

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КАПТОПРИЛ

(CAPTOPRIL)

### **Склад:**

*діюча речовина:* captopril;

1 таблетка містить каптоприлу, у перерахуванні на 100 % речовину – 25 мг;

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

**Лікарська форма.** Таблетки.

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

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), монокомпонентні.

Код АТХ C09A A01.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Позитивні ефекти інгібіторів АПФ виявляються головним чином внаслідок пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи плазми. Ренін – це ендогенний фермент, який синтезують нирки і який надходить у загальний кровообіг, де він перетворює ангіотензиноген в ангіотензин-I, відносно неактивний декапептид. Потім ангіотензин-I перетворюється за допомогою АПФ, пептидилдипептидази, в ангіотензин-II. Ангіотензин-II – це потужний вазоконстриктор, відповідальний за звуження артеріальних судин та підвищення тиску крові, а також за стимуляцію надниркових залоз продукувати альдостерон. Пригнічення АПФ призводить до зниження рівня ангіотензину-II у плазмі крові, що зменшує вазопресорну активність та продукування альдостерону. Хоча зниження рівня останнього є невеликим, може відбутися незначне збільшення концентрацій калію у сироватці крові, паралельно з втратою натрію та рідини. Відміна негативного оборотного зв'язку ангіотензину-II з продукуванням реніну призводить до збільшення активності реніну у плазмі крові.

Іншою функцією перетворювального ферменту є деградація потужного вазодепресивного кінінпептидбрадикініну до неактивних метаболітів. Тому пригнічення АПФ призводить до збільшення активності калікреїн-кінін-системи, яка бере участь у розширенні периферичних судин шляхом активації простагландинової системи; можливо, цей механізм залучений до гіпотензивного ефекту інгібіторів АПФ та відповідає за певні побічні реакції.

Зниження тиску крові зазвичай відбувається максимум через 60–90 хвилин після перорального введення індивідуальної дози каптоприлу. Тривалість ефекту залежить від дози. Зниження тиску крові може прогресувати, і щоб досягнути максимального терапевтичного ефекту, може потребуватися кілька тижнів терапії. Ефекти каптоприлу та тіазидних діуретиків щодо зниження тиску крові доповнюють один одного.

При тривалому застосуванні каптоприл зменшує вираженість гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, запобігає прогресуванню серцевої недостатності та уповільнює розвиток дилатації лівого шлуночка. Знижує тонус виносних артеріол клубочків нирок, тим самим покращуючи внутрішньоклубочкову гемодинаміку, та перешкоджає розвитку діабетичної нефропатії.

#### *Фармакокінетика.*

Каптоприл є перорально активним препаратом, який не потребує біотрансформації для виявлення ефекту. Середня мінімальна абсорбція становить приблизно 75 %. Пікові концентрації у плазмі досягаються протягом 60–90 хвилин. Присутність їжі у шлунково-кишковому тракті знижує абсорбцію приблизно на 30–40 %. Зв'язування з білками, здебільшого з альбуміном, становить приблизно 25–30 %. Уявний період напіввиведення незміненого каптоприлу з крові становить приблизно 2 години. Більше 95 % дози, що всмокталась, виводиться з сечею протягом 24 годин; 40–50 % – це незмінений препарат, інше – це неактивні дисульфідні метаболіти (дисульфід каптоприлу і дисульфід цистеїну каптоприлу). Порушення функції нирок може призвести до накопичення препарату. Тому для пацієнтів з порушенням функції нирок дозу слід зменшити та/або слід подовжити інтервали між прийомами дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Дослідження на тваринах вказують на те, що каптоприл не проникає значною мірою через гематоенцефалічний бар'єр.

*Період годування груддю.* Є дані, що у жінок, які приймали перорально каптоприл 100 мг 3 рази на добу щоденно, середній піковий рівень у грудному молоці становив 4,7 мкг/л через 3,8 години після прийому дози. Згідно з цими даними максимальна добова доза, яку може отримати немовля, становить менше 0,002 % добової дози матері. Каптоприл можна вивести з загального кровообігу за допомогою гемодіалізу та перитонеального діалізу. Кліренс шляхом гемодіалізу становить 4,8–7,2 л/год, залежно від застосованих фільтрів. Протягом 4-годинного гемодіалізу 30–40 % каптоприлу виводяться з крові, у той час коли виведення метаболітів є дещо меншим.

Дисульфідні метаболіти каптоприлу виводяться нирками повільніше, ніж каптоприл. Оскільки дисульфідні метаболіти в організмі знову перетворюються у каптоприл, то накопичення каптоприлу можна очікувати у пацієнтів з нирковою недостатністю. Накопичення метаболітів каптоприлу у пацієнтів з нирковою недостатністю спричиняє сильніший фармакодинамічний ефект та пролонговану дію. Тому у таких пацієнтів дози каптоприлу слід коригувати відповідно до функції нирок.

У пацієнтів з порушенням функції печінки ренін-ангіотензинова система функціонує нормально. Оскільки каптоприл – це препарат, а не проліки, його ефект порівнянний із таким,

що спостерігався у пацієнтів з гіпертензією без порушень функції печінки.

У пацієнтів із серцевою недостатністю виведення каптоприлу уповільнюється. Тому пацієнтів із серцевою недостатністю слід лікувати меншою початковою дозою каптоприлу, і дози слід коригувати відповідно до досягнутого терапевтичного ефекту.

Фармакокінетика каптоприлу у здорових добровольців *літнього віку* є такою самою, як у молодших за віком здорових добровольців. Тому пацієнтам літнього віку з гіпертензією та нормальною функцією нирок можна вводити звичайні щоденні дози каптоприлу.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

- Артеріальна гіпертензія.
- Серцева недостатність. Каптоприл призначають для лікування хронічної серцевої недостатності зі зниженням систолічної функції шлуночків, а також у комбінації з діуретиками і, при необхідності, з дигіталісом і бета-блокаторами.
- Інфаркт міокарда:
  - для короткотривалого (4 тижні) лікування можливе призначення каптоприлу протягом 24 годин після перенесеного інфаркту міокарда пацієнтам зі стабільним станом;
  - для довготривалої профілактики симптоматичної серцевої недостатності препарат показаний пацієнтам із клінічно стабільним станом з безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду  $\leq 40\%$ ).
- Діабетична нефропатія у пацієнтів з цукровим діабетом I типу, яка проявляється макропротеїнурією.

### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до каптоприлу, до будь-якої допоміжної речовини або до інших інгібіторів АПФ;
- набряк Квінке (в тому числі в анамнезі, після застосування інгібіторів АПФ, спадковий/ідіопатичний);
- двобічний стеноз ниркових артерій, який впливає на гемодинаміку, або стеноз артерії єдиної нирки, який впливає на гемодинаміку;
- порфірія;
- непереносимість галактози, дефіцит лактази, синдром глюкозно-галактозної мальабсорбції;
- вагітність; також протипоказано жінкам, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);

– період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);

– одночасне застосування каптоприлу з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам, хворим на цукровий діабет або пацієнтам з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

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

*Калійзберігаючі діуретики або харчові добавки з калієм.* Інгібітори АПФ знижують втрату калію, спричинену прийомом діуретиків. Калійзберігаючі діуретики (наприклад, спіронолактон, триамтерен чи амilorид), добавки з калієм або замінники солі, що містять калій, можуть призвести до гіперкаліємії. При одночасному призначенні через наявну гіпокаліємію їх слід застосовувати з великою обережністю і з частим контролем концентрації калію в сироватці крові.

*Діуретики (тіазидні чи петльові діуретики).* Попереднє лікування діуретиками у великих дозах може призвести до зниження об'єму циркулюючої крові та підвищення ризику розвитку значної гіпотонії (див. розділ «Особливості застосування»). Гіпотонічний ефект можна зменшити шляхом припинення прийому діуретика, збільшення споживання солі та рідини чи розпочавши терапію з низької дози каптоприлу. Однак не виявлено жодної клінічно значимої взаємодії з гідрохлоротіазидом чи фуросемідом.

*Інші антигіпертензивні препарати.* Одночасний прийом каптоприлу з іншими антигіпертензивними препаратами (наприклад бета-блокаторами та блокаторами кальцієвих каналів пролонгованої дії) є безпечним, і супутній прийом таких препаратів може підвищити гіпотензивний ефект каптоприлу. Слід з обережністю здійснювати лікування нітрогліцерином, іншими нітратами чи іншими препаратами.

Дані клінічних випробувань показали, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину-II 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.

*Лікування гострого інфаркту міокарда.* Каптоприл можна приймати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітиками, бета-блокаторами та/чи нітратами пацієнтам з інфарктом міокарда.

*Літій.* Одночасне застосування 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. Тому не рекомендується одночасний прийом каптоприлу з літієм. Якщо така комбінація препаратів необхідна, то слід здійснювати ретельний моніторинг рівнів літію в сироватці крові.

*Трициклічні антидепресанти/нейролептики.* Супутній прийом певних трициклічних антидепресантів та нейролептиків з інгібіторами АПФ може призвести до додаткового зниження артеріального тиску крові (див. розділ «Особливості застосування»). Можлива постуральна гіпотензія.

*Алопуринол, прокаїнамід, цитостатичні чи імуносупресивні препарати.* Одночасне їх застосування з інгібіторами АПФ підвищує ризик лейкопенії, особливо коли останні застосовувалися в дозах, що перевищують рекомендовані.

*Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).* Описано, що інгібітори АПФ та НПЗП виявляють додатковий вплив на підвищення рівня калію в сироватці крові, що може спричинити порушення функції нирок. Зазвичай цей ефект є оборотним. Рідко можлива гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок, наприклад у пацієнтів літнього віку чи зневоднених пацієнтів. Тривале введення НПЗП може знизити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

*Симпатоміметики.* Можуть зменшувати антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ, тому слід ретельно спостерігати за показниками артеріального тиску у пацієнта.

*Антидіабетичні препарати.* Інгібітори АПФ, включаючи каптоприл, можуть посилювати антигікемічний ефект інсуліну та інших пероральних антидіабетичних препаратів (сульфонілсечовини) у пацієнтів, хворих на цукровий діабет. Такий ефект зустрічається дуже рідко, але при його виникненні з'являється необхідність зниження дози антидіабетичних препаратів при одночасному лікуванні інгібіторами АПФ.

**Особливості застосування.** *Подвійна блокада РААС:* комбіноване застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину-II 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 рецепторів ангіотензину-II або аліскірену не рекомендована.

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

Не можна одночасно застосовувати інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину-II пацієнтам, хворим на діабетичну нефропатію.

*Артеріальна гіпотензія.* Рідко можливе виникнення артеріальної гіпотензії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, у яких спостерігається зменшений об'єм крові і/або зниження кількості натрію внаслідок терапії діуретиками, обмеженого вживання харчової солі, а також внаслідок діареї, блювання чи гемодіалізу. Перед призначенням інгібіторів АПФ слід відкоригувати об'єм циркулюючої крові (ОЦК), а також вирішити питання про призначення найнижчої ефективної дози препарату.

*Пацієнти із серцевою недостатністю* також є в групі ризику виникнення симптоматичної гіпотензії при застосуванні інгібіторів АПФ. Тому таким пацієнтам рекомендовано призначати нижчу початкову дозу каптоприлу. Підвищення дози інгібіторів АПФ і діуретиків слід проводити під ретельним наглядом лікаря.

Надмірне зниження артеріального тиску у пацієнтів з цереброваскулярною та ішемічною хворобою серця підвищує ризик виникнення інфаркту міокарда та інсульту. У разі виникнення гіпотонії пацієнту необхідно надати горизонтального положення (покласти на спину), а при необхідності – збільшити ОЦК за рахунок введення 0,9 % розчину натрію хлориду.

*Реноваскулярна гіпертензія.* Існує підвищений ризик виникнення гіпотонії і ниркової

недостатності, коли пацієнти з двостороннім стенозом ниркових артерій або зі стенозом артерії єдиної нирки приймають інгібітори АПФ. У такому випадку можливе припинення функції нирок з незначними коливаннями показника рівня креатиніну в сироватці крові, тому рекомендовано починати лікування таких пацієнтів з малих доз каптоприлу і під пильним наглядом лікаря, а під час лікування проводити титрування дози і постійно стежити за функцією нирок.

*Порушення функції нирок.* Пацієнти з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну  $\leq 40$  мл/хв) потребують корегування дозування відповідно до кліренсу креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування і дози»). Під час прийому каптоприлу у таких пацієнтів слід постійно контролювати рівень калію і креатиніну в сироватці крові.

*Ангіоневротичний набряк.* Рідко під час лікування інгібіторами АПФ, зокрема протягом перших тижнів лікування, можливий розвиток ангіоневротичного набряку кінцівок, обличчя, губ, слизових оболонок, язика, гортані і/або голосової щілини. Проте надзвичайно рідко ангіоневротичний набряк може розвиватися внаслідок тривалого лікування інгібіторами АПФ. У таких випадках слід негайно припинити лікування. Ангіоневротичний набряк язика, голосової щілини і/або гортані може бути смертельним, тому потрібно негайно купірувати такі реакції, госпіталізувати пацієнта та спостерігати за ним щонайменше 12–24 години до повного зникнення симптомів.

*Кашель.* Були повідомлення про виникнення кашлю під час лікування інгібіторами АПФ. Кашель характеризувався як безперервний, сухий, непродуктивний, що припинявся після відміни терапії.

*Печінкова недостатність.* Інгібітори АПФ у рідкісних випадках асоціювалися з синдромом, що розпочинається з холестатичної жовтяниці, прогресує до раптового некротичного гепатиту та іноді призводить до летального наслідку. Механізм розвитку цього синдрому залишається незрозумілим. Тому якщо під час лікування інгібіторами АПФ виникає жовтяниця або підвищення рівня ферментів печінки, то лікування слід негайно припинити і ретельно стежити за станом пацієнта.

*Гіперкаліємія.* Протягом лікування інгібіторами АПФ, включаючи каптоприл, у деяких пацієнтів можуть збільшитися рівні калію в крові. Ризик виникнення гіперкаліємії підвищений у пацієнтів з нирковою недостатністю, цукровим діабетом, у тих, хто одночасно приймає калійзберігаючі діуретики, добавки з калієм чи замінники солі, що містять калій, або інші препарати, що можуть спричинити гіперкаліємію (наприклад, гепарин). Якщо одночасний прийом вищезгаданих препаратів вважається необхідним, рекомендовано регулярно перевіряти рівень калію в сироватці крові.

*Стеноз аорти чи мітрального клапана/ гіпертрофічна кардіоміопатія.* Інгібітори АПФ слід приймати з обережністю пацієнтам зі стенозом аорти чи мітрального клапана та обструкцією вивідного тракту лівого шлуночка. Необхідно уникати прийому каптоприлу при розвитку кардіогенного шоку і значних гемодинамічних порушень.

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

*Нейтропенія/агранулоцитоз.* Були повідомлення про виникнення нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ. У пацієнтів з нормальною функцією нирок та без інших обтяжуючих факторів нейтропенія виникає рідко.

Каптоприл слід обережно застосовувати пацієнтам з ураженням судин при колагенозах

(наприклад, системний червоний вовчак, склеродермія), у разі супутньої терапії антидепресантами, алопуринолом чи прокаїнамідом чи при комбінації цих факторів, особливо якщо вже є порушення функції нирок. У деяких із таких пацієнтів може розвинутих серйозна інфекція, яка іноді не реагує на інтенсивну терапію антибіотиками.

Якщо таким пацієнтам застосовують каптоприл, то рекомендовано проводити контроль кількості лейкоцитів у крові та перевіряти розгорнуту формулу крові до початку лікування, через кожні 2 тижні протягом перших 3 місяців лікування та періодично після цього. Для пацієнтів слід провести інструктаж щодо необхідності негайного повідомлення лікаря про будь-які ознаки інфекції (наприклад, про запалення горла, пропасницю) та проведення аналізу крові з розгорнутою лейкоцитарною формулою. Каптоприл та інший супутній препарат (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») слід негайно відмінити, якщо виявлена чи підозрюється нейтропенія (нейтрофілів менше  $1000/\text{мм}^3$ ).

У більшості пацієнтів кількість нейтрофілів швидко повертається до норми після припинення прийому каптоприлу.

*Протеїнурія.* Протеїнурія може виникати у пацієнтів з порушенням функції нирок або при прийомі високих доз інгібіторів АПФ.

Рівень загального білка у сечі більше 1 г за день спостерігався приблизно у 0,7 % пацієнтів, які приймали каптоприл. Більшість із цих пацієнтів мали хворобу нирок чи приймали відносно високі дози каптоприлу (понад 150 мг на добу) або були наявні обидва ці фактори. Нефротичний синдром спостерігається у 1/5 пацієнтів з протеїнурією. У більшості випадків протеїнурія зменшується або зникає протягом 6 місяців незалежно від прийому каптоприлу. У пацієнтів із протеїнурією рідко змінюються такі параметри функції нирок, як рівень сечовини та креатиніну в сироватці крові.

У пацієнтів, які перенесли захворювання нирок, слід визначати рівень білка у сечі (тест-смужковий аналіз першої порції ранкової сечі) перед початком лікування та періодично після нього.

*Анафілактоїдні реакції* під час проведення десенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилих комах можуть виникати у пацієнтів при одночасному прийомі інгібіторів АПФ, що у рідкісних випадках може становити загрозу життю. Таких реакцій можна уникнути шляхом тимчасового припинення терапії інгібіторами АПФ перед кожною десенсибілізацією, але реакції можуть виникнути знову при випадковій повторній антигенній стимуляції препаратом. Тому рекомендовано з обережністю проводити терапію інгібіторами АПФ у пацієнтів, які проходять такі процедури десенсибілізації.

Були повідомлення про виникнення у пацієнтів анафілактоїдних реакцій протягом діалізу із застосуванням мембран з високою проникністю/ аферезу ліпопротеїнами низької щільності з декстрин-сульфатом. Слід прийняти рішення про застосування іншого типу діалізу, мембрани чи препаратів іншої групи для таких пацієнтів.

*Хірургічне втручання/ анестезія.* У разі серйозного хірургічного втручання при застосуванні анестезії у пацієнтів може виникати артеріальна гіпотензія. При зниженні артеріального тиску рекомендовано поповнення ОЦК.

*Цукровий діабет.* У пацієнтів з цукровим діабетом, які приймають пероральні протидіабетичні препарати чи інсулін, протягом першого місяця супутнього застосування інгібіторів АПФ слід ретельно перевіряти рівень глікемії у крові.

*Етнічні особливості.* Як і інші інгібітори АПФ, каптоприл є менш ефективним антигіпертензивним препаратом для пацієнтів негроїдної раси, можливо через більшу поширеність низькоренізової есенціальної артеріальної гіпертензії.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

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

Епідеміологічні висновки відносно ризику тератогенності під впливом інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту протягом I триместру вагітності неоднозначні. Не можна виключати деякого підвищення ризику. Якщо продовження терапії інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту не вважається необхідним, то пацієнток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативне антигіпертензивне лікування, яке має затверджений профіль безпеки застосування у період вагітності.

Відомо, що застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту під час II і III триместру вагітності може спричинити фетотоксичність (зниження функцій нирок, олігогідрамніоз, ретардацію окостеніння черепа) і неонатальну токсичність (ниркову недостатність, гіпотензію, гіперкаліємію).

Якщо застосування інгібітору АПФ відбулося у II триместрі вагітності, рекомендується провести ультразвукове дослідження функцій нирок і черепа.

За немовлятами, матері яких приймали інгібітори АПФ, слід ретельно спостерігати на предмет артеріальної гіпотензії (також див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

*Період годування груддю.* Каптоприл протипоказаний у період годування груддю.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.* Необхідна обережність при керуванні транспортними засобами або при виконанні іншої роботи, що потребує підвищеної уваги, оскільки можливе зниження швидкості реакції, особливо на початку лікування або при зміні дозування препарату, а також при одночасному вживанні алкоголю. Дані ефекти проявляються індивідуально і залежать від особливостей організму пацієнта.

**Спосіб застосування та дози.** Дозування слід коригувати залежно від характеру захворювання пацієнта (див. розділ «Особливості застосування») та реакції артеріального тиску у відповідь на лікування.

*Артеріальна гіпертензія*

Рекомендована початкова доза каптоприлу становить 25–50 мг на добу, розподілених на 2 прийоми. Через 2–4 тижні лікування можна проводити титрування дози, залежно від досягнутого артеріального тиску, до 100–150 мг на добу, розподілених на 2 прийоми.

Каптоприл можна застосовувати окремо або з іншими антигіпертензивними препаратами, особливо з тіазидними діуретиками. Режим дозування 1 раз на добу можна застосовувати, коли додається такий супутній антигіпертензивний препарат, як тіазидний діуретик.

Пацієнтам з підвищеною активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (гіповолемією, реноваскулярною гіпертензією, декомпенсованою серцевою недостатністю) терапію бажано розпочинати з одноразової дози 6,25 мг чи 12,5 мг. У разі призначення каптоприлу у дозі менше 12,5 мг слід застосовувати інші препарати каптоприлу з можливістю такого дозування. Початок такого лікування слід проводити під ретельним медичним контролем з подальшим прийомом препарату 2 рази на добу. Дозу можна поступово збільшувати до 50 мг чи 100 мг на добу за 1 чи 2 прийоми.

#### *Серцева недостатність*

Лікування серцевої недостатності каптоприлом слід розпочинати під ретельним медичним спостереженням. Початкова доза – 6,25–12,5 мг 2 або 3 рази на добу. Титрування до підтримувальної дози (75–150 мг на добу) слід здійснювати на основі відповіді пацієнта на лікування, клінічного статусу та переносимості, до максимальної дози 150 мг на добу за 2 прийоми. Дозу слід збільшувати поступово, з інтервалами щонайменше в 2 тижні, з метою оцінки реакції пацієнта на лікування.

#### *Інфаркт міокарда*

– Короткотривале лікування: лікування каптоприлом слід розпочинати у стаціонарі якомога раніше після появи симптомів у пацієнтів зі стабільною гемодинамікою. Слід ввести пробну дозу 6,25 мг, після цього через 2 години слід ввести дозу 12,5 мг, а через 12 годин ввести дозу 25 мг. З наступного дня каптоприл слід вводити у дозі 100 мг/добу в 2 прийоми протягом 4 тижнів при відсутності побічних гемодинамічних реакцій. Наприкінці 4-тижневого лікування слід зробити повторну оцінку стану пацієнта для прийняття рішення щодо лікування на етапі після перенесеного інфаркту міокарда.

– Довготривале лікування: якщо прийом каптоприлу не розпочато протягом перших 24 годин стадії гострого інфаркту міокарда, рекомендується розпочинати лікування у період між 3-м та 16-м днями після інфаркту з моменту, коли забезпечені необхідні умови лікування (стабільна гемодинаміка та лікування будь-якої залишкової ішемії). Лікування слід розпочинати у лікарні із суворим контролем (зокрема артеріального тиску) до моменту досягнення дози 75 мг на добу. Початкова доза препарату повинна бути низькою (див. розділ «Особливості застосування»), зокрема якщо у пацієнта нормальний або низький тиск на початку терапії. Лікування слід розпочинати з дози 6,25 мг, потім застосовувати дозу 12,5 мг 3 рази на добу протягом 2 днів, потім – дозу 25 мг 3 рази на добу при відсутності побічних гемодинамічних реакцій. Рекомендована доза для ефективного кардіозахисту протягом довготривалого лікування становить 75–150 мг щоденно за 2 чи 3 прийоми. У випадку симптоматичної гіпотензії, як і при серцевій недостатності, дозування діуретиків та/або інших супутніх судинорозширювальних препаратів можна зменшити з метою досягнення стабільної дози каптоприлу. При необхідності дозу каптоприлу слід коригувати відповідно до клінічних реакцій пацієнта. Каптоприл можна застосовувати у комбінації з іншими видами лікування інфаркту міокарда, наприклад з тромболітичними препаратами, бета-блокаторами та ацетилсаліциловою кислотою.

*Діабетична нефропатія у пацієнтів з цукровим діабетом I типу*: каптоприл застосовують у дозі 75–100 мг на добу за 2 прийоми. При необхідності комбінують з іншими антигіпертензивними препаратами.

*Порушення функції нирок:* оскільки каптоприл виводиться головним чином нирками, то дозу слід зменшити або збільшити інтервал між прийомами для пацієнтів із порушенням функцій нирок. При необхідності супутньої терапії діуретиком для пацієнтів із тяжкими порушеннями функцій нирок слід віддавати перевагу петльовим діуретикам (фуросемід), а не тіазидним.

Для пацієнтів із порушенням функцій нирок рекомендуються такі добові дози з метою уникнення накопичення каптоприлу в організмі.

| Кліренс креатиніну<br>(мл/хв/1,73 м²) | Початкова добова доза (мг) | Максимальна<br>добова доза (мг) |
|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| > 40                                  | 25-50                      | 150                             |
| 21-40                                 | 25                         | 100                             |
| 10-20                                 | 12,5                       | 75                              |
| < 10                                  | 6,25                       | 37,5                            |

*Пацієнти літнього віку:* як і при лікуванні іншими антигіпертензивними засобами, терапію каптоприлом слід розпочинати з дози 6,25 мг 2 рази на добу, оскільки у літніх пацієнтів можливе порушення як функції нирок, так і функції інших органів і систем.

Дозу слід титрувати залежно від реакції артеріального тиску на препарат, при цьому призначати таку мінімальну дозу, яка може адекватно контролювати тиск.

*Діти:* ефективність та безпека застосування каптоприлу дітям вивчені недостатньо. Застосування каптоприлу дітям слід розпочинати під ретельним медичним контролем. Рекомендована початкова доза – 0,3 мг/кг маси тіла. Для пацієнтів, які потребують особливої обережності (діти з нирковою недостатністю, недоношені новонароджені, новонароджені і немовлята – у зв'язку з незрілістю сечовидільної системи), початкова доза повинна становити лише 0,15 мг/кг маси тіла. Зазвичай каптоприл застосовують дітям 3 рази на день, але інтервал між введенням потрібно підбирати індивідуально, залежно від реакції на введення препарату.

#### Спосіб застосування

Каптоприл приймають внутрішньо до, під час та після прийому їжі.

Слід приймати препарат регулярно в один і той же час протягом кожного дня. Якщо прийом таблетки пропущено, її слід прийняти якомога швидше; однак якщо залишилося лише кілька годин до прийому наступної дози, слід прийняти наступну дозу за розкладом і не приймати пропущену дозу. Не слід приймати дві дози каптоприлу одночасно.

*Діти.* Ефективність та безпека каптоприлу для дітей вивчена недостатньо. Застосовувати каптоприл дітям потрібно під пильним наглядом лікаря.

**Передозування.** Проявляється вираженою артеріальною гіпотензією з можливим розвитком шоку, ступору, брадикардією, електролітним дисбалансом і нирковою недостатністю.

*Лікування.* Для попередження всмоктування великої дози каптоприлу потрібно якомога швидше промити шлунок, застосувати сорбенти і сульфат натрію протягом 30 хвилин після прийому каптоприлу. У випадку виникнення симптомів артеріальної гіпотензії пацієнту слід надати горизонтального положення та негайно провести корекцію об'єму плазми та сольового балансу.

Можливе застосування ангіотензину-II. Брадикардію чи надмірні загальні реакції слід лікувати шляхом введення атропіну. Слід розглянути варіант застосування кардіостимулятора. Ефективний гемодіаліз.

**Побічні реакції.** *З боку серцево-судинної системи:* тахікардія, тахіаритмія, стенокардія, артеріальна гіпотензія, синдром Рейно, припливи, блідість обличчя, зупинка серця, кардіогенний шок.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння:* сухий, подразнюючий (непродуктивний) кашель і задишка. Сухий кашель, як правило, проходить через декілька тижнів після припинення лікування каптоприлом. Також може спостерігатися бронхоспазм, риніт, алергічний альвеоліт/ еозинофільна пневмонія.

*З боку травного тракту:* нудота, блювання, подразнення шлунка, біль у животі, діарея, закреп, сухість у роті, стоматит/ поява афтозних виразок, глосит, пептична виразка, панкреатит.

*З боку гепатобіліарної системи:* порушення функції печінки, холестааз, включаючи жовтяницю, гепатит, в тому числі некротизуючий гепатит, підвищення рівня ферментів печінки та білірубіну. Порушення функції печінки зазвичай проходить після припинення лікування каптоприлом.

*Неврологічні розлади:* порушення смаку, запаморочення, сонливість, головний біль, парестезії, цереброваскулярні прояви, атаксія, включаючи інсульт і втрату свідомості.

*З боку системи крові і лімфатичної системи:* лейкопенія, нейтропенія/агранулоцитоз, панцитопенія (зокрема у пацієнтів з порушенням функції нирок), анемія (включаючи апластичну і гемолітичну), тромбоцитопенія, лімфаденопатія, еозинофілія.

*З боку імунної системи:* аутоімунні захворювання і/або позитивний тест на антинуклеарні антитіла.

*Порушення метаболізму і процесу травлення:* анорексія, ацидоз, гіпоглікемія.

*Психічні розлади:* порушення сну, сплутаність свідомості, депресія.

*З боку органів зору:* затуманення зору.

*Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини:* свербіж, висипання, алопеція, ангіоневротичний набряк (див. розділ «Особливості застосування»), кропив'янка, синдром Стівенса – Джонсона, поліморфна еритема, фоточутливість, еритродермія, пемфігоїдні реакції та ексфолюативний дерматит.

*З боку опорно-рухового апарату і сполучної тканини:* міалгія, артралгія.

*З боку сечовивідних шляхів:* порушення функції нирок, включаючи ниркову недостатність, поліурію, олігурію і часте сечовипускання, нефротичний синдром.

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

*Загальні порушення:* біль у грудях, втомлюваність, слабкість, пропасниця.

*З боку лабораторних показників:* протеїнурія, гіперкаліємія, гіпонатріємія (найчастіше спостерігається при дотриманні безсольової дієти з одночасним прийомом діуретиків), підвищений рівень сечовини, креатиніну і білірубину в сироватці крові, а також зниження рівня гемоглобіну, гематокриту і підвищення швидкості осідання еритроцитів, лейкопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія, підвищений титр антинуклеарних антитіл. Каптоприл може спричинити хибнопозитивний результат аналізу сечі на ацетон.

Ангіоневротичний набряк обличчя, повік, язика, периферичні набряки траплялися приблизно у одного на 1000 пацієнтів.

Інтерстиціальний ангіонабряк спостерігався у пацієнтів, які лікувалися інгібіторами АПФ.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

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

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 2 блістери в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПАТ «Київмедпрепарат».

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

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

**ИНСТРУКЦИЯ**

## **по медицинскому применению лекарственного средства**

КАПТОПРИЛ

(CAPTOPRIL)

### **Состав:**

*действующее вещество:* captopril;

1 таблетка содержит каптоприла, в пересчете на 100 % вещество – 25 мг;

*вспомогательные вещества:* крахмал картофельный; лактоза, моногидрат; повидон; кальция стеарат; кремния диоксид коллоидный безводный.

**Лекарственная форма.** Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки белого или почти белого цвета с плоской поверхностью, с одной или двумя рисками, с фаской.

**Фармакотерапевтическая группа.** Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), монокомпонентные.

Код АТХ C09A A01.

### **Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Положительные эффекты ингибиторов АПФ проявляются главным образом вследствие подавления ренин-ангиотензин-альдостероновой системы плазмы. Ренин – это эндогенный фермент, который синтезируют почки и который поступает в общий кровоток, где он превращает ангиотензиноген в ангиотензин-I, относительно неактивный декапептид. Затем ангиотензин-I преобразуется с помощью АПФ, пептидилдипептидазы, в ангиотензин-II. Ангиотензин-II – это мощный вазоконстриктор, ответственный за сужение артериальных сосудов и повышение давления крови, а также за стимуляцию надпочечников производить альдостерон. Подавление АПФ приводит к снижению ангиотензина-II в плазме крови, что уменьшает вазопрессорную активность и выработку альдостерона. Хотя снижение уровня последнего небольшое, может произойти незначительное увеличение концентрации калия в сыворотке крови, параллельно с потерей натрия и жидкости. Отмена отрицательной обратной связи ангиотензина-II с продуцированием ренина приводит к увеличению активности ренина в плазме крови.

Другой функцией превращающего фермента является деградация мощного вазодепрессивного

кининпептидбрадикинина до неактивных метаболитов. Поэтому подавление АПФ приводит к увеличению активности калликреин-кинин-системы, которая участвует в расширении периферических сосудов путем активации простагландиновой системы; возможно, этот механизм вовлечен в гипотензивный эффект ингибиторов АПФ и отвечает за определенные побочные реакции.

Снижение давления крови обычно происходит максимум через 60–90 минут после перорального приема индивидуальной дозы каптоприла. Продолжительность эффекта зависит от дозы. Снижение давления крови может прогрессировать, и чтобы достичь максимального терапевтического эффекта, может потребоваться несколько недель терапии. Эффекты каптоприла и тиазидных диуретиков относительно снижения давления крови дополняют друг друга.

При длительном применении каптоприл уменьшает выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка, предупреждает прогрессирование сердечной недостаточности и замедляет развитие дилатации левого желудочка. Снижает тонус выносящих артериол клубочков почек, тем самым улучшая внутриклубочковую гемодинамику, и препятствует развитию диабетической нефропатии.

#### *Фармакокинетика.*

Каптоприл является перорально активным препаратом, которому не требуется биотрансформации для проявления эффекта. Средняя минимальная абсорбция составляет примерно 75 %. Пиковые концентрации в плазме крови достигаются в течение 60–90 минут. Присутствие пищи в желудочно-кишечном тракте снижает абсорбцию примерно на 30–40 %. Связывание с белками, преимущественно с альбумином, составляет примерно 25–30 %. Предполагаемый период полувыведения неизмененного каптоприла из крови составляет примерно 2 часа. Более 95 % дозы, которая всосалась, выводится с мочой в течение 24 часов; 40–50 % – это неизмененный препарат, остальное – это неактивные дисульфидные метаболиты (дисульфид каптоприла и дисульфид цистеина каптоприла). Нарушение функции почек может привести к накоплению препарата. Поэтому для пациентов с нарушением функции почек дозу следует уменьшить и/или следует удлинить интервалы между приемами дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Исследования на животных указывают на то, что каптоприл не проникает в значительной степени через гематоэнцефалический барьер.

*Период кормления грудью.* Есть данные, что у женщин, принимавших перорально каптоприл 100 мг 3 раза в сутки ежедневно, средний пиковый уровень в грудном молоке составлял 4,7 мкг/л через 3,8 часа после приема. Согласно этим данным максимальная суточная доза, которую может получить младенец, составляет менее 0,002 % суточной дозы матери. Каптоприл можно вывести из общего кровообращения с помощью гемодиализа и перитонеального диализа.

Клиренс путем гемодиализа составляет 4,8–7,2 л/ч, в зависимости от примененных фильтров. В течение 4-часового гемодиализа 30–40 % каптоприла выводятся из крови, в то время как выведение метаболитов несколько меньше.

Дисульфидные метаболиты каптоприла выводятся почками медленнее, чем каптоприл. Поскольку дисульфидные метаболиты в организме снова превращаются в каптоприл, то накопления каптоприла можно ожидать у пациентов с почечной недостаточностью.

Накопление метаболитов каптоприла у пациентов с почечной недостаточностью вызывает более сильный фармакодинамический эффект и пролонгированное действие. Поэтому у таких пациентов дозы каптоприла следует корректировать в соответствии с функцией почек.

У пациентов с нарушением функции печени ренин-ангиотензиновая система функционирует нормально. Поскольку каптоприл – это препарат, а не пролекарство, его эффект сравним с эффектом, который наблюдался у пациентов с гипертензией без нарушений функции печени.

У пациентов с сердечной недостаточностью выведение каптоприла замедляется. Поэтому пациентам с сердечной недостаточностью следует лечить меньшей начальной дозой каптоприла, и дозы следует корректировать в соответствии с достигнутым терапевтическим эффектом.

Фармакокинетика каптоприла у здоровых добровольцев *пожилого возраста* является такой же, как у младших по возрасту здоровых добровольцев. Поэтому пациентам пожилого возраста с гипертензией и нормальной функцией почек можно вводить обычные ежедневные дозы каптоприла.

## **Клинические характеристики.**

### ***Показания.***

- Артериальная гипертензия.
- Сердечная недостаточность. Каптоприл назначают для лечения хронической сердечной недостаточности со снижением систолической функции желудочков, а также в комбинации с диуретиками и, при необходимости, с дигиталисом и бета-блокаторами.
- Инфаркт миокарда:
  - для кратковременного (4 недели) лечения возможно назначение каптоприла на протяжении 24 часов после перенесенного инфаркта миокарда пациентам в стабильном состоянии;
  - для длительной профилактики симптоматической сердечной недостаточности препарат показан пациентам в клинически стабильном состоянии с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса  $\leq 40\%$ ).
- Диабетическая нефропатия у пациентов с сахарным диабетом I типа, которая проявляется макропротеинурией.

### ***Противопоказания.***

- Повышенная чувствительность к каптоприлу, к любому вспомогательному веществу или к другим ингибиторам АПФ;
- отек Квинке (в том числе в анамнезе, после применения ингибиторов АПФ, наследственный/идиопатический);

- двусторонний стеноз почечных артерий, который влияет на гемодинамику, или стеноз артерии единственной почки, который влияет на гемодинамику;
- порфирия;
- непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозно-галактозной мальабсорбции;
- беременность; также противопоказано женщинам, планирующим беременность (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- период кормления грудью (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- одновременное применение каптоприла с препаратами, содержащими алискирен, пациентам, больным сахарным диабетом или пациентам с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

*Калийсберегающие диуретики или пищевые добавки с калием.* Ингибиторы АПФ снижают потерю калия, вызванную приемом диуретиков. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), добавки с калием или заменители соли, содержащие калий, могут привести к гиперкалиемии. При одновременном назначении по причине имеющейся гипокалиемии их следует применять с большой осторожностью и с частым контролем концентрации калия в сыворотке крови.

*Диуретики (тиазидные или петлевые диуретики).* Предыдущее лечение диуретиками в больших дозах может привести к снижению объема циркулирующей крови и повышению риска развития значительной гипотонии (см. раздел «Особенности применения»). Гипотонический эффект можно уменьшить путем прекращения приема диуретика, увеличения потребления соли и жидкости или начав терапию с низкой дозы каптоприла. Однако не выявлено ни одного клинически значимого взаимодействия с гидрохлоротиазидом или фуросемидом.

*Другие антигипертензивные препараты.* Одновременный прием каптоприла с другими антигипертензивными препаратами (например, бета-блокаторами и блокаторами кальциевых каналов пролонгированного действия) является безопасным, и сопутствующий прием таких препаратов может повысить гипотензивный эффект каптоприла. Следует с осторожностью проводить лечение нитроглицерином, другими нитратами или другими сосудосуживающими препаратами.

Данные клинических испытаний показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина-II или алискирена связана с высокой частотой проявлений побочных реакций, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижением функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с отдельным применением препаратов, действующих на РААС.

*Лечение острого инфаркта миокарда.* Каптоприл можно принимать одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитиками, бета-блокаторами

и/или нитратами пациентам с инфарктом миокарда.

*Литий.* Одновременное применение ингибиторов АПФ и лития может привести к временному повышению уровня лития в сыворотке крови и интоксикации литием. Сопутствующий прием ингибиторов АПФ и тиазидных диуретиков может дополнительно увеличить уровни лития в сыворотке крови и увеличить риск интоксикации литием. Поэтому не рекомендуется одновременный прием каптоприла с литием. Если такая комбинация необходима для пациента, следует осуществлять тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови.

*Трициклические антидепрессанты/нейролептики.* Сопутствующий прием определенных трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может привести к дополнительному снижению артериального давления крови (см. раздел «Особенности применения»). Может иметь место постуральная гипотензия.

*Аллопуринол, прокаинамид, цитостатические или иммуносупрессивные препараты.* Одновременное их применение с ингибиторами АПФ повышает риск лейкопении, особенно когда последние применялись в дозах, превышающих рекомендуемые.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).* Описано, что ингибиторы АПФ и НПВП оказывают дополнительное влияние на повышение уровня калия в сыворотке крови, что может вызвать нарушение функции почек. Обычно этот эффект является обратимым. Редко может иметь место острая почечная недостаточность, особенно у пациентов с нарушением функции почек, например у пациентов пожилого возраста или обезвоженных пациентов. Длительное введение НПВП может снизить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

*Симпатомиметики.* Могут уменьшать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ, поэтому следует тщательно наблюдать за показателями артериального давления у пациента.

*Антидиабетические препараты.* Ингибиторы АПФ, включая каптоприл, могут усиливать антигликемический эффект инсулина и других пероральных антидиабетических препаратов (сульфонилмочевины) у пациентов, больных сахарным диабетом. Такой эффект встречается очень редко, но при его возникновении появляется необходимость снижения дозы антидиабетических препаратов при одновременном лечении ингибиторами АПФ.

**Особенности применения.** *Двойная блокада РААС:* комбинированное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина-II или алискирена повышает риск возникновения гипотензии, гиперкалиемии и приводит к снижению функций почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина-II или алискирена не рекомендуется.

Если терапия двойной блокадой безусловно необходима, ее следует проводить под наблюдением врача с частой проверкой функций почек, уровня электролитов и артериального давления.

Нельзя одновременно применять ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина-II у пациентов, больных диабетической нефропатией.

*Артериальная гипотензия.* Редко возможно возникновение артериальной гипотензии у пациентов с артериальной гипертензией, у которых наблюдается уменьшенный объем крови и/или снижение количества натрия вследствие терапии диуретиками, ограниченного

употребления пищевой соли, а также вследствие диареи, рвоты или гемодиализа. Перед назначением ингибиторов АПФ следует откорректировать объем циркулирующей крови (ОЦК), а также решить вопрос о назначении самой низкой эффективной дозы препарата.

*Пациенты с сердечной недостаточностью* также находятся в группе риска возникновения симптоматической гипотензии при применении ингибиторов АПФ. Поэтому таким пациентам рекомендуется назначать более низкую начальную дозу каптоприла. Повышение дозы ингибиторов АПФ и диуретиков следует проводить под тщательным наблюдением врача.

Чрезмерное снижение артериального давления у пациентов с цереброваскулярной и ишемической болезнью сердца повышает риск возникновения инфаркта миокарда и инсульта. В случае возникновения гипотонии пациенту необходимо придать горизонтальное положение (положить на спину), а при необходимости – увеличить ОЦК за счет введения 0,9 % раствора натрия хлорида.

*Реноваскулярная гипертензия.* Существует повышенный риск возникновения гипотонии и почечной недостаточности, когда пациенты с двухсторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки принимают ингибиторы АПФ. В таком случае возможно прекращение функции почек с незначительными колебаниями показателя уровня креатинина в сыворотке крови, поэтому рекомендуется начинать лечение таких пациентов с малых доз каптоприла и под тщательным наблюдением врача, а во время лечения проводить титрование дозы и постоянно следить за функцией почек.

*Нарушение функции почек.* Пациенты с нарушением функции почек (клиренс креатинина  $\leq 40$  мл/мин) нуждаются в корректировке дозировки в соответствии с клиренсом креатинина (см. раздел «Способ применения и дозы»). Во время приема каптоприла у таких пациентов следует постоянно контролировать уровень калия и креатинина в сыворотке крови.

*Ангионевротический отек.* Редко при лечении ингибиторами АПФ, в частности на протяжении первых недель лечения, возможно развитие ангионевротического отека конечностей, лица, губ, слизистых оболочек, языка, гортани и/или голосовой щели. Однако чрезвычайно редко ангионевротический отек может развиваться вследствие длительного лечения ингибиторами АПФ. В таких случаях следует немедленно прекратить лечение. Ангионевротический отек языка, голосовой щели и/или гортани может быть смертельным, поэтому нужно немедленно купировать такие реакции, госпитализировать пациента и наблюдать за ним не менее 12–24 часов до полного исчезновения симптомов.

*Кашель.* Были сообщения о возникновении кашля во время лечения ингибиторами АПФ. Кашель характеризовался как непрерывный, сухой, непродуктивный, который прекращался после отмены терапии.

*Печеночная недостаточность.* Ингибиторы АПФ в редких случаях ассоциировались с синдромом, который начинается с холестатической желтухи, прогрессирует до внезапного некротического гепатита и иногда приводит к летальному исходу. Механизм развития этого синдрома остается неясным. Поэтому если во время лечения ингибиторами АПФ возникает желтуха или повышение уровня ферментов печени, то лечение следует немедленно прекратить и тщательно следить за состоянием пациента.

*Гиперкалиемия.* На протяжении лечения ингибиторами АПФ, включая каптоприл, у некоторых пациентов могут увеличиться уровни калия в крови. Риск возникновения гиперкалиемии повышен у пациентов с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, у тех, кто одновременно принимает калийсберегающие диуретики, добавки с калием или заменители

соли, содержащие калий, или другие препараты, которые могут вызвать гиперкалиемию (например, гепарин). Если одновременный прием вышеупомянутых препаратов считается необходимым, рекомендуется регулярно проверять уровень калия в сыворотке крови.

*Стеноз аорты или митрального клапана/ гипертрофическая кардиомиопатия.* Ингибиторы АПФ следует принимать с осторожностью пациентам со стенозом аорты или митрального клапана и обструкцией выводного тракта левого желудочка. Необходимо избегать приема каптоприла при развитии кардиогенного шока и значительных гемодинамических нарушений.

*Литий.* Комбинация лития и каптоприла не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Нейтропения/агранулоцитоз.* Были сообщения о возникновении нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии у пациентов, которые принимали ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и без других отягощающих факторов нейтропения возникает редко.

Каптоприл следует осторожно применять пациентам с поражением сосудов при коллагенозах (например, системная красная волчанка, склеродермия), при сопутствующей терапии антидепрессантами, аллопурином или прокаинамидом или при комбинации этих факторов, особенно если уже есть нарушение функции почек. У некоторых из таких пациентов может развиваться серьезная инфекция, которая иногда не реагирует на интенсивную терапию антибиотиками. Если таким пациентам применяют каптоприл, то рекомендуется проводить контроль количества лейкоцитов в крови и проверять развернутую формулу крови до начала лечения, через каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев лечения и периодически после этого. Для пациентов следует провести инструктаж относительно необходимости немедленного сообщения врачу о любых признаках инфекции (например, о воспалении горла, лихорадке) и проведения анализа крови с развернутой лейкоцитарной формулой. Каптоприл и другой сопутствующий препарат (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») следует немедленно отменить, если обнаружена или подозревается нейтропения (нейтрофилов менее 1000/мм<sup>3</sup>).

У большинства пациентов количество нейтрофилов быстро возвращается к норме после прекращения приема каптоприла.

*Протеинурия.* Протеинурия может возникать у пациентов с нарушением функции почек или при приеме высоких доз ингибиторов АПФ. Уровень общего белка в моче больше 1 г за день наблюдался примерно у 0,7 % пациентов, принимающих каптоприл. Большинство из этих пациентов имели болезнь почек или принимали относительно высокие дозы каптоприла (более 150 мг в сутки) или оба этих фактора имели место. Нефротический синдром наблюдается у 1/5 пациентов с протеинурией. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в течение 6 месяцев независимо от приема каптоприла. У пациентов с протеинурией редко изменяются такие параметры функции почек, как уровень мочевины и креатинина в сыворотке крови.

У пациентов, перенесших заболевания почек, следует определять уровень белка в моче (тест-полосковый анализ первой порции утренней мочи) перед началом лечения и периодически после него.

*Анафилактикоидные реакции* во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых насекомых могут возникать у пациентов при одновременном приеме ингибиторов АПФ, что в редких случаях может представлять угрозу для жизни. Таких реакций

можно избежать путем временного прекращения терапии ингибиторами АПФ перед каждой десенсибилизацией, но реакции могут возникнуть вновь при случайной повторной антигенной стимуляции препаратом. Поэтому рекомендуется с осторожностью проводить терапию ингибиторами АПФ у пациентов, которые проходят такие процедуры десенсибилизации.

Были сообщения о возникновении у пациентов анафилактоидных реакций во время диализа с применением мембран с высокой проницаемостью/ афереза липопротеинами низкой плотности с декстрин-сульфатом. Следует принять решение о применении другого типа диализа, мембраны или препаратов другой группы для таких пациентов.

*Хирургическое вмешательство/ анестезия.* В случае серьезного хирургического вмешательства при применении анестезии у пациентов может возникать артериальная гипотензия. При снижении артериального давления рекомендуется пополнение ОЦК.

*Сахарный диабет.* У пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные противодиабетические препараты или инсулин, в течение первого месяца сопутствующего применения ингибиторов АПФ следует тщательно контролировать уровень гликемии в крови.

*Этнические особенности.* Как и другие ингибиторы АПФ, каптоприл является менее эффективным антигипертензивным препаратом для пациентов негроидной расы, возможно из-за большей распространенности низкорениновой эссенциальной артериальной гипертензии.

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

*Беременность.* Лекарственное средство противопоказано применять беременным или женщинам, которые планируют забеременеть. Если во время лечения этим препаратом подтверждается беременность, его применение следует немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным.

Эпидемиологические выводы относительно риска тератогенности под влиянием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в течение I триместра беременности неоднозначны. Нельзя исключать некоторого повышения риска. Если продолжение терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента не считается необходимым, пациенток, которые планируют беременность, следует перевести на альтернативное антигипертензивное лечение, которое имеет утвержденный профиль безопасности применения в период беременности.

Известно, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента во время II и III триместра беременности может вызвать фетотоксичность (снижение функций почек, олигогидрамниоз, ретардацию окостенения черепа) и неонатальную токсичность (почечную недостаточность, гипотензию, гиперкалиемию).

Если применение ингибитора АПФ произошло во II триместре беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование функции почек и черепа.

За младенцами, матери которых принимали ингибиторы АПФ, следует тщательно наблюдать на предмет артериальной гипотензии (см. также разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

*Период кормления грудью.* Каптоприл противопоказан в период кормления грудью.

*Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.* Необходима осторожность при управлении транспортными средствами или при выполнении другой работы, требующей повышенного внимания, поскольку возможно снижение скорости реакции, особенно в начале лечения или при смене дозировки препарата, а также при одновременном употреблении алкоголя. Данные эффекты проявляются индивидуально и зависят от особенностей организма пациента.

**Способ применения и дозы.** Дозировку следует корректировать в зависимости от характера заболевания пациента (см. раздел «Особенности применения») и реакции артериального давления в ответ на лечение.

#### *Артериальная гипертензия.*

Рекомендованная начальная доза каптоприла составляет 25–50 мг в сутки, разделенных на 2 приема. Через 2–4 недели лечения можно проводить титрование дозы, в зависимости от достигнутого артериального давления, до 100–150 мг в сутки, разделенных на 2 приема. Каптоприл можно применять отдельно или с другими антигипертензивными препаратами, особенно с тиазидными диуретиками. Режим дозировки 1 раз в сутки можно применять, когда добавляется такой сопутствующий антигипертензивный препарат, как тиазидный диуретик.

Пациентам с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (гиповолемией, реноваскулярной гипертензией, декомпенсированной сердечной недостаточностью) терапию желательно начинать с однократной дозы 6,25 мг или 12,5 мг. В случае назначения каптоприла в дозе менее 12,5 мг следует применять другие препараты каптоприла с возможностью такого дозирования.

Начало такого лечения следует проводить под тщательным медицинским контролем с последующим приемом препарата 2 раза в сутки. Дозу можно постепенно увеличивать до 50 мг или 100 мг в 1 или 2 приема.

#### *Сердечная недостаточность.*

Лечение сердечной недостаточности каптоприлом следует начинать под тщательным медицинским наблюдением. Начальная доза – 6,25–12,5 мг 2 или 3 раза в сутки. Титрование до поддерживающей дозы (75–150 мг в сутки) следует осуществлять на основании ответа пациента на лечение, клинического статуса и переносимости до максимальной дозы 150 мг в сутки в 2 приема. Дозу следует увеличивать постепенно, с интервалами минимум 2 недели, с целью оценки реакции пациента на лечение.

#### *Инфаркт миокарда.*

– Кратковременное лечение: лечение каптоприлом следует начинать в стационаре как можно раньше после появления симптомов у пациентов со стабильной гемодинамикой. Следует ввести пробную дозу 6,25 мг, затем через 2 часа следует ввести дозу 12,5 мг и через 12 часов ввести дозу 25 мг. Со следующего дня каптоприл следует вводить в дозе 100 мг/сутки в 2 приема в течение 4 недель при отсутствии побочных гемодинамических реакций. В конце 4-недельного лечения следует сделать повторную оценку состояния пациента для принятия решения о лечении на этапе после перенесенного инфаркта миокарда.

– Длительное лечение: если прием каптоприла не начался в течение первых 24 часов стадии острого инфаркта миокарда, рекомендуется начинать лечение в период между 3-м и 16-м

днями после инфаркта, с момента, когда обеспечены необходимые условия лечения (стабильная гемодинамика и лечение любой остаточной ишемии). Лечение следует начинать в больнице со строгим контролем (в частности, артериального давления) до момента достижения дозы 75 мг в сутки. Начальная доза препарата должна быть низкой (см. раздел «Особенности применения»), в частности если у пациента нормальное или низкое давление в начале терапии. Лечение следует начинать с дозы 6,25 мг, затем перейти на дозу 12,5 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 дней, затем – доза 25 мг 3 раза в сутки при отсутствии побочных гемодинамических реакций. Рекомендуемая доза для эффективной кардиозащиты на протяжении длительного лечения составляет 75–150 мг ежедневно, в 2 или 3 приема. В случае симптоматической гипотензии, как и при сердечной недостаточности, дозировку диуретиков и/или других сопутствующих сосудорасширяющих препаратов можно уменьшить с целью достижения стабильной дозы каптоприла. При необходимости дозу каптоприла следует корректировать в соответствии с клиническими реакциями пациента. Каптоприл можно применять в комбинации с другими видами лечения инфаркта миокарда, например с тромболитическими препаратами, бета-блокаторами и ацетилсалициловой кислотой.

*Диабетическая нефропатия у пациентов с сахарным диабетом I типа:* каптоприл применяют в дозе 75–100 мг в сутки в 2 приема. При необходимости комбинируют с другими антигипертензивными препаратами.

*Нарушение функции почек:* поскольку каптоприл выводится главным образом почками, то дозу следует уменьшить или увеличить интервал между приемами для пациентов с нарушением функций почек. При необходимости сопутствующей терапии диуретиком для пациентов с тяжелыми нарушениями функций почек следует отдать предпочтение петлевым диуретикам (фуросемид), а не тиазидным.

Для пациентов с нарушением функции почек рекомендуются следующие суточные дозы с целью предупреждения накопления каптоприла в организме.

| Клиренс креатинина<br>(мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) | Начальная суточная доза<br>(мг) | Максимальная суточная доза<br>(мг) |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| > 40                                                | 25–50                           | 150                                |
| 21–40                                               | 25                              | 100                                |
| 10–20                                               | 12,5                            | 75                                 |
| < 10                                                | 6,25                            | 37,5                               |

*Пациенты пожилого возраста.* Как и при лечении другими антигипертензивными препаратами, терапию каптоприлом необходимо начинать с дозы 6,25 мг 2 раза в сутки, поскольку у пожилых пациентов возможно нарушение как функции почек, так и функции других органов и систем. Дозу следует титровать в зависимости от реакции артериального давления на препарат, при этом назначать такую минимальную дозу, которая может адекватно контролировать давление.

*Дети:* эффективность и безопасность применения каптоприла детям изучена недостаточно. Применение каптоприла детям следует начинать под тщательным медицинским контролем. Рекомендованная начальная доза – 0,3 мг/кг массы тела. Для пациентов, которые нуждаются в особой осторожности (дети с почечной недостаточностью, недоношенные новорожденные, новорожденные и младенцы – в связи с незрелостью мочевыделительной системы), начальная

доза должна составлять 0,15 мг/кг массы тела. Обычно каптоприл применяют детям 3 раза в день, но интервал между введением нужно подбирать индивидуально, в зависимости от реакции на введение препарата.

### Способ применения

Каптоприл принимают внутрь до, во время и после приема пищи.

Следует принимать препарат регулярно в одно и то же время в течение каждого дня. Если прием таблетки пропущен, ее следует принять как можно раньше; однако если осталось лишь несколько часов до приема следующей дозы, следует принять следующую дозу по расписанию и не принимать пропущенную дозу. Не следует принимать две дозы каптоприла одновременно.

*Дети.* Эффективность и безопасность каптоприла для детей изучена недостаточно. Применять каптоприл детям нужно под тщательным наблюдением врача.

**Передозировка.** Проявляется выраженной артериальной гипотензией с возможным развитием шока, ступора, брадикардией, электролитным дисбалансом и почечной недостаточностью.

*Лечение.* Для предупреждения всасывания большой дозы каптоприла нужно как можно быстрее промыть желудок, применить сорбенты и сульфат натрия в течение 30 минут после приема каптоприла. В случае возникновения симптомов артериальной гипотензии пациенту следует придать горизонтальное положение и немедленно провести коррекцию объема плазмы и солевого баланса.

Возможно применение ангиотензина-II. Брадикардию или чрезмерные общие реакции следует лечить путем введения атропина. Следует рассматривать вариант применения кардиостимулятора. Эффективен гемодиализ.

**Побочные реакции.** *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* тахикардия, тахиаритмия, стенокардия, артериальная гипотензия, синдром Рейно, приливы, бледность лица, остановка сердца, кардиогенный шок.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* сухой, раздражающий (непродуктивный) кашель и одышка. Сухой кашель обычно проходит через несколько недель после прекращения лечения каптоприлом. Также может наблюдаться бронхоспазм, ринит, аллергический альвеолит/ эозинофильная пневмония.

*Со стороны пищеварительного тракта:* тошнота, рвота, раздражение желудка, боль в животе, диарея, запор, сухость во рту, стоматит/ появление афтозных язв, глоссит, пептическая язва, панкреатит.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* нарушение функции печени, холестаз, включая желтуху, гепатит, в том числе некротизирующий гепатит, повышение уровня ферментов печени и билирубина. Нарушение функции печени обычно проходит после прекращения лечения каптоприлом.

*Неврологические расстройства:* нарушение вкуса, головокружение, сонливость, головная боль, парестезии, цереброваскулярные проявления, атаксия, включая инсульт и потерю сознания.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* лейкопения, нейтропения/агранулоцитоз, панцитопения (в частности у пациентов с нарушением функции почек), анемия (включая апластическую и гемолитическую), тромбоцитопения, лимфаденопатия, эозинофилия.

*Со стороны иммунной системы:* аутоиммунные заболевания и/или положительный тест на антинуклеарные антитела.

*Нарушения метаболизма и процесса пищеварения:* анорексия, ацидоз, гипогликемия.

*Психические расстройства:* нарушения сна, спутанность сознания, депрессия.

*Со стороны органов зрения:* затуманивание зрения.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* зуд, сыпь, алопеция, ангионевротический отек (см. раздел «Особенности применения»), крапивница, синдром Стивенса – Джонсона, полиморфная эритема, фоточувствительность, эритродермия, пемфигоидные реакции и эксфолиативный дерматит.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:* миалгия, артралгия.

*Со стороны мочевыводящих путей:* нарушение функции почек, включая почечную недостаточность, полиурию, олигурию и частое мочеиспускание, нефротический синдром.

*Со стороны репродуктивной системы:* импотенция, гинекомастия.

*Общие нарушения:* боль в груди, повышенная утомляемость, слабость, лихорадка.

*Со стороны лабораторных показателей:* протеинурия, гиперкалиемия, гипонатриемия (чаще всего наблюдается при соблюдении бессолевой диеты с одновременным приемом диуретиков), повышенный уровень мочевины, креатинина и билирубина в сыворотке крови, а также снижение уровня гемоглобина, гематокрита и повышение скорости оседания эритроцитов, лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия, повышенный титр антинуклеарных антител. Каптоприл может быть причиной ложноположительного результата анализа мочи на ацетон.

Ангионевротический отек лица, век, языка, периферические отеки случались примерно у одного на 1000 пациентов.

Интерстициальный ангиоотек наблюдался у пациентов, лечившихся ингибиторами АПФ.

**Срок годности.** 3 года.

**Условия хранения.**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.** По 10 таблеток в блистере, по 2 блистера в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** ПАО «Киевмедпрепарат».

**Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.**

01032, Украина, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.