

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

НОРМОПРЕС
(NORMOPRES)

Склад:

діючі речовини: каптоприл, гідрохлортіазид;

1 таблетка містить каптоприлу 50 мг, гідрохлортіазиду 25 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль картопляний; целюлоза мікрокристалічна; повідон; тальк; кислота стеаринова; кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з плоскою поверхнею, зі скошеними краями і рискою, білого або слабкого жовтого кольору.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Нормопрес – комбінований антигіпертензивний лікарський засіб, що містить дозовану комбінацію каптоприлу і гідрохлортіазиду.

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.

Гідрохлортіазид виявляє 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.

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

У хворих із нирковою недостатністю виведення лікарського засобу сповільнюється.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до каптоприлу, до інших інгібіторів АПФ, до гідрохлортіазиду, 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.
- Двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної нирки з прогресуючою азотемією.
- Стан після пересадження нирки.
- Анурія.
- Звуження устя аорти або мітральний стеноз, наявність інших перешкод відтоку крові з лівого шлуночка серця.
- Гіпертрофічна кардіоміопатія з низьким серцевим викидом.
- Гіперкаліємія.
- Резистентна до лікування гіпокаліємія або гіперкальціємія.
- Рефрактерна гіпонатріємія.
- Симптомна гіперурикемія (подагра).
- Первинний гіперальдостеронізм.

- Порфірія.
- Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Тяжкі порушення функції печінки (прекоматозний стан, печінкова кома, печінкова недостатність).
- Вагітні або жінки, 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 аліскіренвмісних препаратів пацієнтам із цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²).

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 рідини та солі, зменшення початкових доз каптоприлу;

з калійзберігаючими діуретиками або харчовими добавками з калієм. Інгібітори АПФ знижують втрату калію, спричинену застосуванням діуретиків. Калійзберігаючі діуретики (наприклад, спіронолактон, триамтерен або 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 моніторингом концентрації калію в сироватці крові.

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 етанолвмісними препаратами та напоями, барбітуратами, наркотичними засобами, нейролептиками, трициклічними антидепресантами – посилення гіпотензивної дії лікарського засобу та ортостатичної гіпотензії;

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

з нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) – послаблення гіпотензивної дії лікарського засобу та зниження функції нирок зі збільшенням концентрації калію у плазмі крові; рідко можливий розвиток гострої ниркової недостатності, особливо у хворих із порушеннями 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 гідрохлортіазид 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 (азатиоприн) та цитостатичними засобами – сумісне застосування з інгібіторами АПФ може призвести до підвищеного ризику розвитку лейкопенії, особливо якщо останні застосовувати у дозах вище рекомендованих;

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 триетюдид) – посилення дії вищевказаних лікарських засобів; може бути необхідним коригування дози та водно-сольового обміну перед проведенням хірургічної операції;

з препаратами літію – 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 рівень літію в сироватці крові та підвищити ризик інтоксикації літієм. Тому не рекомендується одночасне застосування каптоприлу з літієм. Якщо така комбінація препаратів необхідна, то слід здійснювати ретельний моніторинг рівня літію в сироватці крові;

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

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 із порушеннями 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 препаратів;

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

числі:

- *антиаритмічні засоби класу IA (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід), 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 у плазмі крові та електрокардіограми (ЕКГ);*

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

з антацидами, їжею, колестиполом, 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.

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

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

Антихолінергічні засоби (наприклад, атропін, біпериден). 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.

НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), ацетилсаліцилову кислоту >3 г/добу і неселективні НПЗЗ. При одночасному прийомі НПЗЗ 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 препаратами, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові (наприклад, глікозиди наперстянки та антиаритмічні лікарські засоби), та препаратів, які спричиняють поліморфну тахікардію піруетного типу (шлуночкову тахікардію) (у тому числі деякі антиаритмічні засоби), оскільки гіпокаліємія є фактором, що спричиняє розвиток піруетної тахікардії.

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

Інші антигіпертензивні препарати. Одночасний прийом каптоприлу з іншими антигіпертензивними препаратами (наприклад, β -блокаторами та блокаторами кальцієвих каналів пролонгованої дії) безпечний, супутній прийом таких препаратів може підвищити гіпотензивний ефект каптоприлу. Слід з обережністю застосовувати одночасно нітрогліцерин, інші нітрати або інші препарати.

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

Особливості застосування.

Перед початком застосування препарату 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 препарату.

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 порушеннями 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 із вираженими порушеннями серцевої діяльності, пацієнтам літнього віку (віком від 65 років). Призначення лікарського засобу цій 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 каптоприла

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями 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 з обережністю застосовувати пацієнтам із 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 в 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 захворюваннями судин мозку, у яких значне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або порушення мозкового кровообігу (інсульту).

Необхідно уникати прийому каптоприлу при розвитку кардіогенного шоку і значних гемодинамічних порушень.

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати 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 рецептора ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик виникнення артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та призводить до зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецептора ангіотензину II або аліскірену не рекомендована.

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

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

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати 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 розвинулася жовтяниця або помітне підвищення рівня печінкових ферментів, слід припинити застосування інгібіторів АПФ і звернутися до лікаря.

У пацієнтів із порушеннями функції нирок або тих, які приймають відносно високі дози каптоприлу (більше 150 мг/добу), 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 зникала протягом 6 місяців після відміни лікарського засобу. Параметри функції нирок, такі як рівень азоту сечовини та креатиніну, змінювалися рідко. У хворих із порушеннями функції нирок слід визначити вміст білка в сечі до лікування і періодично контролювати під час терапії лікарським засобом.

Зафіксовано 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 нормального рівня.

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 препаратів на тлі лікування інгібіторами АПФ необхідний, слід регулярно проводити контроль рівня калію в сироватці крові.

Повідомляли 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 розвинутися 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 препаратами, що 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 ліпопротеїдів низької щільності можливий розвиток стійких анафілактоїдних реакцій. Розвитку цих реакцій можна уникнути шляхом заміни діалізних мембран на мембрани іншого типу або застосовувати антигіпертензивні засоби іншого класу.

Для препаратів, що містять інгібітори АПФ, можлива перехрестна гіперчутливість.

Застосування інгібіторів АПФ, у тому числі каптоприлу, пацієнтам негроїдної раси менш ефективно 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.

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

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 викликати 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 або 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.

Хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість та вторинна закритокутова глаукома

Сульфонаміди або похідні сульфонамідів можуть спричинити ідіосинкратичну реакцію, що призводить до хоріоїдального випоту з дефектом зорового поля, транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в очах та зазвичай з'являлися в перші години або перший тиждень після початку лікування.

Нелікована гостра закритокутова глаукома може призводити до необоротної втрати зору. Основне лікування полягає в якнайшвидшому припиненні прийому лікарського засобу. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, слід розглянути необхідність негайного медикаментозного або хірургічного лікування. Факторами ризику розвитку закритокутової

глаукоми можуть бути алергічні реакції на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Лікарський засіб може впливати на результати таких 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 паращитовидних 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 з обережністю застосовувати 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 гідрохлортіазиду може посилюватися після симпатектомії.

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

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

Гідрохлортіазид 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 гідрохлортіазидом, до групи підвищеного ризику розвитку гіпокаліємії належать пацієнти з цирозом печінки, підвищеним діурезом, недостатнім пероральним заміщенням втрати електролітів, а також особи, які отримують терапію глюкокортикостероїдами або адреналокортикотропним гормоном. У спекотну погоду у пацієнтів, схильних до набряків, може виникнути гіпонатріємія, зазвичай помірна і така, що не вимагає лікування.

Гідрохлортіазид може спричинити гіперкальціємію, тому перед проведенням визначення функції паращитовидних залоз застосування лікарського засобу слід припинити.

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

Гідрохлортіазид може стати причиною позитивного тесту на допінг.

Немеланомний рак шкіри. Результати двох останніх фармакоепідеміологічних досліджень (згідно з датськими загальнонаціональними джерелами інформації, включаючи датський реєстр випадків раку та державний реєстр призначених ліків) показали сукупний дозозалежний зв'язок між застосуванням гідрохлортіазиду та виникненням базальноклітинної карциноми і плоскоклітинної карциноми. Фотосенсибілізувальна дія гідрохлортіазиду може бути причиною розвитку таких патологій. Пацієнтів, які приймають гідрохлортіазид окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами, слід проінформувати щодо ризику виникнення немеланомного раку шкіри та рекомендувати їм регулярно перевіряти шкіру на предмет нових вогнищ ураження, а також змін в уже наявних та повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри.

Підозрілі ураження шкіри підлягають гістологічному дослідженню за допомогою біопсії. Пацієнтам слід рекомендувати обмежити перебування під сонячними променями та УФ-променями та використовувати належний захист у разі перебування під сонячними променями та УФ-променями з метою мінімізації ризику раку шкіри.

Доцільність застосування гідрохлортіазиду також слід ретельно переглянути для пацієнтів із раком шкіри в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Гостра респіраторна токсичність

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

Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід приймати цей препарат.

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, оскільки можливі запаморочення і сонливість, особливо на початку терапії.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб застосовувати внутрішньо за 1 годину до їди, оскільки при наявності їжі у шлунку всмоктуваність його знижується.

Дозу лікарського засобу встановлювати індивідуально, залежно від клінічної картини захворювання.

Початкова доза становить $\frac{1}{2}$ таблетки (25 мг каптоприлу та 12,5 мг гідрохлортіазиду) 1 раз на добу.

Надалі при необхідності підтримуючу дозу можна збільшити до 1 таблетки (50 мг каптоприлу та 25 мг гідрохлортіазиду) 1 раз на добу.

Максимальний терапевтичний ефект настає через 6-8 тижнів після початку лікування. Корегування дози слід проводити із 6-тижневими інтервалами, якщо клінічні прояви не потребують швидшої зміни дозування. При недостатньому зниженні артеріального тиску у схему лікування можна включити додатково каптоприл і гідрохлортіазид у вигляді монопрепаратів. При цьому добова доза каптоприлу не повинна перевищувати 150 мг, гідрохлортіазиду – 50 мг.

Хворі з порушеннями функції нирок.

Оскільки каптоприл і гідрохлортіазид 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 12,5 мг гідрохлортіазиду) 1 раз на добу, вранці.

Діти.

Даних про застосування лікарського засобу дітям немає.

Передозування.

Каптоприл

Симптоми: раптове зниження артеріального тиску, тахікардія, головний біль, відсутність апетиту, порушення смакових відчуттів, шкірні алергічні реакції, нейтропенія. У тяжких випадках можливі судоми, парез, шок, ступор, порушення ритму серця, брадикардія, ниркова недостатність, електролітний дисбаланс. При появі цих

симптомів слід негайно припинити прийом лікарського засобу та звернутися до лікаря.

хворому слід надати горизонтальне положення, 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.

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

Гідрохлортіазид

Симптоми: слабкість, нудота, блювання, діарея. Ці явища швидко зникають при зменшенні дози або відміні лікарського засобу. У деяких випадках при прийомі високих доз лікарського засобу повідомляли 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 тяжкі порушення водно-електролітного балансу та розвиток коматозного стану як результат безпосередньої патологічної дії гідрохлортіазиду на центральну нервову систему, слабкість, нудота, блювання, спрага.

Лікування. Для виведення лікарського засобу зі шлунка рекомендується викликати блювання, промити шлунок, застосувати сорбенти. 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. У випадку артеріальної гіпотензії і шоку рекомендується введення рідини та електролітів (калію, натрію, магнію). До нормалізації стану пацієнта необхідний контроль балансу рідини та електролітів і функції нирок.

Побічні реакції.

Каптоприл

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

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

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

астенія.

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

З боку органів зору: нечіткість зору.

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

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

З боку травної системи: сухість у роті, нудота, блювання, дискомфорт в епігастрії, абдомінальний біль, діарея, запор, стоматит/афтозні виразки, глосит, пептична виразка, панкреатит, подразнення шлунка, зниження апетиту, ацидоз.

З боку гепатобіліарної системи: порушення печінкової функції та холестази (включаючи жовтяницю), гепатит (включаючи некроз), підвищення рівня печінкових ферментів, гіпербілірубінемія.

З боку імунної системи, шкіри та підшкірної клітковини: свербіж з висипанням або без висипання, 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 опорно-рухової системи та сполучної тканини: міалгія, артралгія.

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

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

Загальні порушення: стомлюваність, лімфаденопатія, слабкість.

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.

Гідрохлортіазид

Інфекції та інвазії: сіалоаденіт.

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

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

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

З боку органів зору: ксантопсія, минуча нечіткість зору, гостра міопія, гостра закритокутова глаукома;

частота невідома – хоріоїдальний випіт.

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

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: респіраторний дистрес, у тому числі пневмоніт та набряк легень;

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

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

З боку гепатобіліарної системи: жовтяниця (внутрішньопечінкова холестатична жовтяниця), холецистит.

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

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

З боку репродуктивних органів та молочних залоз: статеві розлади.

Загальні порушення: гарячка, слабкість, виснаження.

Дозозалежні побічні ефекти гідрохлортіазиду (зокрема порушення електролітного балансу) можуть посилюватися при титруванні дози гідрохлортіазиду.

Пухлини доброякісні, злоякісні та неуточнені (у тому числі кістки та поліпи). Частота

невідома: немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома та плоскоклітинна карцинома).

Опис виділених побічних реакцій.

Немеланомний рак шкіри: за даними епідеміологічних досліджень, спостерігається залежність виникнення немеланомного раку шкіри від сукупної дози гідрохлортіазиду (сукупний доза-ефект) (див. розділ «Особливості застосування»).

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 10 таблеток у блістері; по 2 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua