

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КАПТОПРЕС 12,5-ДАРНИЦЯ
(CAPTOPRES 12,5-DARNITSA)

Склад:

діючі речовини: captopril, hydrochlorothiazide;

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

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

Лікарська форма. Таблетки.

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

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

Фармакологічні властивості.

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

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

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

Фармакокінетика.

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

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

20-75 % гідрохлоротіазиду виводиться нирками у незміненому стані.

У хворих із нирковою недостатністю виведення лікарського засобу сповільнюється.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія.

Протипоказання.

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

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

Вроджений (ідіопатичний) ангіоневротичний набряк.

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

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

Стан після трансплантації нирки.

Анурія.

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

Гіпертрофічна кардіоміопатія з низьким серцевим викидом.

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

Первинний гіперальдостеронізм.

Порфірія.

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні препарату з такими лікарськими засобами можливе:

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

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

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

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

з нестероїдними протизапальними засобами – послаблення гіпотензивної дії лікарського засобу та зниження функції нирок із збільшенням концентрації

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

з метилдопою – в окремих випадках – гемолітична анемія;

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

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

- антиаритмічні засоби класу I A (хінідин, гідрохінідин, дизопирамід), класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- нейролептики (тіорідазин, хлорпромазин, левопромазин, трифтороперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, тіаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);
- інші засоби: бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенно, галофантрин, кетансерин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, терфенадин, вінкамін внутрішньовенно – існує ризик розвитку аритмії типу «пірует» на тлі можливої гіпокаліємії та гіпомагніємії; необхідний періодичний контроль рівня калію в плазмі крові та електрокардіограми;

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

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

з пробенецидом – зниження виведення каптоприлу;

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

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

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

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

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

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

Лікарські засоби, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові. Рекомендується періодичний моніторинг рівня калію в сироватці крові та ЕКГ-обстеження, якщо гідрохлортіазид приймати одночасно з лікарськими засобами, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові (наприклад глікозиди наперстянки та антиаритмічні лікарські засоби), та лікарських засобів, які спричиняють поліморфну тахікардію піруетного типу (шлуночкову тахікардію) (у тому числі деякі антиаритмічні засоби), оскільки гіпокаліємія є фактором, що сприяє розвитку піруетної тахікардії.

Дані клінічних випробувань показали, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів ангіотензин II рецептора або аліскірену пов'язана з вищою частотою проявів побічних реакцій, таких як гіпотензія, гіперкаліємія

та зниженням функцій нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно з окремим застосуванням препаратів, що діють на РААС.

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

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

Особливості застосування.

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

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

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

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

Під час застосування лікарського засобу не рекомендується вживати алкогольні напої.

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

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

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

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

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

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

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

У пацієнтів, які отримують тіазиди, можуть розвиватися реакції гіперчутливості при наявності алергії чи бронхіальної астми в анамнезі, а також якщо пацієнти раніше не страждали на ці захворювання. Надходили

повідомлення про загострення системного червоного вовчака або його активацію на тлі прийому тiazидів.

Лікарський засіб може впливати на результати наступних лабораторних аналізів:

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

Лікарський засіб застосовувати з обережністю при порушенні функції печінки або при прогресуючих захворюваннях печінки, оскільки тiazидні діуретики можуть спричинити порушення водно-електролітного балансу, що може призвести до швидкого розвитку печінкової коми. Призначення лікарського засобу цій категорії пацієнтів можливе тільки в умовах ретельного контролю артеріального тиску, функції нирок, стану водно-електролітного обміну.

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

Гіпотензивна дія гідрохлоротіазиду може посилюватися після симпатектомії.

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

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

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

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

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

Гідрохлоротіазид може стати причиною позитивного тесту на допінг.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Дуже рідко прийом інгібіторів АПФ пов'язаний із синдромом, що починається з холестатичної жовтяниці і швидко прогресує до некрозу печінки та (іноді)

призводить до летального наслідку. Механізм цього синдрому не визначений. Пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ і у яких розвинулась жовтяниця або помітне підвищення рівня печінкових ферментів, слід припинити застосування інгібіторів АПФ і звернутися до лікаря.

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

Повідомлялося про випадки нейтропенії, агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ. У пацієнтів з нормальною функцією нирок при відсутності інших факторів нейтропенія спостерігається рідко. Вкрай обережно лікарський засіб слід призначати хворим з колагенозами, пацієнтам, які проходять курс лікування імунодепресантами, приймають алопуринол або прокаїнамід, а також при поєднанні цих станів, особливо на тлі наявного порушення функції нирок. У деяких таких пацієнтів розвиваються тяжкі інфекції, які не завжди піддаються інтенсивній терапії антибіотиками. При застосуванні лікарського засобу у таких пацієнтів слід проводити періодичний контроль кількості лейкоцитів у крові та їх диференціальний підрахунок (до лікування, кожні 2 тижні протягом перших трьох місяців терапії і періодично у подальшому) і попередити хворого про необхідність повідомляти про будь-які ознаки інфекції (підвищення температури, збільшення лімфатичних вузлів, біль у горлі). При виникненні нейтропенії (кількість нейтрофілів < 1000/мм³) застосування лікарського засобу слід припинити. Після припинення терапії у більшості хворих кількість нейтрофілів швидко повертається до норми.

У деяких пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, у тому числі каптоприл, спостерігається підвищення рівня калію в сироватці крові. До групи ризику розвитку гіперкаліємії належать пацієнти з нирковою недостатністю, цукровим діабетом, особи, які приймають калійзберігаючі діуретики, харчові добавки з калієм, а також пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, що підвищують рівень калію в сироватці крові. Якщо прийом вищезазначених лікарських засобів на тлі лікування інгібіторами АПФ необхідний, слід регулярно проводити контроль рівня калію в сироватці крові.

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

12-24 годин до повного зникнення симптомів. Для пацієнтів негроїдної раси характерний підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку.

У пацієнтів, які підлягають хірургічному втручанню або анестезії лікарськими засобами, які знижують артеріальний тиск, каптоприл може блокувати підвищення утворення ангіотензину II під впливом компенсаторного викиду реніну. Артеріальну гіпотензію, що виникла у результаті цього механізму, слід скоригувати за допомогою введення додаткового об'єму рідини.

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

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

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

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

тимчасового припинення прийому інгібіторів АПФ перед кожним аферезом.

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

Застосування інгібіторів АПФ, у тому числі каптоприлу, пацієнтам негроїдної раси є менш ефективним для зниження артеріального тиску, ніж пацієнтам іншої раси, внаслідок переважаючих низьких фракцій реніну.

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Лікарський засіб не слід застосовувати у період годування груддю.

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

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

Спосіб застосування та дози.

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

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

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

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

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

Хворі з порушенням функції нирок.

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

Діти.

Даних щодо застосування лікарського засобу дітям немає.

Передозування.

Каптоприл.

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

Лікування. Хворому слід надати горизонтальне положення та промити шлунок. При тяжких симптомах передозування хворий підлягає терміновій госпіталізації для проведення інтенсивних методів детоксикації, у тому числі гемодіалізу, та заходів, спрямованих на збільшення об'єму циркулюючої крові, нормалізацію функцій серцево-судинної, дихальної та нервової систем, відновлення функції нирок. Необхідно уникати проведення гемодіалізу через високопродуктивні мембрани з поліакрилонітритметалосульфату, (AN69), гемофільтрації через можливість розвитку анафілактичних реакцій. Перитонеальний діаліз неефективний.

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

Гідрохлоротіазид.

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

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

Побічні реакції.

Каптоприл.

З боку органів зору: нечіткість зору.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Загальні розлади: слабкість, стомлюваність, лімфаденопатія.

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

Гідрохлоротіазид.

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

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: респіраторні порушення (включаючи пневмоніт і набряк легенів).

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

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

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

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

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

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

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

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

З боку імунної системи: реакції фоточутливості, висипання, екзема, пурпура, вовчакоподібний синдром, реактивація шкірного червоного вовчака,

кропив'янка, анафілактичні реакції, анафілактичний шок, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона.

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

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

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

Загальні розлади: гарячка, слабкість, виснаження.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

КАПТОПРЕС 12,5-ДАРНИЦА
(CAPTOPRES 12,5-DARNITSA)

Состав:

действующие вещества: captopril, hydrochlorothiazide;

1 таблетка содержит: каптоприла 50 мг, гидрохлоротиазида 12,5 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза моногидрат, кремния диоксид коллоидный безводный, крахмал картофельный, кислота стеариновая.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской, со специфическим запахом.

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

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Каптопрес 12,5-Дарница – комбинированное антигипертензивное лекарственное средство, содержащее дозированную комбинацию каптоприла и гидрохлоротиазида.

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

Гидрохлоротиазид вызывает 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 влияниям 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 ($T_{1/2}$) каптоприла – примерно 2-3 часа. 95 % каптоприла выводится почками: 50 % в виде метаболитов, до 50 % в неизменном состоянии.

Гидрохлоротиазид при применении внутрь абсорбируется в пищеварительном тракте на 68-78 %. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 3-4 часа.

20-75 % гидрохлоротиазида выводится почками в неизменном состоянии.

У больных с почечной недостаточностью выделения лекарственного средства замедляется.

Клинические характеристики.

Показания.

Артериальная гипертензия.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к каптоприлу, другим ингибиторам АПФ, к гидрохлоротиазиду, 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.

Выраженные нарушения функции почек (концентрация креатинина в плазме крови более 1,8 мг/100 мл или клиренс креатинина менее 30 мл/мин), тяжелая почечная недостаточность.

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией.

Состояние после трансплантации почки.

Анурия.

Стеноз устья аорты и другие обструктивные нарушения, которые затрудняют выброс крови из левого желудочка.

Гипертрофическая кардиомиопатия с низким сердечным выбросом.

Тяжелые нарушения функции печени (прекоматозное состояние, печеночная кома, печеночная недостаточность).

Первичный гиперальдостеронизм.

Порфирия.

Гипокалиемия, гиперкалиемия, гипонатриемия при гиповолемии, гиперкальциемия, подагра.

Беременные или женщины, планирующие забеременеть (см. «Применение в период беременности или кормления грудью»).

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 уменьшить путем прекращения применения диуретиков, увеличения потребления объема жидкости и соли, уменьшения начальных доз каптоприла;

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 лекарственными средствами 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 – ослабление гипотензивного действия лекарственного средства и снижение функции почек с повышением концентрации калия в плазме крови; редко возможно развитие острой почечной недостаточности, особенно у больных с нарушением 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 гидрохлоротиазид 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 – угнетение кроветворения;

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

с анестетиками, недеполяризирующими миорелаксантами, препаратами для инициирования наркоза (тубокурарина хлорид, галамина триэтиодид) – усиление действия вышеуказанных лекарственных средств; может потребоваться коррекция дозы и водно-солевого обмена перед проведением хирургической операции;

с препаратами лития, солями кальция – усиление действия вышеуказанных лекарственных средств; не рекомендуется одновременно применять комбинацию данных лекарственных средств. Одновременное применение ингибиторов АПФ и лития может повлечь временное повышение уровня лития в сыворотке крови и интоксикацию литием. Одновременное применение ингибиторов АПФ и тиазидных диуретиков может дополнительно увеличить уровни лития в сыворотке крови и повысить риск интоксикации литием. Поэтому не рекомендуется одновременное применение каптоприла с литием. Если такая комбинация лекарственных средств необходима, то следует осуществлять тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови;

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

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

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

*с метформин*ом – метаболический ацидоз у больных с нарушением функции почек;

*с метилдоп*ой – в отдельных случаях – гемолитическая анемия;

с антидиабетическими препаратами, пероральными антикоагулянтами, препаратами для лечения подагры – ослабление действия вышеуказанных лекарственных средств; может потребоваться коррекция дозы лекарственных средств;

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

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

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

*с антацидами, едой, холестиполом, холестирамино*м – снижение всасывания и уменьшения 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 гидрохлоротиазидом. Перед введением йода необходимо нормализовать уровень жидкости в организме.

Цитотоксические средства (например циклофосфамид, метотрексат). Тиазиды могут уменьшать выведение почками цитотоксических лекарственных средств и усиливать их миелосупрессорный 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 возрастет риск осложнений вроде подагры.

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловую кислоту > 3 г /сут и неселективные НПВП. При одновременном приеме НПВП могут ослаблять антигипертензивный эффект гидрохлоротиазид и усиливать влияние гидрохлоротиазид на уровень калия в сыворотке крови.

Лекарственные средства, на эффекты которых влияют изменения уровня калия в сыворотке крови. Рекомендуются периодический мониторинг уровня калия в сыворотке крови и ЭКГ-обследование, если гидрохлоротиазид принимать одновременно с лекарственными средствами, на эффекты которых

вливают изменения уровня калия в сыворотке крови (например гликозиды наперстянки и антиаритмические лекарственные средства), и лекарственных средств, вызывающих полиморфную тахикардию пируэтного типа (желудочковую тахикардию) (в том числе некоторые антиаритмические средства), поскольку гипокалиемия является фактором, способствующим развитию пируэтной тахикардии.

Данные клинических испытаний показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов ангиотензин II рецептора 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.

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

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

Особенности применения.

Перед началом лечения необходимо уменьшить или полностью прекратить прием диуретиков.

Перед назначением ингибиторов АПФ следует откорректировать объем циркулирующей крови (ОЦК), а также решить вопрос о назначении минимальной эффективной оптимальной дозы лекарственного средства.

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 нарушением водно-электролитного баланса (вследствие интенсивной мочегонной терапии, диареи, рвоты, диеты с пониженным 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 (старше 65 лет). Назначение лекарственного средства этой категории пациентов возможно только в условиях тщательного контроля артериального давления, функции почек, состояния водно-электролитного обмена.

В случае гипотонии пациенту необходимо принять 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 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 необходимость 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 вызвать 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 ранее не страдали этими заболеваниями. Поступали сообщения об обострении системной красной волчанки или его активацию на фоне приема тиазидов.

Лекарственное средство может влиять на результаты следующих лабораторных анализов:

- лекарственное средство может снижать уровень связанного с белками йода в плазме крови;
- лечение препаратом следует прекратить перед проведением лабораторного обследования для оценки функции паращитовидных желез;
- лекарственное средство способно повышать концентрацию свободного билирубина в сыворотке крови.

Лекарственное средство применять с осторожностью 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 пациентам возможно только в условиях тщательного контроля артериального давления, функции почек, состояния водно-электролитного обмена.

Лекарственное средство применять с осторожностью 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 при необходимости прекратить лечение.

Гипотензивное действие гидрохлортиазида может усиливаться после симпатэктомии.

У пациентов, принимающих гидрохлортиазид, возможно обострение подагры из-за повышения концентрации мочевой кислоты, клиническое выявление скрытой формы сахарного диабета, обострение системной красной волчанки. Во время лечения тиазидными диуретиками сообщалось 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.

Гидрохлоротиазид 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 гидрохлоротиазидом, к группе высокого 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, обычно умеренная и не требующая лечения.

Гидрохлоротиазид может вызвать гиперкальциемию. Поэтому перед проведением определения функции паращитовидных желез применение лекарственного средства следует прекратить.

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

Гидрохлоротиазид может стать причиной положительного теста на допинг.

Особенности применения, связанные с наличием в составе лекарственного средства каптоприла.

Лекарственное средство следует применять с осторожностью пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина меньше 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 применять с осторожностью 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 с пониженным 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 заболеванием сосудов мозга, у которых значительное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения (инсульту).

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

Лекарственное средство следует применять с осторожностью 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 ангиотензин II рецептора или алискирена повышает риск возникновения гипотензии, гиперкалиемии и приводит к снижению функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов ангиотензин II рецептора или алискиреном не рекомендуется.

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

Нельзя одновременно применять ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензин II рецепторов у пациентов с диабетической нефропатией.

Лекарственное средство следует применять с осторожностью больным сахарным диабетом, принимающим 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, особенно у принимающих относительно высокие дозы каптоприла (более 150 мг/сутки) или с нарушением функции почек 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 нарушением функции почек следует определять содержание белка в моче до лечения и периодически во время терапии лекарственным средством.

Сообщалось о случаях нейтропении, агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии у пациентов, получавших ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек при отсутствии других факторов нейтропения наблюдается редко. С крайней осторожностью 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 на протяжении 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 в норму.

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 лекарственных средств на фоне лечения ингибиторами АПФ необходим, следует регулярно проводить контроль уровня калия в сыворотке крови.

Сообщалось о случаях ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и гортани у некоторых пациентов, которые принимали ингибиторы АПФ, особенно на протяжении первых недель лечения. В отдельных случаях ангионевротический отек может развиться даже после длительного лечения ингибиторами АПФ. Зарегистрировано единичные 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, снижающими артериальное давление, каптоприл может блокировать повышение образования ангиотензина II под влиянием компенсаторного выброса ренина. Артериальную гипотензию, возникшую в результате этого механизма, следует скорректировать с помощью введения дополнительного объема жидкости.

При применении ингибиторов АПФ у пациентов может появиться устойчивый непродуктивный кашель, который исчезает после прекращения лечения.

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время проведения десенсибилизации аллергеном с яда перепончатокрылых, возможно развитие стойких анафилактоидных 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 устойчивых анафилактоидных реакций. Развития этих реакций можно избежать путем замены диализных мембран на мембраны другого типа или применять антигипертензивные средства другого класса.

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП возможно развитие устойчивых анафилактоидных 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 менее эффективно 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.

Лекарственное средство содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции нельзя применять лекарственное средство.

Применение в период беременности или кормления грудью.

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

Лекарственное средство не применять в период кормления грудью.

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

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

Способ применения и дозы.

Лекарственное средство принимать внутрь за 1 час до еды, поскольку при наличии пищи всасываемость лекарственного средства снижается.

Дозу лекарственного средства устанавливает врач индивидуально в зависимости от клинической картины заболевания.

Начальная доза может составлять ½ таблетки (25 мг каптоприла и 6,25 мг гидрохлоротиазида) 1 раз в сутки.

В дальнейшем при необходимости поддерживающую дозу можно увеличить до 1 таблетки (50 мг каптоприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида) 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 дозировки. При недостаточном снижении артериального давления в схему лечения можно включить дополнительно каптоприл и гидрохлоротиазид в виде монопрепаратов. При этом суточная доза каптоприла не должна превышать 150 мг, гидрохлоротиазида – 50 мг.

Больные с нарушением функции почек.

Поскольку каптоприл и гидрохлоротиазид выводятся из организма преимущественно почками, то при нарушении их функции уровень препаратов может увеличиваться. Рекомендуется снижение дозы лекарственного средства: при клиренсе креатинина от 30 до 80 мл/мин начальная доза составляет ½ таблетки (25 мг каптоприла и 6,25 мг гидрохлоротиазида) 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.

Лечение: Больному следует придать горизонтальное положение и 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, нормализации функций сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем, восстановление функции почек. Необходимо избегать проведения гемодиализа через высокопроизводительные мембраны из полиакрилонитритметалосульфата, (AN69), гемофильтрации из-за возможности развития анафилактоидных реакций. Перитонеальный диализ неэффективен.

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

Гидрохлоротиазид.

Симптомы: слабость, тошнота, рвота, жажда, диарея. Эти явления быстро исчезают при уменьшении дозы или отмене лекарственного средства. В некоторых случаях при приеме высоких доз лекарственного средства сообщалось о возможности возникновения таких симптомов: тахикардия, артериальная гипотензия, шок, головокружение, спутывание сознания, расстройство 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 гидрохлоротиазида на центральную нервную систему.

Лечение. Для выведения лекарственного средства из желудка рекомендуется вызвать рвоту; промывание желудка, применение сорбентов. 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 системы, восстановление функции почек. Специфического антидота нет.

Побочные реакции.

Каптоприл.

Со стороны органов зрения: нечеткость зрения.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: сухой, раздражающий (непродуктивный) кашель, диспноэ, бронхоспазм,

ринит, ларингит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония, боль за грудиной.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: сухость во рту, тошнота, рвота, дискомфорт в эпигастрии, абдоминальная боль, диарея, запор, стоматит/афтозные язвы, глоссит, пептическая язва, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нарушения печеночной функции и холестаза (включая желтуху), гепатит (включая некроз), повышение уровня печеночных ферментов, гипербилирубинемия.

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

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

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

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

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

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

Со стороны иммунной системы: зуд с сыпью или без сыпи, высыпания, 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 кожи и подкожной клетчатки: зуд с сыпью или без сыпи, высыпания, алопеция, полиморфная эритема, фоточувствительность, эритродерма, пемфигоидные реакции, эксфолиативный дерматит.

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

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

Общие нарушения: слабость, утомляемость, лимфаденопатия.

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

Гидрохлоротиазид.

Со стороны органов зрения: ксантопсия, проходящая нечеткость зрения, острая миопия, острая закрытоуголовая глаукома.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: респираторные нарушения (включая пневмонит и отек легких).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: сиалоаденит, потеря аппетита, ощущение жажды, сухость во рту, тошнота, рвота, раздражение желудка, диарея, запор, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: желтуха (внутрипеченочная холестатическая желтуха), холецистит.

Со стороны почек и мочевыводящей системы: нарушение почечной функции, почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Со стороны обмена веществ, метаболизма: анорексия, гипергликемия, глюкозурия, снижение толерантности к глюкозе, что может спровоцировать манифестацию латентного сахарного диабета; гиперурикемия, что может провоцировать приступы подагры у пациентов с асимптомным течением заболевания; нарушения электролитного баланса, в частности гипохлоремический алкалоз, что может индуцировать печеночную энцефалопатию и кому; ацидоз; гипокалиемию; гипонатриемию; гипомагниемию; гиперкальциемию; повышение уровня холестерина и триглицеридов.

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

Со стороны психики: беспокойство, нервозность, депрессия, изменения настроения, нарушения сна, дезориентация, спутывание сознания.

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

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

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

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: реакции фоточувствительности, высыпания, экзема, пурпура, волчаночноподобный синдром, реактивация кожной красной волчанки, крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

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

Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез: половые расстройства.

Общие нарушения: лихорадка, слабость, истощение.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

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

Упаковка.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке, по 2 контурные ячейковые упаковки в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.