

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КАПТОПРЕС 12,5-ДАРНИЦЯ

(CAPTOPRES 12,5-DARNITSA)

Склад:

діючі речовини: captopril, hydrochlorothiazide;

1 таблетка містить: каптоприлу 50 мг, гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактоза моногідрат, кремнію діоксид колоїдний безводний, крохмаль картопляний, кислота стеаринова.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою та рискою, зі специфічним запахом.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Каптоприл і діуретики. Код АТХ C09B A01.

Фармакологічні властивості.

Каптопрес 12,5-Дарниця – комбінований антигіпертензивний лікарський засіб, що містить дозовану комбінацію каптоприлу і гідрохлоротіазиду.

Каптоприл – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Пригнічує утворення ангіотензину II, перешкоджаючи його судинозвужувальній дії і стимулювальному впливу на секрецію альдостерону у надниркових залозах. Знижує загальний периферичний судинний опір, артеріальний тиск, зменшує переднавантаження на міокард, знижує тиск у правому передсерді і малому колі кровообігу.

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

Фармакокінетика.

Каптоприл при застосуванні внутрішньо активно абсорбується у травному тракті. Час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові становить приблизно 1 годину. З білками плазми крові зв'язується 25-30 % каптоприлу. Метаболізується у печінці. Головними метаболітами є каптоприл-цистеїн, дисульфідний димер каптоприлу. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) – приблизно 2-3 години. 95 % каптоприлу виводиться нирками: 50 % у вигляді метаболітів, до 50 % у незміненому стані.

Гідрохлоротіазид при застосуванні внутрішньо абсорбується у травному тракті на 68-78 %. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) становить приблизно 3-4 години. 20-75 % гідрохлоротіазиду виводиться нирками у незміненому стані.

У хворих із нирковою недостатністю виведення лікарського засобу сповільнюється.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до каптоприлу, інших інгібіторів АПФ, до гідрохлоротіазиду, інших препаратів, похідних сульфонамідів, або до інших компонентів лікарського засобу.

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

Вроджений (ідіопатичний) ангіоневротичний набряк.

Виражені порушення функції нирок (концентрація креатиніну у плазмі крові більше 1,8 мг/100 мл або кліренс креатиніну менше 30 мл/хв), тяжка ниркова недостатність.

Двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної нирки з прогресуючою азотемією.

Стан після трансплантації нирки.

Анурія.

Стеноз устя аорти та інші обструктивні порушення, що утруднюють викид крові з лівого шлуночка.

Гіпертрофічна кардіоміопатія з низьким серцевим викидом.

Тяжкі порушення функції печінки (прекоматозний стан, печінкова кома, печінкова недостатність).

Первинний гіперальдостеронізм.

Порфірія.

Гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпонатріємія при гіповолемії, гіперкальціємія, подагра.

Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні препарату з такими лікарськими засобами можливе:

з діуретиками (тіазидні або петльові) – ризик розвитку артеріальної гіпотензії внаслідок дегідратації, спричиненої прийомом високих доз діуретиків. Гіпотензивний ефект можна зменшити шляхом припинення застосування діуретиків, збільшення споживання об'єму рідини та солі, зменшення початкових доз каптоприлу;

з α - та β -адреноблокаторами, блокаторами кальцієвих каналів пролонгованої дії та іншими гіпотензивними засобами, органічними нітратами, інгібіторами МАО, снодійними засобами (нітразепам), транквілізаторами (алпразолам) – посилення гіпотензивної дії лікарського засобу; комбінацію даних лікарських засобів застосовувати з обережністю;

з етанолемісними лікарськими засобами та напоями, барбітуратами, наркотичними засобами, нейролептиками, трициклічними антидепресантами – посилення гіпотензивної дії лікарського засобу та ортостатичної гіпотензії;

з симпатоміметиками, естрогенами, метанаміном – послаблення гіпотензивної дії лікарського засобу, тому слід ретельно контролювати показники артеріального тиску у пацієнта;

з нестероїдними протизапальними засобами – послаблення гіпотензивної дії лікарського засобу та зниження функції нирок із збільшенням концентрації калію у плазмі крові; рідко можливий розвиток гострої ниркової недостатності, особливо у хворих із порушенням функції нирок. Комбінацію даних лікарських засобів застосовувати з обережністю. Перед початком лікування слід нормалізувати водно-сольовий обмін, під час лікування проводити періодичний контроль функції нирок. При застосуванні великих доз саліцилатів гідрохлоротіазид може посилювати їх токсичну дію на центральну нервову систему;

з препаратами, що підвищують концентрацію калію в сироватці крові (гепарин, циклоспорин, калійзберігаючі діуретики – амілорид, спіронолактон, триамтерен), препаратами та добавками, що містять калій – помітне збільшення концентрації калію у плазмі крові; не рекомендується одночасно застосовувати комбінацію даних лікарських засобів. При одночасному призначенні через наявну гіпокаліємію їх слід застосовувати з великою обережністю і з частим моніторингом концентрації калію в сироватці крові;

з алопуринолом, прокаїнамідом, імуносупресивними (азатіоприн) та цитостатичними засобами – пригнічення кровотворення;

з діазоксидом – посилення гіперглікемічної, гіперурикемічної, гіпотензивної дії; може бути необхідним періодичний контроль рівня глюкози в крові і концентрації сечової кислоти;

з анестетиками, недеполяризуючими міорелаксантами, препаратами для ініціювання

наркозу, (тубокурарину хлорид, галаміну триетіодид) – посилення дії вищевказаних лікарських засобів; може бути необхідним коригування дози та водно-сольового обміну перед проведенням хірургічної операції;

з препаратами літію, солями кальцію – посилення дії вищевказаних лікарських засобів; не рекомендується одночасно застосовувати комбінацію даних лікарських засобів. Одночасне застосування інгібіторів АПФ і літію може спричинити тимчасове підвищення рівня літію в сироватці крові та інтоксикацію літієм. Супутнє застосування інгібіторів АПФ та тіазидних діуретиків може додатково збільшити рівні літію в сироватці крові та підвищити ризик інтоксикації літієм. Тому не рекомендується одночасне застосування каптоприлу з літієм. Якщо така комбінація лікарських засобів необхідна, то слід здійснювати ретельний моніторинг рівнів літію в сироватці крові;

з серцевими глікозидами – підвищення токсичності препаратів дигіталісу (аритмії) на тлі гіпокаліємії, спричиненої гідрохлоротіазидом;

з карбамазепіном – підвищення ризику розвитку гіпонатріємії; може бути необхідним періодичний контроль рівня електролітів;

з амфотерицином В, карбенексолоном, глюкокортикостероїдами, кортикотропіном, стимулюючими проносними засобами – посилення електролітного дисбалансу, зокрема виникнення гіпокаліємії;

з метформіном – метаболічний ацидоз у хворих з порушенням функції нирок;

з метилдопою – в окремих випадках – гемолітична анемія;

з антидіабетичними препаратами, пероральними антикоагулянтами, препаратами для лікування подагри – послаблення дії вищевказаних лікарських засобів; може бути необхідним коригування дози лікарських засобів;

з лікарськими засобами, на ефекти яких впливають зміни рівня калію у плазмі крові, у тому числі:

- *антиаритмічні засоби класу I A (хінідин, гідрохінідин, дизопирамід), класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);*

- *нейролептики (тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифтороперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, тіаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);*

- *інші засоби: бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенно, галофантрин, кетансерин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, терфенадин, вінкамін внутрішньовенно* – існує ризик розвитку аритмії типу «пірует» на тлі можливої гіпокаліємії та гіпомагніємії; необхідний періодичний контроль рівня калію в плазмі крові та електрокардіограми;

з пресорними амінами (норадреналін) – слід припинити лікування препаратом за тиждень до початку хірургічної операції;

з антацидами, їжею, холестилолом, холестираміном – зниження всмоктування та зменшення біодоступності лікарського засобу;

з пробенецидом – зниження виведення каптоприлу;

з йодовмісними контрастними засобами – збільшення ризику гострої ниркової недостатності, особливо при введенні великих доз, унаслідок дегідратації, спричиненої гідрохлортіазидом. Перед введенням йоду необхідно нормалізувати рівень рідини в організмі.

Цитотоксичні засоби (наприклад циклофосфамід, метотрексат). Тіазиди можуть зменшувати виведення нирками цитотоксичних лікарських засобів і потенціювати їх міелосупресорний ефект.

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

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

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

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), ацетилсаліцилову кислоту >3 г/добу і неселективні НПЗП. При одночасному прийомі НПЗП можуть послаблювати антигіпертензивний ефект гідрохлортіазиду та посилювати вплив гідрохлортіазиду на рівень калію в сироватці крові.

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 лікарськими засобами, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові (наприклад глікозиди наперстянки та антиаритмічні лікарські засоби), та лікарських засобів, які спричиняють поліморфну тахікардію піруетного типу (шлуночкову тахікардію) (у тому числі деякі антиаритмічні засоби), оскільки гіпокаліємія є фактором, що сприяє розвитку піруетної тахікардії.

Дані клінічних випробувань показали, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів ангіотензин II рецептора або аліскірену пов'язана з вищою частотою проявів побічних реакцій, таких як гіпотензія, гіперкаліємія та зниженням функцій нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно з окремим застосуванням препаратів, що діють на РААС.

Застосування лікарського засобу може призвести до позитивного результату при аналізі сечі на ацетон.

Лікарський засіб можна застосовувати для лікування гострого інфаркту міокарда у поєднанні з ацетилсаліциловою кислотою (кардіологічні дози), тромболітичними засобами, β -адреноблокаторами та/або нітратами.

Особливості застосування.

Перед початком лікування препаратом слід зменшити або повністю припинити прийом діуретиків.

Перед призначенням інгібіторів АПФ слід відкоригувати об'єм циркулюючої крові (ОЦК), а також вирішити питання про призначення найнижчої ефективної оптимальної дози лікарського засобу.

Під час застосування лікарського засобу слід періодично визначати рівень електролітів (зокрема калію), вміст сечовини та креатиніну у плазмі крові, картину периферичної крові.

Під час застосування лікарського засобу показана дієта з низьким вмістом натрію.

Під час застосування лікарського засобу не рекомендується вживати алкогольні напої.

Лікарський засіб застосовувати з обережністю пацієнтам із порушенням водно-електролітного балансу (внаслідок інтенсивної сечогінної терапії, діареї, блювання, дієти зі зниженим вмістом натрію) та пацієнтам на гемодіалізі, оскільки можливий розвиток артеріальної гіпотензії. Перед застосуванням лікарського засобу слід провести корекцію водно-електролітного балансу.

Лікарський засіб застосовувати з обережністю хворим з вираженими порушеннями серцевої діяльності, пацієнтам літнього віку (від 65 років). Призначення лікарського засобу цієї категорії пацієнтів можливо тільки в умовах ретельного контролю артеріального тиску, функції нирок, стану водно-електролітного обміну.

У випадку виникнення гіпотонії пацієнту необхідно надати горизонтального положення (покласти на спину), а при необхідності – збільшити ОЦК за рахунок введення 0,9 % розчину натрію хлориду.

Особливості застосування, пов'язані з наявністю у складі лікарського засобу гідрохлоротіазиду.

Як і при застосуванні інших антигіпертензивних лікарських засобів, у деяких пацієнтів може виникати симптоматична артеріальна гіпотензія.

При лікуванні тіазидами можливе зниження глюкозотолерантності. Може виникнути потреба у модифікації доз протидіабетичних засобів, у тому числі інсуліну. На тлі терапії тіазидами може маніфестувати латентний цукровий діабет.

Тіазиди можуть зменшувати виведення нирками кальцію, а також спричинити невелике транзиторне підвищення рівня кальцію в сироватці крові. Значна гіперкальціємія може бути проявом латентного гіперпаратиреозу.

У пацієнтів, які отримують тіазиди, можуть розвиватися реакції гіперчутливості при наявності алергії чи бронхіальної астми в анамнезі, а також якщо пацієнти раніше не страждали на ці захворювання. Надходили повідомлення про загострення системного червоного вовчака або його активацію на тлі прийому тіазидів.

Лікарський засіб може впливати на результати наступних лабораторних аналізів:

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

Лікарський засіб застосовувати з обережністю при порушенні функції печінки або при

прогресуючих захворюваннях печінки, оскільки тіазидні діуретики можуть спричинити порушення водно-електролітного балансу, що може призвести до швидкого розвитку печінкової коми. Призначення лікарського засобу цієї категорії пацієнтів можливе тільки в умовах ретельного контролю артеріального тиску, функції нирок, стану водно-електролітного обміну.

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю при порушенні функції нирок, оскільки тіазидні діуретики можуть спричинити азотемію. Також можлива кумуляція лікарського засобу. При прогресуванні захворювань нирок, що характеризуються підвищенням рівня залишкового азоту крові, слід ретельно оцінити доцільність продовження терапії та у разі необхідності припинити лікування.

Гіпотензивна дія гідрохлоротіазиду може посилюватися після симпатектомії.

У пацієнтів, які приймають гідрохлоротіазид, можливе загострення подагри через підвищення концентрації сечової кислоти, клінічне виявлення прихованої форми цукрового діабету, загострення системного червоного вовчака.

Під час лікування тіазидними діуретиками повідомлялося про випадки реакцій фоточутливості. Якщо під час застосування лікарського засобу виникають реакції фоточутливості, то лікарський засіб рекомендується відмінити. Якщо лікар вважає за необхідне повторне призначення діуретика, рекомендується захистити ділянки тіла, які піддаються впливу сонячних променів або штучного УФ-опромінення.

Гідрохлоротіазид може спричинити водно-електролітний дисбаланс (гіпокаліємія, гіпонатріємія та гіпохлоремічний алкалоз). Симптоми: сухість у роті, спрага, слабкість, млявість, сонливість, неспокій, біль у м'язах або судоми, м'язова слабкість, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія та шлунково-кишкові розлади, такі як нудота і блювання. Хоча одночасне застосування з каптоприлом зменшує ризик розвитку гіпокаліємії, спричиненої гідрохлоротіазидом, до групи високого ризику розвитку гіпокаліємії належать пацієнти з цирозом печінки, підвищеним діурезом, недостатнім пероральним заміщенням втрати електролітів, а також особи, які отримують терапію глюкокортикостероїдами або адренкортикотропним гормоном. У спекотну погоду у пацієнтів, схильних до набряків, може виникнути гіпонатріємія, зазвичай помірна і така, що не вимагає лікування.

Гідрохлоротіазид може спричинити гіперкальціємію. Тому перед проведенням визначення функції паращитовидних залоз застосування лікарського засобу слід припинити.

Гідрохлоротіазид може підвищувати рівні холестерину і тригліцеридів, знижувати в крові вміст магнію та тиреоглобулінів, що зв'язують йод (без ознак порушень функції щитовидної залози).

Гідрохлоротіазид може стати причиною позитивного тесту на допінг.

Гідрохлоротіазид може спричинити гостру респіраторну токсичність, **включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Після прийому гідрохлоротіазиду повідомлялося про дуже рідкісні важкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи ГРДС. Набряк легень зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. На початку захворювання симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення стану легень та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, застосування гідрохлоротіазиду треба припинити і провести відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлоротіазиду.**

Хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість та вторинна закритокутова глаукома

Препарати, що містять гідрохлортіазид, що є похідним сульфонамідів можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопією та гостру закритокутову глаукому. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в оці і, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів з початку застосування препарату.

Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору. Основне лікування – це якнайшвидше припинити застосування лікарських засобів. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, необхідно застосовувати оперативні медикаментозні або хірургічні методи лікування. Факторами ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Особливості застосування, пов'язані з наявністю у складі лікарського засобу каптоприлу.

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 40 мл/хв). Початкові дози каптоприлу слід призначати відповідно до кліренсу креатиніну, а в подальшому залежно від реакції пацієнта на лікування. Слід регулярно проводити контроль показників функції нирок (на початку і періодично під час лікування): визначати рівень калію та креатиніну у плазмі крові.

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам з неускладненою артеріальною гіпертензією, оскільки в окремих випадках можливий розвиток симптоматичної артеріальної гіпотензії. Імовірність її розвитку зростає у пацієнтів із порушенням водно-електролітного балансу (внаслідок інтенсивної сечогінної терапії, діареї, блювання, дієти зі зниженим вмістом натрію) та пацієнтів на гемодіалізі. Також симптоматична гіпотензія спостерігалася у пацієнтів із серцевою недостатністю. Лікування таких хворих слід розпочинати під наглядом лікаря низькими дозами, при цьому ретельно підбирати дози. Це також стосується і пацієнтів з ішемічною хворобою серця або захворюванням судин мозку, у яких значне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або порушення мозкового кровообігу (інсульту).

Необхідно уникати прийому каптоприлу у разі розвитку кардіогенного шоку і при значних гемодинамічних порушеннях.

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам з реноваскулярною гіпертензією, оскільки при одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ підвищується ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності. Лікування таких хворих слід розпочинати під наглядом лікаря, низькими дозами, при цьому ретельно підбирати дози.

Очевидно, що комбіноване застосування інгібіторів АПФ, блокаторів ангіотензин II рецептора або аліскірену підвищує ризик виникнення гіпотензії, гіперкаліємії та призводить до зниження функцій нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів ангіотензин II рецептора або аліскірену не рекомендована.

Якщо терапія подвійною блокадою безумовно необхідна, її слід проводити під наглядом лікаря з частими перевітками функцій нирок, електролітів та артеріального тиску.

Не можна одночасно застосовувати інгібітори АПФ і блокатори ангіотензин II рецептора у пацієнтів, хворих на діабетичну нефропатію.

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю хворим на цукровий діабет, які приймають пероральні протидіабетичні засоби або інсулін, та регулярно проводити контроль рівня глюкози в крові, особливо протягом першого місяця лікування.

Дуже рідко прийом інгібіторів АПФ пов'язаний із синдромом, що починається з холестатичної жовтяниці і швидко прогресує до некрозу печінки та (іноді) призводить до летального наслідку. Механізм цього синдрому не визначений. Пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ і у яких розвинулась жовтяниця або помітне підвищення рівня печінкових ферментів, слід припинити застосування інгібіторів АПФ і звернутися до лікаря.

У пацієнтів, особливо які приймають відносно високі дози каптоприлу (більше 150 мг/доба) або з порушенням функції нирок, можливий розвиток протеїнурії. Вміст білка в сечі більше 1 г на добу було зареєстровано приблизно у 0,7 % пацієнтів, які отримували каптоприл. Нефротичний синдром діагностовано у 20 % пацієнтів з протеїнурією. У більшості випадків протеїнурія зникла протягом 6 місяців після відміни лікарського засобу. Параметри функції нирок, такі як рівень азоту сечовини та креатиніну, змінювались рідко. У хворих із порушенням функції нирок слід визначити вміст білка в сечі до лікування і періодично контролювати під час терапії лікарським засобом.

Повідомлялося про випадки нейтропенії, агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ. У пацієнтів з нормальною функцією нирок при відсутності інших факторів нейтропенія спостерігається рідко. Вкрай обережно лікарський засіб слід призначати хворим 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, які не завжди піддаються інтенсивній терапії антибіотиками. При застосуванні лікарського засобу у таких пацієнтів слід проводити періодичний контроль кількості лейкоцитів у крові та їх диференціальний підрахунок (до лікування, кожні 2 тижні протягом перших трьох місяців терапії і періодично у подальшому) і попередити хворого про необхідність повідомляти про будь-які ознаки інфекції (підвищення температури, збільшення лімфатичних вузлів, біль у горлі). При виникненні нейтропенії (кількість нейтрофілів $< 1000/\text{мм}^3$) застосування лікарського засобу слід припинити. Після припинення терапії у більшості хворих кількість нейтрофілів швидко повертається до норми.

У деяких пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, у тому числі каптоприл, спостерігається підвищення рівня калію в сироватці крові. До групи ризику розвитку гіперкаліємії належать 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 в сироватці крові. Якщо прийом вищезазначених лікарських засобів на тлі лікування інгібіторами АПФ необхідний, слід регулярно проводити контроль рівня калію в сироватці крові.

Повідомлялося про випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини і гортані у деяких пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, особливо протягом перших тижнів лікування. В окремих випадках ангіоневротичний набряк може розвинути навіть після тривалого лікування інгібіторами АПФ. Зареєстровано поодинокі летальні випадки внаслідок ангіоневротичного набряку гортані або язика. У разі розвитку набряку слід негайно припинити прийом каптоприлу та провести відповідне лікування. Пацієнта необхідно госпіталізувати і встановити нагляд протягом принаймні 12-24 годин до повного зникнення симптомів. Для пацієнтів негроїдної раси характерний підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку.

У пацієнтів, які підлягають хірургічному втручанню або анестезії лікарськими засобами, які

знижують артеріальний тиск, каптоприл може блокувати підвищення утворення ангіотензину II під впливом компенсаторного викиду реніну. Артеріальну гіпотензію, що виникла у результаті цього механізму, слід скоригувати за допомогою введення додаткового об'єму рідини.

Під час застосування інгібіторів АПФ у пацієнтів може з'явитися стійкий непродуктивний кашель, що зникає після припинення лікування.

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час проведення десенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилих, можливий розвиток стійких анафілактоїдних реакцій. Розвитку цих реакцій можна уникнути шляхом тимчасового припинення прийому інгібіторів АПФ.

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час проходження гемодіалізу з використанням високопроточних мембран, можливий розвиток стійких анафілактоїдних реакцій. Розвитку цих реакцій можна уникнути шляхом заміни діалізних мембран на мембрани іншого типу або застосовувати антигіпертензивні засоби іншого класу.

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, під час проведення аферезу ЛПНП можливий розвиток стійких анафілактоїдних реакцій. Розвитку цих реакцій можна уникнути шляхом

тимчасового припинення прийому інгібіторів АПФ перед кожним аферезом.

Для лікарських засобів, що містять інгібітори АПФ, можлива перехрестна гіперчутливість.

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.

Одночасне застосування лікарського засобу з літієм не рекомендується через посилення токсичності останнього.

Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не можна застосовувати лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування препаратом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Лікарський засіб не слід застосовувати у період годування груддю.

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

При застосуванні лікарського засобу слід утримуватися від керування транспортними засобами або роботи з іншими механізмами, можливі запаморочення і сонливість, особливо на початку

терапії.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб застосовують внутрішньо за 1 годину до прийому їжі, оскільки при наявності їжі в шлунку всмоктування лікарського засобу знижується.

Дозу лікарського засобу встановлює лікар індивідуально, залежно від клінічної картини захворювання.

Початкова доза може становити $\frac{1}{2}$ таблетки (25 мг каптоприлу та 6,25 мг гідрохлоротіазиду) 1 раз на добу.

Надалі при необхідності підтримуючу дозу можна збільшити до 1 таблетки (50 мг каптоприлу та 12,5 мг гідрохлоротіазиду) 1 раз на добу.

Максимальний терапевтичний ефект настає 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 в схему лікування можна включити додатково каптоприл і гідрохлоротіазид у вигляді монопрепаратів. При цьому добова доза каптоприлу не повинна перевищувати 150 мг, гідрохлоротіазиду – 50 мг.

Хворі з порушенням функції нирок.

Оскільки каптоприл і гідрохлоротіазид виводяться з організму переважно нирками, то при порушенні їх функції рівень препаратів може зростати. Рекомендується зниження дози лікарського засобу: при кліренсі креатиніну від 30 до 80 мл/хв початкова доза становить $\frac{1}{2}$ таблетки (25 мг каптоприлу та 6,25 мг гідрохлоротіазиду) 1 раз на добу вранці.

Діти.

Даних щодо застосування лікарського засобу дітям немає.

Передозування.

Каптоприл.

Симптоми: різке зниження артеріального тиску, тахікардія, головний біль, відсутність апетиту, порушення смакових відчуттів, шкірні алергічні реакції, нейтропенія. У тяжких випадках можливі судом, парези, шок, ступор, порушення ритму серця, брадикардія, ниркова недостатність, електролітний дисбаланс. При появі цих симптомів слід негайно припинити прийом лікарського засобу та звернутися до лікаря.

Лікування. Хворому слід надати горизонтальне положення та промити шлунок.

При тяжких симптомах передозування хворий підлягає терміновій госпіталізації для проведення інтенсивних методів детоксикації, у тому числі гемодіалізу, та заходів, спрямованих на збільшення об'єму циркулюючої крові, нормалізацію функцій серцево-судинної, дихальної та нервової систем, відновлення функції нирок. Необхідно уникати проведення гемодіалізу через

високопродуктивні мембрани з поліакрилонітритметалосульфату, (AN69), гемофільтрації через можливість розвитку анафілактоїдних реакцій. Перитонеальний діаліз неефективний.

Симптоматична терапія, спрямована на нормалізацію артеріального тиску та усунення інших симптомів.

Гідрохлоротіазид.

Симптоми: слабкість, нудота, блювання, спрага, діарея. Ці явища швидко зникають при зменшенні дози або відміні лікарського засобу. У деяких випадках при прийомі високих доз лікарського засобу повідомлялося про можливість виникнення таких симптомів: тахікардія, артеріальна гіпотензія, шок, запаморочення, сплутаність свідомості, розлади свідомості, спазми м'язів, парестезії, виснаження, поліурія, олігурія, анурія, гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремія, алкалоз, підвищення рівня азоту сечовини в крові (у хворих із нирковою недостатністю). Тяжкими проявами передозування можуть бути важкі порушення водно-електролітного балансу та розвиток коматозного стану як результат безпосередньої патологічної дії гідрохлоротіазиду на центральну нервову систему.

Лікування. Для виведення лікарського засобу зі шлунка рекомендується викликати блювання; промивання шлунка, застосування сорбентів. У разі виникнення тяжких проявів передозування хворий підлягає негайній госпіталізації у спеціалізований лікувальний заклад для проведення інтенсивних детоксикаційних заходів (гемодіаліз), а також усунення водно-електролітних порушень, нормалізації функції серцево-судинної, дихальної та центральної нервової систем, відновлення функції нирок. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

Каптоприл.

З боку органів зору: нечіткість зору.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: сухий, подразливий (непродуктивний) кашель, диспное, бронхоспазм, риніт, ларингіт, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія, біль за грудиною.

З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, нудота, блювання, дискомфорт у епігастрії, абдомінальний біль, діарея, запор, стоматит/афтозні виразки, глосит, пептична виразка, панкреатит.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: порушення печінкової функції та холестази (включаючи жовтяницю), гепатит (включаючи некроз), підвищення рівня печінкових ферментів, гіпербілірубінемія.

З боку нирок та сечовидільної системи: порушення ниркової функції (включаючи ниркову недостатність), протеїнурія, поліурія, олігурія, підвищена частота сечовипускання, нефротичний синдром.

З боку обміну речовин, метаболізму: анорексія, гіпоглікемія, гіперкаліємія, гіпонатріємія.

З боку нервової системи: головний біль, сонливість, порушення смаку, запаморочення, астенія, парестезії, порушення мозкового кровообігу (включаючи інсульт і синкопе).

З боку психіки: порушення сну, сплутаність свідомості, депресія.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, синдром Рейно, припливи, блідість, тахікардія або тахіаритмія, стенокардія, прискорене серцевиття, кардіогенний шок, зупинка серця.

З боку крові та лімфатичної системи: еозинофілія, панцитопенія (особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок), тромбоцитопенія, анемія (включаючи апластичну та гемолітичну), лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз.

З боку імунної системи: свербіж з висипом або без висипу, висипання, алопеція, ангіоневротичний набряк обличчя, повік, язика, інтерстиціальний ангіоневротичний набряк, периферичні набряки, кропив'янка, синдром Стівенса-Джонсона, поліморфна еритема, фоточутливість, еритродерма, пемфігоїдні реакції, ексфоліативний дерматит, аутоімунні захворювання, гарячка.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: свербіж з висипом або без висипу, висипання, алопеція, поліморфна еритема, фоточутливість, еритродерма, пемфігоїдні реакції, ексфоліативний дерматит.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: міалгія, артралгія.

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: імпотенція, гінекомастія.

Загальні розлади: слабкість, стомлюваність, лімфаденопатія.

Лабораторні показники: збільшення вмісту BUN, креатиніну сироватки крові, зниження рівня гемоглобіну, гематокриту, підвищення ШОЕ, підвищення рівня антинуклеарних антитіл, може спричинити хибнопозитивний результат аналізу сечі на ацетон.

Гідрохлоротіазид.

З боку органів зору: ксантопсія, мінуща нечіткість зору, гостра міопія, гостра закритокутова глаукома; частота невідома - хоріоїдний випіт.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: респіраторні порушення (включаючи пневмоніт і набряк легенів), дуже рідко - гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»)

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

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: жовтяниця (внутрішньопечінкова холестатична жовтяниця), холецистит.

З боку нирок та сечовидільної системи: порушення ниркової функції, ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит.

З боку обміну речовин, метаболізму: анорексія, гіперглікемія, глюкозурія, зниження толерантності до глюкози, що може спровокувати маніфестацію латентного цукрового діабету; гіперурикемія, що може провокувати напади подагри у пацієнтів з асимптомним перебігом захворювання; порушення електролітного балансу, зокрема гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію та кому; ацидоз; гіпокаліємія; гіпонатріємія;

гіпомагніємія; гіперкальціємія; підвищення рівня холестерину та тригліцеридів.

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

З боку психіки: занепокоєння, нервозність, депресія, зміни настрою, порушення сну, дезорієнтація, сплутаність свідомості.

З боку серцево-судинної системи: постуральна артеріальна гіпотензія, серцева аритмія; некротичний васкуліт (васкуліт, шкірний васкуліт).

З боку крові та лімфатичної системи: лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, апластична анемія, гемолітична анемія, порушення діяльності кісткового мозку.

З боку імунної системи: реакції фоточутливості, висипання, екзема, пурпура, вовчакоподібний синдром, реактивація шкірного червоного вовчака, кропив'янка, анафілактичні реакції, анафілактичний шок, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: реакції фоточутливості, висипання, екзема, пурпура, вовчакоподібний синдром, реактивація шкірного червоного вовчака, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса - Джонсона.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: біль у м'язах, м'язовий спазм.

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: статеві розлади.

Загальні розлади: гарячка, слабкість, виснаження.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 2 контурні чарункові упаковки в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.