

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 амілорид), 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 етанолемісними 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 (азатіоприн) 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 триетіодид) – 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, карбеноксолоном, 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 ІА (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід), класу ІІІ (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 ефективне 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.

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 білірубіну 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 адренкортикотропним 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»).

Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної

малъабсорбції 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

доза 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 холестаза (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, ексfolіативний 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.

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.

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.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

НОРМОПРЕС

(NORMOPRES)

Состав:

действующие вещества: каптоприл, гидрохлортиазид;

1 таблетка содержит каптоприла 50 мг, гидрохлортиазида 25 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, моногидрат; крахмал картофельный; целлюлоза микрокристаллическая; повидон; тальк; кислота стеариновая, кальция стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы с плоской поверхностью, со скошенными краями и риской, белого или слабого желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа.

Комбинированные препараты ингибиторов АПФ. Каптоприл и диуретики. Код АТХ С09В А01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Нормопрес – комбинированное антигипертензивное лекарственное средство, содержащее дозированную комбинацию каптоприла и гидрохлортиазида.

Каптоприл – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Угнетает образование ангиотензина II, препятствуя его сосудосуживающему действию и стимулирующему воздействию на секрецию альдостерона в надпочечниках. Снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, артериальное давление, уменьшает преднагрузку на миокард, понижает давление в правом предсердии и малом круге кровообращения.

Гидрохлортиазид выявляет умеренно выраженный диуретический эффект, увеличивая выведение из организма ионов натрия, хлора, калия и воды. Уменьшает содержание ионов натрия в сосудистой стенке, снижая ее чувствительность к вазоконстрикторным воздействиям и усиливая тем самым антигипертензивный эффект каптоприла.

Фармакокинетика.

Каптоприл при применении внутрь активно абсорбируется в пищеварительном тракте. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови составляет приблизительно 1 час. С белками плазмы крови связывается 25-30 % каптоприла. Метаболизируется в печени. Главными метаболитами являются каптоприл-цистеин, дисульфитный димер каптоприла. Период полувыведения ($T_{1/2}$) – около 2-3 часов. 95 % каптоприла выводится почками: 50 % – в виде метаболитов, до 50 % – в неизмененном состоянии.

Гидрохлортиазид при применении внутрь абсорбируется в пищеварительном тракте на 68-78 %. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет приблизительно 3-4 часа. 20-75 % гидрохлортиазида выводится почками в неизмененном состоянии.

У больных с почечной недостаточностью выведение лекарственного средства замедляется.

Клинические характеристики.

Показания.

Артериальная гипертензия.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к каптоприлу, к другим ингибиторам АПФ, к гидрохлортиазиду, к другим препаратам, производным сульфонида, или к другим компонентам лекарственного средства.
- Наличие в анамнезе ангионевротического отека во время лечения другими ингибиторами АПФ.
- Врожденный (идиопатический) ангионевротический отек.

- Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией.
- Состояние после пересадки почки.
- Анурия.
- Сужение устья аорты или митральный стеноз, наличие других препятствий оттока крови из левого желудочка сердца.
- Гипертрофическая кардиомиопатия с низким сердечным выбросом.
- Гиперкалиемия.
- Резистентная к лечению гипокалиемия или гиперкальциемия.
- Рефрактерная гипонатриемия.
- Симптомная гиперурикемия (подагра).
- Первичный гиперальдостеронизм.
- Порфирия.
- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин).
- Тяжелые нарушения функции печени (прекоматозное состояние, печеночная кома, печеночная недостаточность).
- Беременные или женщины, которые планируют забеременеть (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Период кормления грудью (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Одновременное применение алискиренсодержащих препаратов пациентам с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

При одновременном применении препарата с такими лекарственными средствами возможно:

с диуретиками (тиазидные или петлевые) – риск развития артериальной гипотензии вследствие дегидратации, вызванной приемом высоких доз диуретиков; гипотензивный эффект можно снизить путем прекращения применения диуретиков, увеличения употребления жидкости и соли, уменьшения начальных доз каптоприла;

с калийсберегающими диуретиками или пищевыми добавками с калием. Ингибиторы АПФ снижают потерю калия, вызванную применением диуретиков. Калийсберегающие

диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), добавки с калием или заменители соли, содержащие калий, могут привести к гиперкалиемии. При одновременном назначении из-за имеющейся гипокалиемии их следует применять с большой осторожностью и с частым мониторингом концентрации калия в сыворотке крови;

с α - и β -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов пролонгированного действия и другими гипотензивными средствами, органическими нитратами, ингибиторами МАО, снотворными средствами (нитразепам), транквилизаторами (алпразолам) – усиление гипотензивного действия лекарственного средства; комбинацию данных лекарственных средств применять с осторожностью;

с этанолсодержащими препаратами и напитками, барбитуратами, наркотическими средствами, нейролептиками, трициклическими антидепрессантами – усиление гипотензивного действия лекарственного средства и ортостатической гипотензии;

с симпатомиметиками, эстрогенами, метанамином – ослабление гипотензивного действия лекарственного средства, поэтому следует тщательно контролировать показатели артериального давления у пациента;

с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) – ослабление гипотензивного действия лекарственного средства и снижение функции почек с увеличением концентрации калия в плазме крови; редко возможно развитие острой почечной недостаточности, особенно у больных с нарушениями функции почек. Комбинацию данных лекарственных средств применять с осторожностью. Перед началом лечения следует нормализовать водно-солевой обмен, во время лечения проводить периодический контроль функции почек. При применении больших доз салицилатов гидрохлортиазид может усиливать их токсическое действие на центральную нервную систему;

с препаратами, повышающими концентрацию калия в сыворотке крови (гепарин, циклоспорин, калийсберегающие диуретики – амилорид, спиронолактон, триамтерен), препаратами и добавками, содержащими калий, – заметное увеличение концентрации калия в плазме крови; не рекомендуется одновременно применять комбинацию данных лекарственных средств; при одновременном назначении, при имеющейся гипокалиемии, их следует применять с большой осторожностью и с частым мониторингом концентрации калия в сыворотке крови;

с аллопуринолом, прокаинамидом, иммуносупрессивными (азатиоприн) и цитостатическими средствами – совместное применение с ингибиторами АПФ может привести к повышенному риску развития лейкопении, особенно если последние применять в дозах выше рекомендованных;

с диазоксидом – усиление гипергликемического, гиперурикемического, гипотензивного действия; может быть необходимым периодический контроль уровня глюкозы в крови и концентрации мочевой кислоты;

с анестетиками, недеполяризующими миорелаксантами, препаратами для иницирования наркоза (тубокурарина хлорид, галамина триэтиодид) – усиление действия вышеуказанных лекарственных средств; может быть необходимой корректировка дозы и водно-солевого

обмена перед проведением хирургической операции;

с препаратами лития – одновременное применение ингибиторов АПФ и лития может вызвать временное повышение уровня лития в сыворотке крови и интоксикацию литием. Сопутствующее применение ингибиторов АПФ и тиазидных диуретиков может дополнительно увеличить уровень лития в сыворотке крови и повысить риск интоксикации литием. Поэтому не рекомендуется одновременное применение каптоприла с литием. Если такая комбинация препаратов необходима, то следует осуществлять тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови;

с сердечными гликозидами – повышение токсичности препаратов дигиталиса (аритмии) на фоне гипокалиемии, вызванной гидрохлортиазидом;

с карбамазепином – повышение риска развития гипонатриемии; может быть необходимым периодический контроль уровня электролитов;

с амфотерицином В, карбеноксолоном, глюкокортикостероидами, кортикотропином, стимулирующими слабительными средствами – усиление электролитного дисбаланса, в частности возникновение гипокалиемии;

с метформином – метаболический ацидоз у больных с нарушениями функции почек;

с метилдопой – в отдельных случаях – гемолитическая анемия;

с антидиабетическими препаратами, пероральными антикоагулянтами, препаратами для лечения подагры – ослабление действия вышеуказанных лекарственных средств; может быть необходимой корректировка дозы препаратов;

с лекарственными средствами, на эффекты которых влияют изменения уровня калия в плазме крови, в том числе:

- *антиаритмические средства класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид), класса III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);*
- *нейролептики (тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифтороперазин, циамамазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);*
- *другие средства: бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин внутривенно, галофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин внутривенно* – существует риск развития аритмии типа пирует на фоне возможной гипокалиемии и гипомagneмией; необходим периодический контроль уровня калия в плазме крови и электрокардиограммы (ЭКГ);

с прессорными аминами (норадреналин) – следует прекратить лечение препаратом за неделю до начала хирургической операции;

с антацидами, пищей, колестиполом, холестирамином – снижение всасывания и уменьшение биодоступности лекарственного средства;

с пробенецидом – снижение выведения каптоприла;

с йодсодержащими контрастными средствами – увеличение риска острой почечной недостаточности, особенно при введении больших доз, вследствие дегидратации, вызванной гидрохлортиазидом. Перед введением йода необходимо нормализовать уровень жидкости в организме.

Применение лекарственного средства может привести к положительному результату при анализе мочи на ацетон.

Цитотоксические средства (например, циклофосфамид, метотрексат). Тиазиды могут уменьшать выведение почками цитотоксических лекарственных средств и потенцировать их миелосупрессивный эффект.

Антихолинергические средства (например, атропин, бипериден). Из-за ослабления моторики желудочно-кишечного тракта и уменьшения скорости эвакуации из желудка биодоступность диуретиков тиазидного типа возрастает.

Циклоспорин. При одновременном применении циклоспорина может усиливаться гиперурикемия и возрастать риск осложнений наподобие подагры.

Амантадин. Тиазиды, в том числе гидрохлортиазид, могут увеличивать риск побочных эффектов, вызванных амантадином.

НПВС, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловую кислоту >3 г/сутки и неселективные НПВС. При одновременном приеме НПВС могут ослаблять антигипертензивный эффект гидрохлортиазида и усиливать влияние гидрохлортиазида на уровень калия в сыворотке крови.

Лекарственные средства, на эффекты которых влияют изменения уровня калия в сыворотке крови. Рекомендуется периодический мониторинг уровня калия в сыворотке крови и ЭКГ-обследование, если гидрохлортиазид принимать одновременно с препаратами, на эффекты которых влияют изменения уровня калия в сыворотке крови (например, гликозиды наперстянки и антиаритмические лекарственные средства), и препаратов, которые вызывают полиморфную тахикардию пируэтного типа (желудочковую тахикардию) (в том числе некоторые антиаритмические средства), поскольку гипокалиемия является фактором, способствующим развитию пируэтной тахикардии.

Лекарственное средство можно применять для лечения острого инфаркта миокарда в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (кардиологические дозы),
тромболитическими средствами, β -адреноблокаторами и/или нитратами.

Другие антигипертензивные препараты. Одновременный прием каптоприла с другими антигипертензивными препаратами (например, β -блокаторами и блокаторами кальциевых каналов пролонгированного действия) является безопасным, сопутствующий прием таких препаратов может повысить гипотензивный эффект каптоприла. Следует с осторожностью применять одновременно нитроглицерин, другие нитраты или другие препараты.

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

Особенности применения.

Перед началом применения препарата следует уменьшить или полностью прекратить прием диуретиков. Перед назначением ингибиторов АПФ следует откорректировать объем циркулирующей крови (ОЦК), а также решить вопрос о назначении самой низкой эффективной оптимальной дозы препарата.

Во время применения лекарственного средства следует периодически определять уровень электролитов (в частности калия), содержание мочевины и креатинина в плазме крови, картину периферической крови.

Во время применения лекарственного средства показана диета с низким содержанием натрия.

Во время применения лекарственного средства не рекомендуется употреблять алкогольные напитки.

Лекарственное средство применять с осторожностью пациентам с нарушениями водно-электролитного баланса (вследствие интенсивной мочегонной терапии, диареи, рвоты, диеты со сниженным содержанием натрия) и пациентам на гемодиализе, поскольку возможно развитие артериальной гипотензии. Перед применением лекарственного средства следует провести коррекцию водно-электролитного баланса.

Лекарственное средство применять с осторожностью больным с выраженными нарушениями сердечной деятельности, пациентам пожилого возраста (свыше 65 лет). Назначение лекарственного средства этой категории пациентов возможно только в условиях тщательного контроля артериального давления, функции почек, состояния водно-электролитного обмена.

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.

Особенности применения, связанные с наличием в составе лекарственного средства каптоприла

Лекарственное средство следует с осторожностью применять пациентам с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 40 мл/мин). Начальные дозы каптоприла следует назначать в соответствии с клиренсом креатинина, а в дальнейшем – в зависимости от реакции пациента на лечение. Следует регулярно проводить контроль показателей функции почек (в начале и периодически во время лечения): определять уровень калия и креатинина в плазме крови.

Лекарственное средство следует с осторожностью применять пациентам с неосложненной артериальной гипертензией, поскольку в отдельных случаях возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии. Вероятность ее развития возрастает у пациентов с нарушением водно-электролитного баланса (вследствие

интенсивной мочегонной терапии, диареи, рвоты, диеты со сниженным содержанием натрия) и пациентов на гемодиализе. Также симптоматическая гипотензия наблюдалась у пациентов с сердечной недостаточностью. Лечение таких больных следует начинать под наблюдением врача, низкими дозами, при этом тщательно подбирать дозы. Это также касается и пациентов с ишемической болезнью сердца или заболеваниями сосудов мозга, у которых значительное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения (инсульта).

Необходимо избегать приема каптоприла при развитии кардиогенного шока и значительных гемодинамических нарушений.

Лекарственное средство следует с осторожностью применять пациентам с реноваскулярной гипертензией, поскольку при одновременном применении с ингибиторами АПФ повышается риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Лечение таких больных следует начинать под наблюдением врача, низкими дозами, при этом тщательно подбирать дозы.

Очевидно, что комбинированное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецептора ангиотензина II или алискирена повышает риск возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и приводит к снижению функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецептора ангиотензина II или алискиреном не рекомендуется.

Если терапия двойной блокадой необходима, ее следует проводить под наблюдением врача с частыми проверками функции почек, электролитов и артериального давления.

Нельзя одновременно применять ингибиторы АПФ и блокаторы рецептора ангиотензина II пациентам с диабетической нефропатией.

Лекарственное средство следует с осторожностью применять больным сахарным диабетом, которые принимают пероральные противодиабетические средства или инсулин, и регулярно проводить контроль уровня глюкозы в крови, особенно в течение первого месяца лечения.

Очень редко прием ингибиторов АПФ связан с синдромом, который начинается с холестатической желтухи и быстро прогрессирует до некроза печени и (иногда) приводит к летальному исходу. Механизм этого синдрома не определен. Пациентам, которые получают ингибиторы АПФ и у которых развилась желтуха или заметное повышение уровня печеночных ферментов, следует прекратить применение ингибиторов АПФ и обратиться к врачу.

У пациентов с нарушениями функции почек или в тех, которые принимают относительно высокие дозы каптоприла (более 150 мг/сутки), возможно развитие протеинурии.

Содержание белка в моче более 1 г в сутки было зарегистрировано приблизительно у 0,7 % пациентов, получавших каптоприл. Нефротический синдром диагностирован у 20 % пациентов с протеинурией. В большинстве случаев протеинурия исчезала в течение 6 месяцев после отмены лекарственного средства. Параметры функции почек, такие как уровень азота мочевины и креатинина, изменялись редко. У больных с нарушениями функции почек следует определить содержание белка в моче до лечения и периодически

контролировать во время терапии лекарственным средством.

Зафиксированы случаи нейтропении, агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек при отсутствии других факторов нейтропения наблюдается редко. Крайне осторожно лекарственное средство следует назначать больным с коллагенозами, пациентам, которые проходят курс лечения иммунодепрессантами, принимают аллопуринол или прокаинамид, а также при сочетании этих состояний, особенно на фоне имеющегося нарушения функции почек. У некоторых таких пациентов развиваются тяжелые инфекции, которые не всегда поддаются интенсивной терапии антибиотиками. При применении лекарственного средства у таких пациентов следует проводить периодический контроль количества лейкоцитов в крови и их дифференциальный подсчет (до лечения, каждые 2 недели в течение первых трех месяцев терапии и периодически в дальнейшем) и предупредить больного о необходимости сообщать о любых признаках инфекции (повышение температуры, увеличение лимфатических узлов, боль в горле). При возникновении нейтропении (количество нейтрофилов $< 1000/\text{мм}^3$) применение лекарственного средства следует прекратить. После прекращения терапии у большинства больных количество нейтрофилов быстро возвращается к нормальному уровню.

У некоторых пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, в том числе каптоприл, наблюдается повышение уровня калия в сыворотке крови. К группе риска развития гиперкалиемии относятся пациенты с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, лица, принимающие калийсберегающие диуретики, пищевые добавки с калием, а также пациенты, которые принимают другие лекарственные средства, повышающие уровень калия в сыворотке крови. Если прием вышеуказанных препаратов на фоне лечения ингибиторами АПФ необходим, следует регулярно проводить контроль уровня калия в сыворотке крови.

Сообщали о случаях ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и гортани у некоторых пациентов, которые принимали ингибиторы АПФ, особенно в течение первых недель лечения. В отдельных случаях ангионевротический отек может развиться даже после длительного лечения ингибиторами АПФ. Зарегистрированы одиночные летальные случаи вследствие ангионевротического отека гортани или языка. В случае развития отека следует немедленно прекратить прием каптоприла и провести соответствующее лечение. Пациента необходимо госпитализировать и установить наблюдение в течение по крайней мере 12-24 часов до полного исчезновения симптомов. Для пациентов негроидной расы характерен повышенный риск развития ангионевротического отека.

У пациентов, подлежащих хирургическому вмешательству или анестезии препаратами, которые снижают артериальное давление, каптоприл может блокировать повышение образования ангиотензина II под воздействием компенсаторного выброса ренина. Артериальную гипотензию, которая возникла в результате этого механизма, следует скорректировать при помощи введения дополнительного объема жидкости.

Во время применения ингибиторов АПФ у пациентов может возникнуть стойкий непродуктивный кашель, исчезающий после прекращения лечения.

У пациентов, которые принимают ингибиторы АПФ во время проведения десенсибилизации аллергеном с яда перепончатокрылых, возможно развитие стойких анафилактикоидных реакций. Развития этих реакций можно избежать путем временного прекращения приема ингибиторов

АПФ.

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время прохождения гемодиализа с использованием высокопроточных мембран, возможно развитие стойких анафилактикоидных реакций. Развития этих реакций можно избежать путем замены диализных мембран на мембраны другого типа или применить антигипертензивные средства другого класса.

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, во время проведения афереза липопротеинов низкой плотности возможно развитие стойких анафилактикоидных реакций. Развития этих реакций можно избежать путем

временного прекращения приема ингибиторов АПФ перед каждым аферезом.

Для препаратов, содержащих ингибиторы АПФ, возможна перекрестная гиперчувствительность.

Применение ингибиторов АПФ, в том числе каптоприла, пациентам негроидной расы является менее эффективным для снижения артериального давления, чем пациентам другой расы, вследствие преобладания низких фракций ренина.

Одновременное применение лекарственного средства с литием не рекомендуется из-за усиления токсичности последнего.

Особенности применения, связанные с наличием в составе лекарственного средства гидрохлортиазида

Как и при применении других антигипертензивных лекарственных средств, у некоторых пациентов может возникать симптоматическая артериальная гипотензия.

При лечении тиазидами возможно снижение глюкозотолерантности. Может возникнуть потребность в модификации доз противодиабетических средств, в том числе инсулина. На фоне терапии тиазидами может манифестировать латентный сахарный диабет.

Тиазиды могут уменьшать выведение почками кальция, а также вызывать небольшое транзиторное повышение уровня кальция в сыворотке крови. Значительная гиперкальциемия может быть проявлением латентного гиперпаратиреоза.

У пациентов, получающих тиазиды, могут развиваться реакции гиперчувствительности при наличии аллергии или бронхиальной астмы в анамнезе, а также если пациенты раньше не страдали этими заболеваниями. Поступали сообщения об обострении системной красной волчанки или ее активации на фоне приема тиазидов.

Лекарственное средство может влиять на результаты таких лабораторных анализов:

- лекарственное средство может снижать уровень связанного с белками йода в плазме крови;
- лечение препаратом следует прекратить перед проведением лабораторного обследования с целью оценки функции паращитовидных желез;

– лекарственное средство способно повышать концентрацию свободного билирубина в сыворотке крови.

Лекарственное средство с осторожностью применять при нарушении функции печени или при прогрессирующих заболеваниях печени, поскольку тиазидные диуретики могут вызвать нарушения водно-электролитного баланса, что может привести к быстрому развитию печеночной комы. Назначение лекарственного средства этой категории пациентов возможно только в условиях тщательного контроля артериального давления, функции почек, состояния водно-электролитного обмена.

Лекарственное средство следует с осторожностью применять при нарушении функции почек, поскольку тиазидные диуретики могут вызвать азотемию. Также возможна кумуляция лекарственного средства. При прогрессировании заболеваний почек, характеризующихся повышением уровня остаточного азота крови, следует тщательно оценить целесообразность продолжения терапии и в случае необходимости прекратить лечение.

Гипотензивное действие гидрохлортиазида может усиливаться после симпатэктомии.

У пациентов, которые принимают гидрохлортиазид, возможно обострение подагры из-за повышения концентрации мочевой кислоты, клиническое обнаружение скрытой формы сахарного диабета, обострение системной красной волчанки.

Во время лечения тиазидными диуретиками сообщали о случаях реакций фоточувствительности. Если во время применения лекарственного средства возникают реакции фоточувствительности, то лекарственное средство рекомендуется отменить. Если врач считает необходимым повторное назначение диуретика, рекомендуется защитить участки тела, которые подвергаются воздействию солнечных лучей или искусственного УФ-облучения.

Гидрохлортиазид может вызвать водно-электролитный дисбаланс (гипокалиемия, гипонатриемия и гипохлоремический алкалоз). Симптомы: сухость во рту, жажда; слабость, вялость, сонливость, беспокойство; боль в мышцах или судороги, мышечная слабость; артериальная гипотензия; олигурия; тахикардия и желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота и рвота. Хотя одновременное применение с каптоприлом уменьшает риск развития гипокалиемии, вызванной гидрохлортиазидами, к группе повышенного риска развития гипокалиемии относятся пациенты с циррозом печени, повышенным диурезом, недостаточным пероральным замещением потери электролитов, а также лица, получающие терапию глюкокортикостероидами или адренокортикотропным гормоном. В жаркую погоду у пациентов, склонных к отекам, может возникнуть гипонатриемия, как правило умеренная и не требующая лечения.

Гидрохлортиазид может вызвать гиперкальциемию, поэтому перед проведением определения функции паращитовидных желез применение лекарственного средства следует прекратить.

Гидрохлортиазид может повышать уровень холестерина и триглицеридов, снижать в крови содержание магния и тиреоглобулинов, которые связывают йод (без признаков нарушений функции щитовидной железы).

Гидрохлортиазид может стать причиной положительного теста на допинг.

Немеланомный рак кожи. Результаты двух последних фармакоэпидемиологических исследований (согласно датским общенациональным источникам информации, включая датский реестр случаев рака и государственный реестр назначенных лекарств) показали совокупную дозозависимую связь между применением гидрохлортиазида и возникновением базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы.

Фотосенсибилизирующее действие гидрохлортиазида может быть причиной развития данных патологий. Пациентов, принимающих гидрохлортиазид отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами, следует проинформировать о риске возникновения немеланомного рака кожи и рекомендовать им регулярно проверять кожу на предмет новых очагов поражения, а также изменений в уже существующих и сообщать о любых подозрительных поражениях кожи.

Подозрительные поражения кожи подлежат гистологическому исследованию при помощи биопсии.

Пациентам следует рекомендовать ограничить нахождение под солнечными лучами и УФ-лучами и использовать надлежащую защиту при нахождении под солнечными лучами и УФ-лучами с целью минимизации риска рака кожи.

Целесообразность применения гидрохлортиазида также следует тщательно пересмотреть для пациентов с раком кожи в анамнезе (см. раздел «Побочные реакции»).

Лекарственное средство содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать этот препарат.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Лекарственное средство противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим беременность. Если во время лечения подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным.

Препарат не следует применять в период кормления грудью.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

При применении лекарственного средства следует воздерживаться от управления транспортными средствами или работы с другими механизмами, возможны головокружение и сонливость, особенно в начале терапии.

Способ применения и дозы.

Лекарственное средство применять внутрь за 1 час до еды, поскольку при наличии пищи в желудке всасываемость его снижается.

Дозу лекарственного средства устанавливать индивидуально, в зависимости от клинической картины заболевания.

Начальная доза составляет $\frac{1}{2}$ таблетки (25 мг каптоприла и 12,5 мг гидрохлортиазида) 1 раз в сутки.

В дальнейшем при необходимости поддерживающую дозу можно увеличить до 1 таблетки (50 мг каптоприла и 25 мг гидрохлортиазида) 1 раз в сутки.

Максимальный терапевтический эффект наступает через 6-8 недель после начала лечения. Корректировку дозы следует проводить с 6-недельными интервалами, если клинические проявления не требуют более быстрого изменения дозирования. При недостаточном снижении артериального давления в схему лечения можно включить дополнительно каптоприл и гидрохлортиазид в виде монопрепаратов. При этом суточная доза каптоприла не должна превышать 150 мг, гидрохлортиазида – 50 мг.

Больные с нарушениями функции почек.

Поскольку каптоприл и гидрохлортиазид выводятся из организма преимущественно почками, то при нарушении их функции уровень препаратов может возрастать. Рекомендуется снижение дозы лекарственного средства: при клиренсе креатинина от 30 до 80 мл/мин начальная доза составляет $\frac{1}{2}$ таблетки (25 мг каптоприла и 12,5 мг гидрохлортиазида) 1 раз в сутки, утром.

Дети.

Данных о применении лекарственного средства детям нет.

Передозировка.

Каптоприл

Симптомы: резкое снижение артериального давления, тахикардия, головная боль, отсутствие аппетита, нарушение вкусовых ощущений, кожные аллергические реакции, нейтропения. В тяжелых случаях возможны судороги, парезы, шок, ступор, нарушение ритма сердца, брадикардия, почечная недостаточность, электролитный дисбаланс. При появлении этих симптомов следует немедленно прекратить прием лекарственного средства и обратиться к врачу.

Больному следует придать горизонтальное положение, промыть желудок.

При тяжелых симптомах передозировки больной подлежит срочной госпитализации для проведения интенсивных методов детоксикации, в том числе гемодиализа, и мер, направленных на увеличение объема циркулирующей крови, нормализацию функций сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем, восстановление функции почек. Необходимо

избегать проведения гемодиализа через высокопродуктивные мембраны из полиакрилонитриметало-сульфата (AN69), гемофильтрации из-за возможности развития анафилактикоидных реакций. Перитонеальный диализ неэффективен.

Лечение. Симптоматическая терапия, направленная на нормализацию артериального давления и устранение других симптомов.

Гидрохлортиазид

Симптомы: слабость, тошнота, рвота, диарея. Эти явления быстро исчезают при уменьшении дозы или отмене лекарственного средства. В некоторых случаях при приеме высоких доз лекарственного средства сообщали о возможности возникновения таких симптомов: тахикардия, артериальная гипотензия, шок, головокружение, спутанность сознания, расстройства сознания, спазмы мышц, парестезии, истощение, полиурия, олигурия, анурия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз, повышение уровня азота мочевины в крови (у больных с почечной недостаточностью). Тяжелыми проявлениями передозировки могут быть тяжелые нарушения водно-электролитного баланса и развитие коматозного состояния как результат непосредственного патологического действия гидрохлортиазида на центральную нервную систему, слабость, тошнота, рвота, жажда.

Лечение. Для выведения лекарственного средства из желудка рекомендуется вызвать рвоту, промыть желудок, применить сорбенты. В случае возникновения тяжелых проявлений передозировки больной подлежит немедленной госпитализации в специализированное лечебное учреждение для проведения интенсивных детоксикационных мероприятий (гемодиализ), а также устранения водно-электролитных нарушений, нормализации функции сердечно-сосудистой, дыхательной и центральной нервной систем, восстановления функции почек. Специфического антидота нет. В случае артериальной гипотензии и шока рекомендуется введение жидкости и электролитов (калия, натрия, магния). До нормализации состояния пациента необходим контроль баланса жидкости и электролитов и функции почек.

Побочные реакции.

Каптоприл

Со стороны системы крови и лимфатической системы: эозинофилия, панцитопения (особенно у пациентов с нарушениями функции почек), тромбоцитопения, анемия (включая апластическую и гемолитическую), лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз.

Со стороны обмена веществ, метаболизма: анорексия, гипогликемия, гиперкалиемия, гипонатриемия.

Со стороны центральной нервной системы: головная боль, сонливость, нарушение вкуса, головокружение, парестезии, нарушения мозгового кровообращения (включая инсульт и синкопе), астения.

Со стороны психики: нарушение сна, спутанность сознания, депрессия.

Со стороны органов зрения: нечеткость зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия или тахиаритмия, стенокардия, учащенное сердцебиение, кардиогенный шок, остановка сердца, артериальная гипотензия, синдром Рейно, приливы, бледность, ортостатическая гипотензия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: сухой раздражающий (непродуктивный) кашель, диспноэ, бронхоспазм, ринит, ларингит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония, боль за грудиной.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, тошнота, рвота, дискомфорт в эпигастрии, абдоминальная боль, диарея, запор, стоматит/афтозные язвы, глоссит, пептическая язва, панкреатит, раздражение желудка, снижение аппетита, ацидоз.

Со стороны гепатобилиарной системы: нарушение печеночной функции и холестаз (включая желтуху), гепатит (включая некроз), повышение уровня печеночных ферментов, гипербилирубинемия.

Со стороны иммунной системы, кожи и подкожной клетчатки: зуд с сыпью или без сыпи, сыпь, алопеция, ангионевротический отек лица, век, языка; интерстициальный ангионевротический отек, периферические отеки, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, фоточувствительность, эритродерма, пемфигоидные реакции, эксфолиативный дерматит, аутоиммунные заболевания, лихорадка.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: миалгия, артралгия.

Со стороны мочевыделительной системы и почек: нарушения почечной функции (включая почечную недостаточность), протеинурия, полиурия, олигурия, повышенная частота мочеиспускания, нефротический синдром.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: импотенция, гинекомастия.

Общие нарушения: утомляемость, лимфаденопатия, слабость.

Лабораторные показатели: увеличение содержания BUN, креатинина сыворотки крови, снижение уровня гемоглобина, гематокрита, повышение СОЭ, повышение уровня антинуклеарных антител, может вызвать ложноположительный результат анализа мочи на ацетон.

Гидрохлортиазид

Инфекции и инвазии: сиалоаденит.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия, нарушение деятельности костного мозга.

Со стороны обмена веществ, метаболизма: анорексия, гипергликемия, глюкозурия, снижение толерантности к глюкозе, которое может спровоцировать манифестацию латентного сахарного диабета; гиперурикемия, которая может спровоцировать приступы подагры у пациентов с асимптомным течением заболевания; нарушение электролитного баланса, в частности гипохлоремический алкалоз, который может индуцировать печеночную

энцефалопатию и кому; ацидоз; гипокалиемию; гипонатриемию; гипомагниемию; гиперкальциемию; повышение уровня холестерина и триглицеридов.

Со стороны центральной нервной системы: головная боль, сонливость, судороги, парестезия, вертиго, головокружение.

Со стороны психики: беспокойство, нервозность, депрессия, изменения настроения, нарушение сна, дезориентация, спутанность сознания.

Со стороны органов зрения: ксантопсия, преходящая нечеткость зрения, острая миопия, острая закрытоугольная глаукома.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: постуральная артериальная гипотензия, сердечная аритмия, некротизирующий ангиит (васкулит, кожный васкулит).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: респираторный дистресс, в том числе пневмонит и отек легких.

Со стороны пищеварительного тракта: потеря аппетита, чувство жажды, сухость во рту, тошнота, рвота, раздражение желудка, диарея, запор, панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы: желтуха (внутрипеченочная холестатическая желтуха), холецистит.

Со стороны иммунной системы, кожи и подкожной клетчатки: реакции фоточувствительности, сыпь, экзема, пурпура, волчаночноподобный синдром, реактивация кожной красной волчанки, крапивница, анафилактические реакции, анафилактический шок, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: боль в мышцах, мышечный спазм.

Со стороны мочевыделительной системы и почек: нарушения почечной функции, почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Со стороны репродуктивных органов и молочных желез: половые расстройства.

Общие нарушения: лихорадка, слабость, истощение.

Опухоли доброкачественные, злокачественные и неуточненные (в том числе кисты и полипы). Частота неизвестна: немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома).

Описание выделенных побочных реакций.

Немеланомный рак кожи: согласно данным эпидемиологических исследований, наблюдается зависимость возникновения немеланомного рака кожи от совокупной дозы гидрохлортиазида (совокупный доза-эффект) (см. раздел «Особенности применения»).

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 10 таблеток в блистере; по 2 блистера в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua