

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**КАПТОПРИЛ**

**(CAPTOPRIL)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* каптоприл;

1 таблетка містить 12,5 мг або 25 мг, або 50 мг каптоприлу;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, лактози моногідрат, кислота стеаринова.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 12,5 мг: круглі, дещо двоопуклі таблетки білого кольору зі скошеними краями;

таблетки по 25 мг: круглі, дещо двоопуклі таблетки білого кольору зі скошеними краями та з насічкою з одного боку;

таблетки по 50 мг: круглі, дещо двоопуклі таблетки білого кольору зі скошеними краями та з насічкою з одного боку.

**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 результатом пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи плазми. Ренін – це ендогенний фермент, який синтезують нирки і який поступає у загальний кровообіг, де він перетворює ангіотензиноген в ангіотензин-I, відносно неактивний декапептид. Потім ангіотензин-I перетворюється за допомогою ангіотензинперетворювального ферменту, пептидилдіпептидази, 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 ангіотензину-II у плазмі крові, що

призводить до зменшення вазопресорної активності та до зниження продукування альдостерону. Хоча зниження 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 циркулюючої у загальному кровообігу та локальної 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 знадобитися кілька тижнів терапії. Доповнюючими один одного є ефекти каптоприлу та тіазидних діуретиків щодо зниження тиску крові.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією каптоприл спричиняє зниження тиску крові у положенні лежачи та стоячи, без стимулювання будь-якого компенсаторного підвищення частоти серцевих скорочень, без затримки води та натрію.

У гемодинамічних дослідженнях каптоприл спричиняє помітне зниження резистентності периферичних артерій. Взагалі не було жодних клінічно значущих змін у циркуляції плазми у нирках або швидкості клубочкової фільтрації. У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект розпочинався приблизно через 15-30 хвилин після перорального введення каптоприлу; пік ефекту досягався через 60-90 хвилин. Максимальне зниження тиску крові визначеної дози каптоприлу було, як правило, помітне через 3-4 тижні.

У рекомендованій щоденній дозі антигіпертензивний ефект триває навіть протягом довготривалого лікування. Тимчасова відмова від прийому каптоприлу не спричиняє будь-якого швидкого надмірного підвищення тиску крові (відновлення симптомів). Лікування гіпертензії каптоприлом також призводить до зменшення гіпертрофії лівого шлуночка.

Гемодинамічні дослідження з участю пацієнтів із *серцевою недостатністю* показали, що каптоприл спричинив зниження резистентності периферичної системи та збільшення об'єму вен. Результатом цього було зниження пре навантаження та пост навантаження серця (зниження тиску наповнення шлуночків). Додатково, підвищення серцевого викиду, робочого індексу та здатності до навантаження спостерігалось протягом лікування каптоприлом. У великому плацебо-контрольованому дослідженні з участю *пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка* (фракція викиду лівого шлуночка  $\leq 40\%$ ) після інфаркту міокарда було продемонстровано, що каптоприл (початок прийому якого випадає на 3-16-ий день після інфаркту) подовжував час виживання та знижував серцево-судинну летальність. Останнє проявлялося у затримці розвитку симптоматичної серцевої недостатності та у зменшенні необхідності госпіталізації через серцеву недостатність порівняно з прийомом плацебо. Також відбувалося зниження появи повторного інфаркту та процедур з заміни кров'яних судин серця та/або необхідності прийому додаткового лікарського засобу з діуретиками та/або дигіталісом або підвищення їх дозування порівняно з прийомом плацебо.

Ретроспективний аналіз показав, що каптоприл знижує рецидиви інфаркту та методи реваскуляризації (жодне не було цільовим критерієм дослідження).

Плацебо-контрольоване дослідження з участю пацієнтів з інфарктом міокарда показало, що каптоприл (який вводився протягом 24 годин після явища та протягом 1 місяця) значно зменшив загальну летальність через 5 тижнів порівняно з плацебо. Позитивний ефект каптоприлу на загальну летальність все ще був помітним через 1 рік. Не було виявлено жодної вказівки на негативний ефект відносно ранньої летальності у перший день лікування.

Кардіозахисні ефекти каптоприлу спостерігаються незалежно від віку або статі пацієнта, локалізації інфаркту та супутніх препаратів з доведеною ефективністю протягом періоду після інфаркту (тромболітичні препарати, бета-блокатори та ацетилсаліцилова кислота).

### *Діабетична нефропатія I типу*

У плацебо-контрольованому багатоцентровому подвійному сліпому клінічному дослідженні з участю інсулін-залежних пацієнтів з цукровим діабетом (I типу) з протеїнурією, з або без артеріальної гіпертензії (дозволялось одночасне введення інших антигіпертензивних препаратів для контролю тиску крові) каптоприл значно скоротив (на 51 %) час до подвоєння початкової концентрації креатиніну порівняно з плацебо; частота появи термінального ураження нирок (діаліз, трансплантація) або летального наслідку також була значно меншою при прийомі каптоприлу, ніж при прийомі плацебо (51 %). У пацієнтів, хворих на цукровий діабет та мікроальбумінурію, лікування каптоприлом зменшує виділення альбуміну протягом 2 років.

Вплив лікування каптоприлом на збереження функції нирок є позитивним в результаті зниження тиску крові.

У двох великих рандомізованих контрольованих дослідженнях (ONTARGET (глобальне дослідження кінцевої точки застосування телмісартану окремо безперервно і в поєднанні з раміприлом) і VA NEPHRON-D (ветерани з нефропатією при цукровому діабеті)) вивчали застосування комбінації інгібітора АПФ з блокатором рецептора ангіотензину II. Дослідження ONTARGET проводили у пацієнтів із серцево-судинними та цереброваскулярними хворобами в анамнезі, або із захворюваннями на цукровий діабет II типу, що супроводжувався ознаками пошкодження органів-мішеней. Дослідження VA NEPHRON-D проводили у пацієнтів з цукровим діабетом II типу і діабетичною нефропатією. Ці дослідження показали відсутність значущого впливу на функції нирок та/або серцево-судинні захворювання і летальність, у той час як спостерігалось підвищення ризику виникнення гіперкаліємії, гострого пошкодження нирок та/або гіпотензії порівняно з монотерапією. З урахуванням схожих фармакодинамічних властивостей ці результати також актуальні для інших інгібіторів АПФ і блокаторів рецептора ангіотензину II. Інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією. Дослідження ALTITUDE (кінцева точка дослідження аліскірену у пацієнтів з цукровим діабетом II типу з серцево-судинними захворюваннями і хворобами нирок) проводили для перевірки користі від додавання аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або блокатором рецептора ангіотензину II у хворих на цукровий діабет II типу та хронічними захворюваннями нирок, серцево-судинними захворюваннями, або і тим, і іншим. Дослідження припинили достроково у зв'язку з підвищеним ризиком виникнення побічних реакцій. Летальні випадки внаслідок серцево-судинних захворювань та інсульту були частішими у групі аліскірену, ніж у групі плацебо, а щодо побічних реакцій і серйозних побічних реакцій (гіперкаліємія, гіпотензія і порушення функції нирок) повідомлялося частіше у групі аліскірену, ніж у групі плацебо.

### *Фармакокінетика.*

Каптоприл є перорально активним препаратом, який не потребує біотрансформації для

активності. 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 %. Приблизно 25-30 % препарату, що циркулює у загальному кровообігу, зв'язується з білками плазми.

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 могло б 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»).

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

*Період годування груддю.* У доповіді про 12 жінок, які приймали перорально каптоприл 100 мг 3 рази на добу щоденно, середній піковий рівень у грудному молоці становив 4,7 мкг/л та мав місце через 3,8 години після прийому дози. На основі цих даних максимальне щоденне дозування, яке б отримували немовлята, становить менше 0,002 % щоденного дозування матері. Каптоприл можна вивести з загального кровообігу за допомогою гемодіалізу та перитонеального діалізу. Кліренс шляхом гемодіалізу становить 4,8 л/год – 7,2 л/год, залежно від застосованих фільтрів. Протягом 4-годинного гемодіалізу 30-40 % каптоприлу виводяться з крові, у той час коли кліренс метаболітів є дещо менш ефективним.

Дисульфідні метаболіти каптоприлу виводяться повільніше через нирки, 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 дійсного рівня функції нирок.

У пацієнтів з *порушенням функції печінки* ренін-ангіотензин система функціонує нормально. Оскільки каптоприл – це препарат, а не проліки, його ефект є порівняльним до ефекту, 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 та дози слід коригувати відповідно до досягнутого терапевтичного ефекту.

Фармакокінетика каптоприлу у здорових добровольців *літнього віку* є такою самою, що спостерігається 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:

хронічна серцева недостатність зі зниженою систолічною функцією шлуночків (у комбінації з діуретиками, якщо призначено із дигіталісом та бета-блокаторами);

– інфаркт міокарда:

короткотривале (4 тижні) лікування будь-якого клінічно стабільного пацієнта протягом перших 24 годин після інфаркту;

– довготривала профілактика симптоматичної серцевої недостатності у клінічно стабільних пацієнтів із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду  $\leq 40\%$ );

– діабетична нефропатія I типу:

макропротеїнурична діабетична нефропатія у пацієнтів, хворих на цукровий діабет I типу.

### *Протипоказання.*

— Підвищена чутливість до каптоприлу, до будь-якої з допоміжних речовин цього лікарського засобу або до інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту;

— наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку під час лікування іншими інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту;

— вроджений/ідіопатичний ангіоневротичний набряк. Двосторонній стеноз артерій нирок, який впливає на гемодинаміку, або стеноз артерії однієї нирки, який є істотним для гемодинаміки;

— порфірія;

— вагітність 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 каптоприлу з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам, хворим на цукровий діабет або 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 зменшують втрату калію, спричинену прийомом діуретиків. Калійзберігаючі діуретики (наприклад, спіронолактон, тріамтерен або амілорид), добавки з калієм або замінники солей, що містять калій, можуть призвести до гіперкаліємії. При призначенні супутнього прийому через явну гіпокаліємію їх слід вживати з великою обережністю та часто перевіряти концентрації калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

*Діуретики (тіазид або петльові діуретики):* попереднє лікування діуретиками у великих дозах може призвести до зниження об'єму циркулюючої крові та підвищення ризику значної

гіпотонії (див. розділ «Особливості застосування»). Гіпотонічний ефект можна зменшити шляхом припинення прийому діуретика, збільшення споживання солі та рідини або розпочати терапію з низької дози каптоприлу. Однак у спеціальних дослідженнях взаємодії з гідрохлоротіазидом або фуросемідом не було виявлено жодної клінічно значущої взаємодії.

*Інші антигіпертензивні препарати:* як правило, каптоприл безпечно супутньо можна приймати з іншими антигіпертензивними препаратами (наприклад, бета-блокаторами та блокаторами кальцієвих каналів пролонгованої дії). Супутній прийом таких препаратів може підвищити гіпотензивні ефекти каптоприлу. Слід з обережністю здійснювати лікування з нітрогліцерином, іншими нітратами або іншими судинозвужувальними препаратами.

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

*Лікування гострого інфаркту міокарда:* Каптоприл можна супутньо приймати разом з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітиками, бета-блокаторами та/або нітратами.

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

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

*Алопуринол, прокаїнамід, цитостатичні або імуносупресивні препарати:* супутнє введення з інгібіторами АПФ може призвести до підвищення ризику лейкопенії, особливо коли останні застосовуються в дозах, що перевищують рекомендовані на даний момент.

*Нестероїдні протизапальні засоби:* описано, що інгібітори АПФ та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) здійснюють додатковий ефект на збільшення рівня калію в сироватці крові, що може спричинити порушення функцій нирок. Зазвичай цей ефект є оборотним. Рідко може мати місце гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів з порушеннями функцій нирок, наприклад, пацієнти літнього віку або зневоднені пацієнти. Хронічне введення НПЗЗ може зменшити антигіпертензивний ефект інгібітору АПФ.

*Симпатоміметики:* можуть зменшити антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ, тому за пацієнтами слід ретельно спостерігати.

*Антидіабетичні препарати:* фармакологічні дослідження вказують на те, що супутній прийом інгібіторів АПФ, включаючи каптоприл, може посилити ефекти інсуліну та пероральних протидіабетичних препаратів (сульфонілсечовини) щодо зниження рівня глюкози в крові у пацієнтів, хворих на цукровий діабет. При появі такої дуже рідкої взаємодії може виникнути необхідність у зниженні дози протидіабетичного препарату під час паралельного лікування

інгібіторами АПФ.

*Клінічний хімічний аналіз:* Каптоприл може спричинити хибно-позитивний результат аналізу сечі на ацетон.

### ***Особливості застосування.***

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

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

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

*Артеріальна гіпотензія:* поява симптоматичної гіпотензії більш імовірна у пацієнтів з гіпертонією, у яких був зменшений об'єм крові та/або знижений вміст натрію, наприклад, через терапію діуретиками, обмеження вживання харчової солі, через діарею, блювання або гемодіаліз. Перед введенням інгібітору АПФ слід скоригувати об'єм крові та/або рівні натрію, а також розглянути варіант прийому меншої початкової дози.

Симптоматична гіпотензія може мати місце у пацієнтів із серцевою недостатністю та при застосуванні інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, рекомендується менша початкова доза. Для пацієнтів із серцевою недостатністю слід з обережністю проводити підвищення дози каптоприлу або діуретика.

Як і з будь-яким антигіпертензивним препаратом, надмірне зниження тиску крові у пацієнтів з ішемічною серцево-судинною чи цереброваскулярною хворобою може підвищити ризик інфаркту міокарда або інсульту. Якщо розвивається гіпотензія, пацієнта потрібно покласти на спину. У разі необхідності – збільшити об'єм плазми за допомогою застосування 0,9 % розчину натрію хлориду.

*Реноваскулярна гіпертензія:* існує підвищений ризик виникнення гіпотензії та ниркової недостатності, коли пацієнти з двобічним стенозом ниркових артерій або зі стенозом артерії однієї нирки, що функціонує, приймають інгібітори АПФ. Може мати місце втрата функціонування нирки з дуже незначними змінами креатиніну в сироватці крові. Таким пацієнтам лікування слід розпочинати під контролем лікаря з малих доз; протягом лікування необхідним є обережне титрування та моніторинг функцій нирок.

*Порушення функцій нирок:* пацієнти з порушеннями функцій нирок (кліренс креатиніну  $\leq 40$  мл/хв) потребують корегування дозування відповідно до кліренсу креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування»), а потім відповідно до реакції пацієнта у відповідь на лікування. У таких пацієнтів регулярно слід перевіряти рівні креатиніну та калію в сироватці крові, що є частиною стандартної медичної практики.

*Ангіоневротичний набряк:* у рідкісних випадках під час лікування інгібіторами

ангіотензинперетворювального ферменту, зокрема протягом перших тижнів лікування, з'являється ангіоневротичний набряк кінцівок, обличчя, губ, слизових мембран, язика, голосової щілини та/або гортані. Однак у рідкісних випадках тяжкий ангіоневротичний набряк може розвинутися після довготривалого лікування інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту. У таких випадках слід повністю припинити лікування. Ангіоневротичний набряк язика, голосової щілини та/або гортані може бути летальним. Слід негайно розпочати невідкладну терапію. Пацієнта слід госпіталізувати та спостерігати за ним щонайменше протягом 12-24 годин аж до повного зникнення симптомів.

*Кашель:* про кашель повідомлялося під час лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту. Кашель характеризується як безперервний, сухий, непродуктивний, що припиняється після відміни терапії.

*Печінкова недостатність:* інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту у рідкісних випадках асоціювалися з синдромом, що розпочинається з холестатичної жовтяниці та прогресує до раптового некротичного гепатиту та іноді призводить до летальних наслідків. Механізм цього синдрому є незрозумілим. Якщо під час лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту виникає жовтяниця або помітне підвищення ферментів печінки, лікування слід негайно припинити, за пацієнтом необхідно ретельно спостерігати.

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

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

*Стеноз аорти або мітрального клапана серця/гіпертрофічна кардіоміопатія:* інгібітори АПФ слід вводити дуже обережно пацієнтам з обструкцією вивідного тракту лівого шлуночка і обструкцією вивідного тракту, та уникати у випадках кардіогенного шоку та гемодинамічно значної обструкції.

*Нейтропенія/агранулоцитоз:* були повідомлення про виникнення нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії у пацієнтів, які приймали інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, включаючи каптоприл. У пацієнтів з нормальною функцією нирок та при відсутності інших ускладнень нейтропенія виникає рідко. Каптоприл слід застосовувати дуже обережно пацієнтам з колагенозом судин (наприклад, системний червоний вовчак, склеродермія), із супутньою терапією антидепресантами, алопуринолом або прокаїнамідом чи при комбінації цих факторів, особливо якщо вже присутнє порушення функцій нирок. У деяких із цих пацієнтів може розвинутися серйозна інфекція, яка іноді не реагує на інтенсивну терапію антибіотиками.

Якщо таким пацієнтам застосовувати каптоприл, рекомендується проводити аналіз кількості лейкоцитів у крові та робити розгорнуту формулу крові до лікування, через кожні 2 тижні протягом перших 3 місяців терапії каптоприлом та періодично після цього. Для пацієнтів слід провести інструктаж щодо негайного повідомлення ними про будь-які ознаки інфекції (наприклад, запалення горла, лихоманка), тоді слід зробити розгорнуту формулу лейкоцитів крові. Каптоприл та інший супутній препарат (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими

засобами та інші види взаємодій») слід відмінити, якщо виявлена або підозрюється нейтропенія (рівень нейтрофілів менше 1000/мм<sup>3</sup>).

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

*Протеїнурія:* протеїнурія може мати місце у пацієнтів з існуючим порушенням функцій нирок або при прийомі відносно високих доз інгібіторів АПФ.

Загальний білок у сечі більше 1 г на добу спостерігався приблизно у 0,7 % пацієнтів, які приймали каптоприл. Більшість пацієнтів мали докази попередньої хвороби нирок або приймали відносно високі дози каптоприлу (понад 150 мг/добу) чи обидва ці фактори мали місце. Нефротичний синдром мав місце приблизно у однієї п'ятої частини пацієнтів з протеїнурією. У більшості випадків протеїнурія зменшується або зникає протягом 6 місяців незалежно від продовження прийому каптоприлу. У пацієнтів з протеїнурією рідко змінюються такі параметри функцій нирок як азот сечовини крові та креатинін.

Для пацієнтів з перенесеною хворобою нирок слід проводити аналіз білка у сечі (смушковий аналіз першої ранкової порції сечі) перед початком лікування та періодично після нього.

*Псевдоанафілактичні реакції протягом десенсибілізації:* у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ протягом десенсибілізації до отрути перетинчастокрилих комах, у рідкісних випадках можуть виникнути реакції, схожі на алергічні (псевдоанафілактичні), що становлять загрозу життю. Таких реакцій можна уникнути шляхом тимчасового призупинення терапії інгібіторами АПФ перед кожною десенсибілізацією, але вони повертаються після випадкової стимуляції антигенами. Тому слід з обережністю проводити терапію інгібіторами АПФ пацієнтам, які проходять такі процедури десенсибілізації.

*Анафілактоїдні реакції протягом діалізу із застосуванням мембран з високою проникністю/аферезу ліпопротеїдами:* були повідомлення про псевдоанафілактичні реакції у пацієнтів, які проходять сеанси гемодіалізу із застосуванням мембран з високою проникністю або аферез ліпопротеїдами низької щільності з декстрин сульфатом. Для таких пацієнтів слід прийняти рішення про застосування іншого типу діалізу, мембрани або іншого класу препаратів.

*Хірургічні операції/анестезія:* артеріальна гіпотензія може мати місце у пацієнтів, яким проводять серйозні хірургічні операції або анестезію препаратами, які, як відомо, спричиняють зниження тиску крові. Якщо має місце артеріальна гіпотензія, її слід виправити за допомогою збільшення об'єму крові.

*Пацієнти, хворі на цукровий діабет:* у пацієнтів з цукровим діабетом, які приймають пероральні антидіабетичні препарати або інсулін, слід ретельно перевіряти рівні глікемії в крові протягом перших кількох місяців супутнього лікування інгібіторами АПФ.

*Етнічні особливості:* як і всі інгібітори АПФ, каптоприл є менш ефективним антигіпертензивним препаратом у чорношкірих пацієнтів, ніж у нечорношкірих пацієнтів, можливо, через більшу розповсюдженість станів низького реніну серед чорношкірої популяції, яка страждає на гіпертензію.

*Вагітність:*

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту протипоказано приймати вагітним або

жінкам, які планують завагітніти (див. розділи «Протипоказання», «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

*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 у вагітних.

Епідеміологічні висновки відносно ризику тератогенності під впливом інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту протягом I триместру вагітності не є однозначними. Не можна виключати невеликого підвищення ризику. Якщо продовження терапії інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту не вважається необхідним, то пацієнтів, 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, ретардація 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.

Немовлят, матері яких приймали інгібітори АПФ, слід ретельно контролювати 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.*

У період лікування необхідна обережність при керуванні автотранспортом і здійсненні потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають концентрації уваги і підвищеної швидкості психомоторних реакцій через можливість їх зниження, особливо на початку терапії, або коли застосування змінюється, а також при застосуванні у комбінації з алкоголем, проте ці ефекти залежать від індивідуальної чутливості 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. Рекомендована максимальна щоденна доза становить 150 мг.

## *Артеріальна гіпертензія*

Рекомендована початкова доза становить 25-50 мг щоденно, розподілена на 2 прийоми на добу. Титрування дози можна проводити залежно від досягнутого зниження артеріального тиску через 2-4 тижні лікування до 100-150 мг/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 дуже активною ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (гіповолемією, реноваскулярною гіпертензією, серцевою недостатністю) бажано розпочинати з одноразової дози 6,25 мг чи 12,5 мг. Початок такого лікування бажано проводити під ретельним медичним контролем. Після початку лікування Каптоприл слід приймати 2 рази на добу. Дозування можна поступово збільшити до 50 мг на добу в один чи 2 прийоми та, при необхідності, до 100 мг на добу в один чи два прийоми.

## *Інфаркт міокарда*

- Короткотривале лікування: лікування каптоприлом слід розпочинати у стаціонарі якомога раніше після появи проявів та/або симптомів у пацієнтів зі стабільною гемодинамікою. Слід ввести пробну дозу 6,25 мг, після цього через 2 години слід ввести дозу 12,5 мг та 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.

- Безперервне лікування: якщо прийом каптоприлу не розпочато протягом перших 24 годин стадії гострого інфаркту міокарда, рекомендується розпочинати лікування у період між 3-ім та 16-им днями після інфаркту з моменту, коли забезпечені необхідні умови лікування (стабільна гемодинаміка та лікування будь-якої залишкової ішемії). Лікування слід розпочинати у лікарні під суворим контролем (зокрема артеріального тиску) до моменту досягнення дози 75 мг на добу. Початкова доза має бути низькою (див. розділ «Особливості застосування»), зокрема, якщо у пацієнта нормальний або низький тиск крові на початку терапії. Лікування слід розпочинати з дози 6,25 мг, потім іде доза 12,5 мг 3 рази на добу протягом 2 днів, потім доза 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.

## *Серцева недостатність*

Лікування серцевої недостатності каптоприлом слід розпочинати під ретельним медичним спостереженням. Звичайна початкова доза становить 6,25-12,5 мг каптоприлу за 2-3 прийоми на добу. Титрування до підтримувальної дози (75-150 мг на добу) слід здійснювати на основі реакції пацієнта у відповідь на лікування, клінічного статусу та переносимості, до максимум 150 мг на добу за 2 прийоми. Дозу слід збільшувати поступово, з інтервалами щонайменше в 2 тижні, з метою оцінки реакції пацієнта у відповідь на лікування.

*Діабетична нефропатія I типу:* для пацієнтів з діабетичною нефропатією I типу рекомендована щоденна доза каптоприлу становить 75-100 мг за 2 прийоми. Якщо бажано додаткове зниження тиску крові, можна додати інші антигіпертензивні препарати.

*Порушення функцій нирок:* оскільки каптоприл виводиться головним чином через нирки, то дозу слід зменшити або збільшити інтервал між прийомами для пацієнтів із порушенням функцій нирок. При необхідності супутньої терапії діуретиком для пацієнтів із важкими порушеннями функцій нирок найкраще вводити петльовий діуретик (наприклад, фуросемід), ніж тіазидний діуретик.

Для пацієнтів із порушенням функцій нирок можна рекомендувати наступні щоденні дози з метою уникнення накопичення каптоприлу в організмі.

| Кліренс креатиніну<br>(мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> ) | Щоденна початкова доза (мг) | Щоденна максимальна 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 з іншими антигіпертензивними засобами, лікування слід розпочинати з меншої початкової дози (6,25 мг) для пацієнтів літнього віку, у яких може бути знижена функція нирок та можуть бути порушення з боку інших органів (див. вище та розділ «Особливості застосування»).

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

*Діти та підлітки:* ефективність та безпека каптоприлу вивчені недостатньо. Застосування каптоприлу дітям слід розпочинати під ретельним медичним контролем. Початкова доза каптоприлу становить 0,3 мг/кг маси тіла. Для пацієнтів, які вимагають особливої обережності (діти з порушенням функцій нирок, недоношені немовлята, новонароджені та немовлята, оскільки функції їх нирок відрізняються від функцій нирок у старших дітей та дорослих), початкова доза має становити лише 0,15 мг каптоприлу/кг маси тіла. Як правило, каптоприл слід вводити дітям 3 рази на добу, але дозу та інтервал між дозами необхідно встановлювати індивідуально залежно від реакції пацієнта у відповідь на лікування.

### Спосіб застосування

Каптоприл можна приймати 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 раніше; однак, якщо залишилося лише кілька годин до прийому наступної дози, наступну дозу слід прийняти за розкладом та пропустити прийом пропущеної дози. Не слід приймати дві дози каптоприлу одночасно.

## ***Діти.***

Ефективність та безпека щодо застосування каптоприлу дітям вивчені недостатньо. Застосування каптоприлу дітям слід розпочинати під ретельним медичним контролем.

## ***Передозування.***

Симптомами передозування є важка артеріальна гіпотензія, шок, ступор, брадикардія, електролітний дисбаланс та ниркова недостатність.

Якщо отруєння сталося нещодавно, слід вжити заходів для попередження абсорбції (наприклад, промивання шлунка, введення абсорбентів та натрію сульфату протягом 30 хвилин після застосування) та прискорення виведення. При появі ознак гіпотензії пацієнта необхідно перевести у горизонтальне положення та негайно провести корекцію об'єму плазми та сольового балансу. Слід розглянути варіант лікування ангіотензином-II. Брадикардію або надмірні вагальні реакції слід лікувати шляхом введення атропіну. Слід розглянути варіант застосування кардіостимулятора. Ефективний гемодіаліз.

## ***Побічні реакції.***

Побічні реакції зазначені за частотою виникнення: часто ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), та дуже рідко ( $< 1/10000$ ).

### *З боку системи крові та лімфатичної системи*

- дуже рідко: нейтропенія/агранулоцитоз, панцитопенія (зокрема у пацієнтів з порушенням функцій нирок), анемія (включаючи апластичну чи гемолітичну), тромбоцитопенія, лімфаденопатія, еозинофілія.

### *З боку імунної системи*

- дуже рідко: аутоімунні захворювання та/або позитивні антинуклеарні антитіла.

### *Порушення метаболізму і травлення*

- рідко: анорексія;

- дуже рідко: гіперкаліємія, ацидоз, гіпоглікемія.

### *Психічні розлади*

- часто: розлади сну;

- дуже рідко: сплутаність свідомості, депресія.

### *З боку нервової системи*

- часто: смакові порушення, запаморочення;

- рідко: сонливість, головний біль та парестезія;
- дуже рідко: цереброваскулярні явища, атаксія, включаючи інсульт та втрату свідомості.

#### *З боку органів зору*

- дуже рідко: затуманення зору.

#### *З боку серцевої системи*

- нечасто: тахікардія, тахіаритмія, стенокардія, прискорене серцебиття;
- дуже рідко: зупинка серця, кардіогенний шок.

#### *З боку судинної системи*

- нечасто: артеріальна гіпотензія, синдром Рейно, припливи, блідість обличчя.

#### *Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення*

- часто: сухий, подразнюючий (непродуктивний) кашель та задишка; сухий кашель зазвичай проходить через кілька тижнів після припинення лікування каптоприлом;
- дуже рідко: бронхоспазм, риніт, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.

#### *З боку шлунково-кишкового тракту*

- часто: нудота, блювання, подразнення шлунка, абдомінальний біль, діарея, запор, сухість у ротовій порожнині;
- рідко: стоматит/поява афтозних виразок;
- дуже рідко: глосит, пептична виразка, панкреатит.

#### *З боку печінки та жовчовивідних шляхів*

- дуже рідко: порушення функцій печінки; холестаза, включаючи жовтяницю; гепатит, включаючи некроз; підвищений рівень ферментів печінки та підвищені рівні білірубіну. Порушення функцій печінки зазвичай проходять після припинення лікування каптоприлом.

#### *З боку шкіри та підшкірних тканин*

- часто: свербіж з/без висипання, свербіж та алопеція;
- нечасто: ангіоневротичний набряк (див. розділ «Особливості застосування»);
- дуже рідко: кропив'янка, синдром Стівенса-Джонсона, поліморфна еритема, фоточутлива еритродермія, пемфігоїдні реакції та ексфолюативний дерматит.

#### *З боку скелетно-м'язового апарату та сполучної тканини*

- дуже рідко: міалгія, артралгія.

#### *З боку нирок та сечовивідних шляхів*

- рідко: порушення функцій нирок, включаючи ниркову недостатність, поліурію, олігурію та часте сечовипускання;

- дуже рідко: нефротичний синдром.

*З боку статеві системи та молочних залоз*

- дуже рідко: імпотенція, гінекомастія.

*Загальні порушення*

- нечасто: біль у грудях, підвищена втомлюваність, слабкість;

- дуже рідко: пропасниця.

*За лабораторними показниками*

- дуже рідко: протеїнурія, еозинофілія, гіперкаліємія, гіпонатріємія, підвищені рівні сечовини, креатиніну та білірубіну в сироватці крові, зниження рівня гемоглобіну в крові, зниження рівня гематокриту, лейкопенія, тромбоцитопенія, підвищений титр антинуклеарних антитіл, підвищення рівня осідання еритроцитів.

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

Інтерстиціальний ангіонабряк був заявлений у пацієнтів, які лікувалися інгібіторами АПФ.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії світла та вологи.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d.d., Novo mesto.

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

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.