенного введення, галофантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, вінкамін для внутрішньовенного введення).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) інгібіторами АПФ, блокаторами рецепторів ангіотензину II або аліскіреном асоційована з підвищеним ризиком гіпотензії, гіперкаліємії і зниження функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з монотерапією, тому їх комбіноване застосування не рекомендується.

Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід використовувати одночасно для пацієнтів з діабетичною нефропатією.

Особливості застосування.

Комбінований препарат у фіксованих дозах показаний пацієнтам, артеріальний тиск яких не може адекватно контролюватись тільки каптоприлом або гідрохлортіазидом окремо.

КАПТОПРИЛ

Артеріальна гіпотензія: виникає рідко у хворих з неускладненою гіпертензією.

Симптоми артеріальної гіпотензії частіше зустрічаються у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, у яких водно-електролітний баланс знижений у наслідок терапії діуретиками, дієти з низьким вмістом натрію, діареї, блювання або гемодіалізу. Перш ніж назначити інгібітори АПФ, необхідно відкоригувати водно-електролітний баланс, та прийняти рішення про призначення мінімально ефективної дози препарату.

Як і з будь-яким іншим антигіпертензивними засобами, інтенсивне зниження артеріального тиску у хворих з ішемічними серцево-судинними або цереброваскулярними захворюваннями може підвищити ризик розвитку інфаркту міокарда або інсульту. Якщо виникає артеріальна гіпотензія, пацієнту необхідно надати горизонтальне (лежачи на спині) положення. Може бути необхідним збільшення об'єму циркулюючої крові, шляхом внутрішньовенного введення 0,9 % розчину натрію хлориду.

Артеріальна гіпертензія. Пацієнти із серцевою недостатністю також є в групі ризику виникнення симптоматичної гіпотензії при застосуванні інгібіторів АПФ. Тому даним пацієнтам рекомендовано призначити каптоприл з нижчої початкової дози.

Підвищення дози інгібіторів АПФ і діуретиків слід проводити під ретельним наглядом лікаря.

Реноваскулярна гіпертензія: існує підвищений ризик розвитку артеріальної гіпотензії або ниркової недостатності у пацієнтів з білатеральним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки, які приймають інгібітори АПФ. У таких пацієнтів терапію слід розпочинати з низьких доз, під пильним медичним наглядом і обережним титруванням і моніторингом функції нирок.

Ангіоневротичний набряк: ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, глотки та/або гортані були зареєстровані у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, включаючи

каптоприл. Ангіоневротичний набряк може виникати у будь-який час прийому препарату в період лікування. У випадку розвитку набряку необхідно негайно припинити прийом каптоприлу і розпочати відповідне лікування. Пацієнта необхідно госпіталізувати та встановити нагляд протягом щонайменше 12-24 години до повного зникнення симптомів. Для пацієнтів негроїдної раси є характерним підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Пацієнти, які мають ангіоневротичний набряк, не пов'язаний з прийомом інгібіторів АПФ в анамнезі, можуть мати підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку під час прийому інгібіторів АПФ. Інтестинальний ангіоневротичний набряк рідко зустрічається у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ. У таких пацієнтів проявлявся абдомінальний біль (з нудотою і блюванням, або без них); у деяких випадках без попереднього розвитку ангіоневротичного набряку обличчя і з нормальним рівнем С-1 естерази. Ангіоневротичний набряк був діагностований за допомогою процедур, що включали у себе абдомінальне КТ-сканування або ультразвукове обстеження, або під час операції. Симптоми зникали після припинення прийому інгібіторів АПФ. Інтестинальний ангіоневротичний набряк слід включати у диференційну діагностику пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, та мають скарги на абдомінальний біль.

Кашель: під час терапії інгібіторами АПФ у пацієнтів може виникати стійкий непродуктивний кашель, що зникає після припинення лікування.

Печінкова недостатність: у рідкісних випадках прийом інгібіторів АПФ був пов'язаний з синдромом, який розпочинається з холестатичної жовтяниці і швидко прогресує до некрозу печінки і (іноді) призводить до летального наслідку. Механізм цього синдрому невідомий. Пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ, у яких розвилася жовтяниця або помітне підвищення рівня печінкових ферментів, необхідно припинити прийом інгібіторів АПФ і звернутися до лікаря.

Гіперкаліємія: у деяких пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, у тому числі каптоприл, спостерігається підвищення рівня калію у сироватці крові. До групи ризику розвитку гіперкаліємії відносяться пацієнти з нирковою недостатністю, цукровим діабетом, особи, які приймають калійзберігаючі діуретики, харчові добавки з калієм, а також пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, що підвищують рівень калію у сироватці крові (наприклад гепарин). Якщо прийом вище вказаних препаратів на тлі прийому інгібіторів АПФ є необхідним, потрібно проводити контроль рівня калію у сироватці крові.

Літій: комбінація літію та каптоприлу не рекомендована (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Стеноз аорти і мітрального клапану/обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія/ кардіогенний шок: інгібітори АПФ слід з обережністю застосовувати пацієнтам з обструкцією клапана і вихідного відділу лівого шлуночка, їх застосування слід уникати у випадку кардіогенного шоку і значних гемодинамічних порушень.

Нейтропенія/агранулоцитоз: повідомлялося про випадки нейтропенії, агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ. У пацієнтів з нормальною функцією нирок, при відсутності інших факторів, нейтропенія спостерігається рідко. З особливою обережністю препарат слід назначати пацієнтам з

колагенозами, пацієнтам, які проходять курс лікування імунодепресантами, приймають алопуринол або прокаїнамід, а також при поєднанні цих станів, особливо на тлі наявного порушення функції нирок. У деяких таких пацієнтів розвиваються тяжкі інфекції, що не завжди піддаються інтенсивній терапії антибіотиками. При прийомі препарату таким пацієнтам слід проводити періодичний контроль кількості лейкоцитів у крові та їх диференційний підрахунок (до лікування, кожні 2 тижні протягом перших трьох місяців терапії і періодично надалі) та попередити хворого про необхідність повідомляти про будь-які ознаки інфекції (наприклад підвищення температури, біль у горлі). У разі виникнення нейтропенії (кількість нейтрофілів $< 1000 \text{ мм}^3$) застосування препарату слід припинити. Після припинення терапії каптоприлом у більшості пацієнтів кількість нейтрофілів швидко повертається до нормального рівня.

Протеїнурія: у пацієнтів з порушеною функцією нирок або у тих, хто приймає відносно високі дози каптоприлу (більше 150 мг/добу), можливий розвиток протеїнурії. Рівень білка в сечі більше 1 г на добу було зареєстровано приблизно у 0,7 % пацієнтів, які отримували каптоприл. Нефротоксичний синдром діагностований у 20 % пацієнтів з протеїнурією. У більшості випадків протеїнурія зникла протягом 6 місяців після відміни препарату. Параметри функції нирок, такі як рівень азоту сечовини і креатиніну, змінювався рідко. У хворих із порушеною функцією нирок необхідно проводити визначення рівню білка в сечі до початку лікування та періодично контролювати його під час терапії препаратом.

Анафілактоїдні реакції: у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час проведення десенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилих, можливий розвиток стійких, таких, що загрожують життю анафілактоїдних реакцій. Тому лікування інгібіторами АПФ слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які проходять подібні заходи десенсибілізації.

Анафілактоїдні реакції під час високопроточного діалізу/аферезу ліпопротеїдів низької щільності: у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час проходження гемодіалізу із застосуванням високопроточних мембран, можливий розвиток стійких анафілактоїдних реакцій. Розвитку цих реакцій можна уникнути шляхом заміни діалізних мембран на мембрани іншого типу або прийому антигіпертензивних засобів іншого класу.

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, під час проведення аферезу ліпопротеїдів низької щільності можливий розвиток стійких анафілактоїдних реакцій. Розвитку цих реакцій можна уникнути шляхом тимчасового припинення застосування інгібіторів АПФ перед кожним аферезом.

Хірургічні втручання/анестезія: у пацієнтів, які піддаються серйозним хірургічним втручанням або анестезії препаратами, що знижують артеріальний тиск, може розвинути артеріальна гіпотензія. Артеріальну гіпотензію, що виникла у такому випадку, потрібно відкоригувати за допомогою збільшення об'єму циркулюючої крові шляхом введення додаткового об'єму рідини.

Пацієнти з цукровим діабетом: інгібітори АПФ слід приймати з обережністю пацієнтам з цукровим діабетом, які приймають пероральні протидіабетичні засоби або інсулін, а

також регулярно проводити контроль рівня глюкози крові, особливо протягом першого місяця лікування.

Застосування інгібіторів АПФ, у тому числі каптоприлу, пацієнтам негроїдної раси є менш ефективним для зниження артеріального тиску, ніж пацієнтам іншої раси, внаслідок переважання низьких фракцій реніну.

ГІДРОХЛОРТІАЗИД

Ниркова недостатність: препарат слід з обережністю застосовувати при порушенні функції нирок, оскільки тiazидні діуретики можуть призвести до азотемії. Також можлива кумуляція препарату. При прогресуванні захворювання нирок, що характеризуються підвищенням рівня залишкового азоту крові, слід ретельним чином оцінити доцільність продовження терапії і у випадку необхідності – припинити лікування.

Печінкова недостатність: слід з обережністю застосовувати препарат при порушенні функції печінки або при прогресуючих захворюваннях печінки, оскільки тiazидні діуретики можуть спричинити порушення водно-електролітного балансу, що у свою чергу, може призвести до швидкого розвитку печінкової коми.

Метаболічні та ендокринні порушення: при лікуванні тiazидами можливе зниження глюкозотолерантності. Може виникати необхідність у модифікації доз протидіабетичних засобів, у тому числі інсуліну. На тлі терапії тiazидами може маніфестувати латентний цукровий діабет.

Із застосуванням тiazидних діуретиків було пов'язано підвищення рівня холестерину і тригліцеридів.

У деяких пацієнтів, які приймають тiazиди, може виникати гіперурикемія або загострення подагри.

Порушення електролітного балансу: у випадку застосування діуретичної терапії необхідно проводити періодичний моніторинг рівня електролітів у сироватці крові.

Тiazиди, у тому числі і гідрохлортiazид, можуть викликати водно-електролітний дисбаланс (гіпокаліємія, гіпонатріємія і гіпохлоремічний алкалоз). Попереджувальними симптомами, які свідчать про наявність водно-електролітного дисбалансу, є сухість у роті, спрага, слабкість, в'ялість, сонливість, стурбованість, біль у м'язах або судоми, м'язова слабкість, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія, а також шлунково-кишкові розлади, такі як нудота і блювання.

Хоча одночасне застосування з каптоприлом зменшує ризик розвитку гіпокаліємії, спричиненої гідрохлортiazидом, до групи підвищеного ризику розвитку гіпокаліємії відносяться пацієнти з цирозом печінки, підвищеним діурезом, недостатнім пероральним заміщенням втрати електролітів, а також особи, які отримують терапію глюкокортикостероїдами або аденокортикотропним гормоном.

У спекотну пору року у пацієнтів, схильних до набряків, може виникнути гіпонатріємія, зазвичай помірна і така, що не потребує лікування.

Тiazиди можуть знижувати ниркову екскрецію кальцію і, таким чином, спричиняти коливання

або незначне підвищення концентрації кальцію. Тому перед проведенням визначення функціонального стану паращитовидних залоз застосування препарату слід припинити.

Антидопінговий тест: гідрохлортіазид, який входить до цього препарату, може давати позитивний результат при проведенні антидопінгового тесту.

Інше: реакції гіперчутливості можуть виникати у пацієнтів з наявністю або відсутністю випадків розвитку алергії або бронхіальної астми в анамнезі. Повідомлялося про можливий розвиток або загострення системного червоного вовчака.

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія і вторинна гостра закритокутова глаукома: лікарські засоби, що містять сульфаніламід або його похідні, можуть викликати ідіосинкразію, яка призводить до хоріоїдального випіту з дефектом зорового поля, транзиторної міопії і гострої закритокутової глаукоми. Гідрохлортіазид є похідним сульфаніламідів, однак до цього часу повідомлялося лише про окремі випадки виникнення закритокутової глаукоми на тлі застосування гідрохлортіазиду. До симптомів цього захворювання відносяться різке зниження гостроти зору або біль в очах. Як правило, ці симптоми розвиваються через кілька годин або кілька тижнів після початку терапії цим препаратом. Якщо залишити гостру закритокутову глаукому без лікування, це може призвести до необоротної втрати зору у пацієнта. При виявленні такого симптому, перш за все, слід якомога швидше відмінити терапію цим препаратом. Якщо після цього внутрішньоочний тиск залишається неконтрольований, можна розглянути доцільність медикаментозного або хірургічного лікування. Фактори ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть включати наявність в анамнезі алергії на сульфаніламід або пеніцилін.

Гостра респіраторна токсичність

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

Препарат може впливати на результати наступних лабораторних аналізів:

- препарат може знижувати рівень зв'язаного з білками йоду у плазмі крові;
- лікування препаратом слід припинити перед проведенням лабораторного обстеження з метою оцінки функції паращитовидних залоз;
- препарат здатний підвищувати концентрацію вільного білірубину в сироватці крові.

Немеланомний рак шкіри

Підвищення ризику розвитку немеланомного раку шкіри (базальноклітинної карциноми і

плоскоклітинної карциноми) після застосування високих сумарних доз гідрохлортіазиду було виявлено у двох епідеміологічних дослідженнях, що базуються на даних Данського національного реєстру онкологічних захворювань. В якості можливого механізму розвитку немеланомного раку шкіри може виступати фотосенсибілізуюча дія гідрохлортіазиду.

Пацієнтів, які приймають гідрохлортіазид, слід інформувати про ризик розвитку немеланомного раку шкіри, про необхідність регулярної перевірки шкіри на наявність нових вогнищ і щодо необхідності негайної консультації лікаря при появі підозрілих новоутворень на шкірі.

Пацієнти повинні бути проінформовані про профілактичні заходи, такі як обмеження впливу сонячного світла та УФ-променів, а також про необхідність застосування у разі їх впливу адекватного захисту шкіри (одяг, сонцезахисні креми тощо).

Підозрілі ураження шкіри повинні бути терміново діагностовані, включаючи проведення гістологічного дослідження біоптатів. Питання про застосування гідрохлортіазиду пацієнтам, які раніше перенесли немеланомний рак шкіри, може потребувати перегляду.

КОМБІНАЦІЯ КАПТОПРИЛУ І ГІДРОХЛОРТІАЗИДУ

Вагітність. Препарат не слід застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим препаратом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити та замінити іншим лікарським засобом, що дозволений до застосування вагітним.

Ризик розвитку гіпокаліємії: комбінація інгібіторів АПФ і тіазидів не виключає можливості розвитку гіпокаліємії. Необхідно проводити регулярний моніторинг рівня калію у крові.

Комбінація з літієм: одночасне застосування каптоприлу з літієм не рекомендується через посилення токсичності останнього (див. розділ «Взаємодія з нашими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лактоза: у зв'язку з наявністю у складі препарату Капотіазид® лактози пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями переносимості лактози, галактози, дефіциту лактази Лапа або глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід приймати цей лікарський засіб.

Пацієнти, які отримують одночасну терапію інгібіторами АПФ і МРМ (мішень рапаміцину у ссавців) інгібіторами (наприклад, темсіролімус, сіролімус, еверолімус), можуть мати підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку.

Якщо терапія, яка включає подвійну блокаду, вважається абсолютно необхідною, то це має відбуватися тільки під наглядом лікаря та ретельним моніторингом функції нирок, електролітів і артеріального тиску.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб не слід застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти.

Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.

Препарат у період годування груддю не слід призначати.

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

Як і при застосуванні інших антигіпертензивних лікарських засобів, здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами може погіршуватися, особливо на початку лікування або у випадку зміни дозування, а також у поєднанні з алкоголем. Ці ефекти залежать від індивідуальної чутливості пацієнта.

Спосіб застосування та дози.

Капотіазид® слід приймати за 1 годину до їди, в один прийом, або розділивши добову дозу на 2 прийоми.

Дози слід добирати індивідуально відповідно до клінічної картини захворювання.

Початкова доза становить $\frac{1}{2}$ таблетки (25 мг каптоприлу та 6,25 мг гідрохлортіазиду) 1 раз на добу. У разі необхідності посилення гіпотензивного ефекту дозу Капотіазиду можна збільшити до 1 таблетки (50 мг каптоприлу та 12,5 мг гідрохлортіазиду) на добу. Очікуваний терапевтичний ефект настає повністю через 6-8 тижнів після початку лікування. Коректування дози слід проводити із 6-тижневими інтервалами, якщо клінічні прояви не потребують більш швидкої зміни дозування. При недостатньому зниженні артеріального тиску у схему лікування можна включити додатково каптоприл і гідрохлортіазид у вигляді окремих препаратів. При цьому добова доза каптоприлу не повинна перевищувати 150 мг, гідрохлортіазиду – 50 мг.

Оскільки каптоприл і гідрохлортіазид виводяться з організму переважно нирками, при порушенні їх функції рівень останніх може збільшуватися, тому рекомендується зниження дози або збільшення інтервалу між прийомами. При показниках креатинінового кліренсу 30-80 мл/хв: початкова доза становить 25 мг/6,25 мг 1 раз на добу, вранці.

Поєднання каптоприл/гідрохлортіазид протипоказане пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс < 30 мл/хв).

Для пацієнтів з порушенням водно-сольового обміну, пацієнтів літнього віку, з цукровим діабетом початкова доза становить 25 мг/6,25 мг 1 раз на добу.

Після досягнення бажаного терапевтичного ефекту дозу препарату зменшувати до мінімально ефективної.

Діти.

Даних щодо застосування препарату дітям немає.

Передозування.

Симптоми: зниження діурезу, електролітний дисбаланс, важка гіпотонія, пригнічення свідомості, включаючи кому, судоми, парези, порушення серцевого ритму, брадикардія, ниркова недостатність, тахікардія, шок, слабкість, запаморочення, спазми м'язів, парестезія, виснаження, нудота, блювання, спрага, поліурія, олігурія, анурія, відхилення у лабораторних показниках: гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремія, алкалоз, підвищений рівень азоту сечовини в крові.

Лікування: необхідно приймати відповідні міри для попередження абсорбції (наприклад, промивання шлунку і введення сорбентів) і прискорення елімінації препарату. У випадку виникнення артеріальної гіпотонії хворому необхідно надати горизонтальне положення з припіднятими ногами і рекомендується якомога швидше ввести рідину та електроліти (калій, натрій, магній). Дуже важливо проводити постійний моніторинг показників балансу рідини і електролітів.

Каптоприл може бути виведений з циркулюючої крові шляхом гемодіалізу. Ступінь виведення гідрохлортіазиду шляхом гемодіалізу не встановлений.

Побічні реакції.

Для визначення частоти розвитку побічних реакцій використовується наступна класифікація: часто ($>1/100$, $<1/10$), нечасто ($>1/1000$, $<1/100$), рідко ($>1/10000$, $<1/1000$) і дуже рідко ($<1/10000$).

Каптоприл

З боку системи крові і лімфатичної системи: дуже рідко – нейтропенія/агранулоцитоз, панцитопенія, особливо у пацієнтів з порушеною функцією нирок, анемія (включаючи апластичну і гемолітичну анемію), тромбоцитопенія, лімфаденопатія, еозинофілія, аутоімунні захворювання та/або позитивні ANA-титри, лейкопенія.

З боку обміну речовин і харчування: рідко – анорексія; дуже рідко – гіперкаліємія, гіпокаліємія.

Психічні розлади: часто – порушення сну; дуже рідко – сплутаність свідомості, депресія.

З боку нервової системи: часто – порушення смаку, запаморочення; рідко – сонливість, головний біль, парестезії; дуже рідко – цереброваскулярні порушення, включаючи інсульт або синкопе.

З боку органів зору: дуже рідко – нечіткість зору.

З боку серцево-судинної системи: нечасто – тахікардія або тахіаритмія, стенокардія, пальпітація, артеріальна гіпотензія, синдром Рейно, припливи, блідість; дуже рідко – зупинка серця, кардіогенний шок.

З боку органів дихання, грудної клітки, середостіння: часто – сухий подразнювальний (непродуктивний) кашель, диспное; дуже рідко – бронхоспазм, риніт, алергічний

альвеоліт/еозинофільна пневмонія.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – нудота, блювання, подразнення шлунка, абдомінальний біль, діарея, запори, сухість у роті; рідко – стоматит/афтозні виразки, інтерстиціальний ангіоневротичний набряк; дуже рідко – глосит, пептична виразка, панкреатит.

Гепатобіліарні розлади: дуже рідко – порушення функції печінки, холестази (включаючи жовтяницю), гепатит (включаючи некроз), підвищення рівня печінкових ферментів і білірубіну.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: часто – свербіж з висипанням та без висипання, алопеція; нечасто – ангіоневротичний набряк; дуже рідко – кропив'янка, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, фоточутливість, еритродермія, пемфігоїдні реакції і ексфоліативний дерматит.

З боку м'язів і сполучної тканини: дуже рідко – міалгія, артралгія.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: рідко – порушення функції нирок (включаючи ниркову недостатність), поліурія, олігоурія, збільшення частоти сечовипускання; дуже рідко – нефротичний синдром.

З боку репродуктивних органів і молочних залоз: дуже рідко – імпотенція, гінекомастія.

Загальні розлади: нечасто – біль у груднині, підвищена втомлюваність, нездужання, дуже рідко – гарячка, слабкість.

Лабораторні показники: дуже рідко – протеїнурія, еозинофілія, збільшення концентрації калію у сироватці крові, зниження концентрації натрію у сироватці крові, підвищення рівня азоту сечовини, сироваткового креатиніну і білірубіну, зниження рівня гемоглобіну, гематокриту, лейкоцитів, тромбоцитів, позитивні ANA-титри, збільшення ШОЕ, хибно-позитивний результат аналізу сечі на ацетон.

Гідрохлортіазид

Інфекції та інвазії: сіалоаденіт.

З боку крові і лімфатичної системи: лейкопенія, нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія, апластична анемія, гемолітична анемія, пригнічення функції кісткового мозку.

Порушення метаболізму і харчування: анорексія, гіперкаліємія, глюкозурія, гіперурикемія, електролітний дисбаланс (включаючи гіпонатріємію і гіпокаліємію), підвищення рівня холестерину і тригліцеридів, гіпомагніємія, гіперглікемія, гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому, гіперурикемія, що може провокувати подагричні напади у пацієнтів з асимптомним перебігом захворювання, зниження глюкозотолерантності, що може зумовити маніфестацію латентного цукрового діабету.

Психічні розлади: стурбованість, депресія, порушення сну, нервозність, сплутаність свідомості, дезорієнтація, зміни настрою.

З боку нервової системи: втрата апетиту, парестезії, запаморочення, головний біль, судоми, сонливість.

З боку органів зору: ксантопсія, перехідна нечіткість зору, гостра міопія і вторинна гостра закритокутова глаукома, невідомо- хоріоїдальний випіт.

З боку органів слуху і лабіринту: вертиго.

З боку серцево-судинної системи: ортостатична гіпотензія, серцеві аритмії; некротичний ангіїт (васкуліт, шкірний васкуліт).

З боку органів дихання, органів грудної клітки і середостіння: респіраторний дистрес (включаючи пневмоніт і набряк легень);

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

З боку шлунково-кишкового тракту: подразнення шлунка, діарея, запор, панкреатит, сухість у роті, відчуття спраги, нудота, блювання.

Гепатобіліарні розлади: жовтяниця (внутрішньопечінкова холестатична жовтяниця), холецистит.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: реакції фоточутливості, висипання, шкірні прояви вовчакоподібного синдрому, реактивації червоного шкірного вовчака, кропив'янка, анафілактичні реакції, токсичний епідермальний некроліз, шок, пурпура, синдром Стівенса-Джонса.

З боку м'язів і сполучної тканини: м'язовий спазм, м'язовий біль.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: порушення функції нирок, інтерстиціальний нефрит.

Новоутворення (доброякісні, злоякісні та неуточнені, включаючи кісти та поліпи): частота невідома – немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома і плоскоклітинна карцинома).

Підвищення ризику розвитку немеланомного раку шкіри після застосування високих сумарних доз гідрохлортіазиду було виявлено в епідеміологічних дослідженнях (див. розділ «Особливості застосування»).

Загальні розлади: гарячка, слабкість, статеві розлади.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки № 10 у блістері, 2 блістери в пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.