

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЗОКАРДІС[®] ПЛЮС 30/12,5
(ZOCARDIS[®] PLUS 30/12,5)

Склад:

діючі речовини: зофеноприл кальцію, гідрохлоротіазид;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить зофеноприлу кальцію 30 мг, еквівалентного зофеноприлу 28,7 мг, та гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, гіпромелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 400, поліетиленгліколь 6000, заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: пастельно-червоні, круглі, злегка опуклі з обох боків таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рискою для розподілу з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори АПФ і діуретики. Код АТХ C09B A15.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Зокардіс[®] Плюс 30/12,5 – це комбінований препарат, що складається із зофеноприлу, інгібітору ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), та гідрохлоротіазиду, діуретичного засобу тіазидового ряду. Механізми дії обох речовин доповнюють один одного і їх антигіпертензивна дія посилюється.

Зофеноприл – сульфгідрильний інгібітор АПФ, що пригнічує фермент, який каталізує перетворення ангіотензину I в ангіотензин II – пептид з вазоконстрикторною дією. Це призводить до послаблення вазоконстрикторної активності і зменшення секреції альдостерону. Останній може призводити до підвищення концентрації калію в сироватці крові з одночасним виведенням з організму натрію і води. Розрив негативного зворотного зв'язку між ангіотензином II і секрецією реніну веде до підвищення активності реніну в плазмі. Механізм зниження артеріального тиску зофеноприлом ґрунтується на первинному пригніченні системи ренін-ангіотензин-альдостерон. АПФ ідентичний кініназі II, ферменту, що каталізує розпад брадикініну – пептиду, що чинить потенціально вазодилатуючу дію. Це, очевидно, відіграє певну роль у реалізації терапевтичного ефекту інгібіторів АПФ.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II було досліджено у двох широкомасштабних, рандомізованих, контрольованих дослідженнях (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone і в комбінації з Ramipril Global Endpoint Trial) і VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET являло собою дослідження, проведене за участю пацієнтів із серцево-судинним або цереброваскулярним захворюванням в анамнезі або цукровим діабетом 2-го типу, що супроводжується ознаками ураження органу-мішені. VA NEPHRON-D являло собою дослідження, проведене за участю пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною нефропатією. Дані дослідження не виявили значимого сприятливого впливу на результат ниркових та/або серцево-судинних захворювань і на смертність від них, тоді як у порівнянні з монотерапією відзначався підвищений ризик розвитку гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотонії. Враховуючи схожість фармакодинамічних властивостей, дані результати також застосовні для інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Спільне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II протипоказано пацієнтам з діабетичною нефропатією.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) являло собою дослідження, проведене для виявлення позитивного ефекту від додавання аліскірену до стандартної терапії інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину II, за участю пацієнтів з цукровим діабетом 2-

го типу та хронічним захворюванням нирок, серцево-судинними захворюваннями або з наявністю обох захворювань. Дане дослідження було перервано раніше у зв'язку з підвищеним ризиком небажаних наслідків. Смертність від серцево-судинних захворювань і виникнення інсульту були частішими в групі, що приймала аліскірен, ніж у групі, що приймала плацебо, а повідомлення з важливою інформацією щодо небажаних явищ і інформацією про серйозні небажані явища (гіперкаліємія, гіпотензія і порушення функції нирок) були частішими в групі, яка приймала аліскірен, ніж у групі, що приймала плацебо.

Гідрохлоротіазид чинить діуретичну та антигіпертензивну дію. Він впливає на реабсорбцію електролітів у дистальній частині ниркових каналців. Гідрохлоротіазид посилює виведення натрію і хлору приблизно однаково. Натрійурез може супроводжуватись втратою певної кількості калію і бікарбонату. Одночасний прийом гідрохлоротіазиду з зофеноприлом призводить до відновлення втрат калію, пов'язаних з дією діуретичного засобу. Діурез починається через 2 години після прийому останнього, досягає максимуму через 4 години і триває близько 6-12 годин.

Фармакокінетика.

Спільний прийом зофеноприлу і гідрохлоротіазиду незначною мірою або практично не впливає на біодоступність діючих речовин окремо. Комбінований препарат біоеквівалентний обом моноречовинам, прийнятим одночасно.

ЗОФЕНОПРИЛ

Зофеноприл є проліками, оскільки активним компонентом є зофеноприлат – вільна тіолова сполука, що отримується в результаті тіоефірного гідролізу.

Всмоктування. Зофеноприл при пероральному прийомі швидко і повністю всмоктується і майже повністю перетворюється у зофеноприлат. Максимальна концентрація в крові досягається через 1,5 години. Кінетика окремої дози є лінійною в інтервалі доз 10-80 мг зофеноприлу кальцію. Після прийому 15-60 мг зофеноприлу кальцію протягом 3 тижнів кумуляції немає. Прийом їжі знижує швидкість, але не об'єм всмоктування, площа під кривою (AUC) зофеноприлату до і після їди майже ідентична.

Розподіл. Приблизно 88% кількості циркулюючої радіоактивної речовини, виміряної ex vivo після прийому міченого зофеноприлу, зв'язується з білками плазми, а об'єм розподілу в рівноважному стані становить 96 літрів.

Біотрансформація. У сечі людини після прийому міченого зофеноприлу були виявлені вісім метаболітів, що становлять 76% загального вмісту радіоактивного речовини в сечі. Основним метаболітом є зофеноприлат (22%), який потім метаболізується декількома шляхами, включаючи кон'югацію з глюкуроновою кислотою (17%), циклізацію і кон'югацію з глюкуроновою кислотою (13%), кон'югацію з цистеїном (9%) і S-метилування тіолової групи (8%).

Виведення. Радіоактивно мічений зофеноприлат після внутрішньовенного введення виводиться з сечею (76 %) та калом (16 %), а після перорального застосування в сечі та калі виявляється 69 % та 26 % від загального вмісту радіоактивної речовини відповідно, що свідчить про наявність двох шляхів виведення, а саме – через нирки та печінку. Період напіввиведення зофеноприлату після перорального застосування зофеноприлу становить 5,5 години, а його загальний кліренс в організмі – 1300 мл/хв.

Фармакокінетика у літніх пацієнтів.

Пацієнтам літнього віку з нормальною нирковою функцією корекція дози препарату не потрібна.

Порушення функції нирок. Дослідження фармакокінетики радіоактивно міченого зофеноприлу при пероральному застосуванні хворими з порушенням функції нирок легкого ступеня (кліренс креатиніну > 45 та < 90 мл/хв) встановило, що він виводиться з організму з такою ж швидкістю, що й у хворих із нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну > 90 мл/хв). У хворих із помірним або тяжким порушенням функції нирок (7-44 мл/хв) швидкість виведення знижена приблизно до 50 % від нормальної. У хворих із термінальною нирковою недостатністю, які отримують сеанси гемодіалізу та перитонеального діалізу, швидкість виведення знижена до 25 % від нормальної.

Порушення функції печінки. У хворих із порушенням функції печінки легкого або помірного ступеня, які отримували радіоактивно мічений зофеноприл одноразово, значення T_{max} та C_{max} для зофеноприлату були подібні зі значеннями, отриманими у хворих із нормальною функцією печінки. Однак значення AUC у хворих на цироз печінки були приблизно у 2 рази більшим порівняно зі значеннями AUC у хворих із нормальною функцією печінки. Таким чином, хворим із порушенням функції печінки легкого та середнього

ступеня тяжкості треба застосовувати половину початкової дози, що рекомендується хворим із нормальною функцією печінки. Дані щодо фармакокінетики зофеноприлу та зофеноприлату у хворих із тяжким порушенням функції печінки відсутні, тому таким хворим зофеноприл протипоказаний.

ГІДРОХЛОРОТІАЗИД

Всмоктування. Гідрохлоротіазид при пероральному прийомі добре всмоктується (65-75 %). Концентрація у плазмі лінійно залежить від дози препарату. Всмоктування гідрохлоротіазиду змінюється залежно від часу проходження по кишечнику, збільшуючись при більш тривалому проходженні, наприклад з їжею. Період напіввиведення з плазми крові коливається від 5,6 до 14,8 години і максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1-5 годин після прийому.

Розподіл. Тіазиди широко розподіляються у рідинах організму і на 92 % зв'язуються з білками плазми, переважно з альбуміном. Це призводить до більш низького ниркового кліренсу і, таким чином, до більш тривалої дії. Взаємозв'язок між концентрацією гідрохлоротіазиду у плазмі і глибиною артеріальної гіпотензії не встановлена.

Виведення. Гідрохлоротіазид виводиться переважно нирками. Основна частина препарату виводиться у незміненому стані і через 3-6 годин після перорального застосування у сечі виявляється 95 % незміненого гідрохлоротіазиду. При порушенні функції нирок рівень гідрохлоротіазиду в крові підвищується, як і період напіввиведення. Гідрохлоротіазид проходить через плацентарний бар'єр, але через гематоенцефалічний він не проходить.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна гіпертензія легкого та помірного ступеня тяжкості.

Цей комбінований лікарський засіб показаний хворим з недостатньою реакцією на монотерапію зофеноприлом.

Протипоказання.

- Вагітність, планування вагітності.
- Підвищена чутливість до зофеноприлу або до будь-якого іншого інгібітору АПФ.
- Підвищена чутливість до гідрохлоротіазиду або до інших похідних сульфонамідів.
- Підвищена чутливість до допоміжних речовин препарату.
- Ангіоневротичний набряк в анамнезі пов'язаний із попереднім лікуванням інгібітором АПФ.
- Спадковий чи ідіопатичний ангіоневротичний набряк в анамнезі.
- Тяжкі порушення функції печінки.
- Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Двосторонній стеноз ниркової артерії або стеноз ниркової артерії єдиної нирки.
- Одночасне застосування лікарського засобу Зокарді® Плюс 30/12,5 і препаратів, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій .

ЗОФЕНОПРИЛ

Не рекомендується одночасне застосування з нижченаведеними препаратами:

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

Дані клінічних випробувань показують, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), пов'язана зі спільним застосуванням інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену, призводить до підвищення частоти небажаних явищ, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія і зниження функції нирок (в тому числі гостра ниркова недостатність), в порівнянні з прийомом одного засобу, який діє на РААС.

Калійзберігаючі діуретичні засоби або добавки, що містять калій.

Інгібітори АПФ зменшують втрату калію, спричинену діуретичними засобами. Калійзберігаючі діуретичні засоби, такі як спіронолактон, тріамтерен, амілорид та калієві добавки або замінники солі, що містять калій, можуть призвести до підвищення рівня калію у крові. Якщо через розвиток гіпокаліємії, показане одночасне застосування цих засобів, то їх застосовують з обережністю, регулярно контролюючи рівень калію у крові та показники ЕКГ.

Одночасне застосування, що вимагає обережності

Діуретичні засоби тіазидового ряду або петльової дії.

Попереднє лікування діуретичними засобами у високих дозах може призвести до зневоднення та появи ризику розвитку артеріальної гіпотензії на початковій стадії лікування зофеноприлом. Гіпотензивні ефекти можна зменшити шляхом відміни діуретичних засобів, збільшення вживання рідини або солі або шляхом призначення зофеноприлу у низьких початкових дозах.

Засоби для анестезії.

Інгібітори АПФ здатні підсилити гіпотензивний ефект деяких анестезуючих засобів.

Наркотичні засоби/трициклічні антидепресантні засоби/антипсихотичні засоби/барбітурати. Можлива ортостатична артеріальна гіпотензія.

Інші антигіпертензивні засоби (β-блокатори, α-блокатори, антагоністи кальцію).

Можливий адитивний гіпотензивний ефект або потенціювання дії препаратів. Нітрогліцерин, інші нітрати або вазодилататори треба застосовувати з обережністю.

Циметидин.

Можливе збільшення ризику виникнення гіпотензивного ефекту.

Циклоспорин.

Підвищений ризик порушення функції нирок при одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ.

Алопуринол, прокаїнамід, цитостатичні засоби, імунодепресантні засоби.

При одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ підвищується ризик виникнення реакцій гіперчутливості. Інформація стосовно інших інгібіторів АПФ вказує на підвищений ризик розвитку лейкопенії при одночасному застосуванні.

Антидіабетичні засоби.

У рідких випадках інгібітори АПФ посилюють гіпоглікемічні ефекти інсуліну та пероральних антидіабетичних засобів, наприклад препаратів сульфонілсечовини, у хворих на цукровий діабет. У таких випадках їх одночасне застосування може вимагати зменшення дози антидіабетичного засобу.

Гемодіаліз з використанням діалізних мембран високої пропускної спроможності.

При їх одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ посилюється ризик розвитку анафілактичних реакцій.

Симпатоміметичні засоби.

Препарати цієї групи можуть зменшувати гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ, тому при їх одночасному застосуванні вимагається ретельне спостереження за хворим, щоб упевнитися у досягненні бажаного гіпотензивного ефекту.

Антацидні засоби.

Ці засоби знижують біодоступність інгібіторів АПФ.

Їжа.

Може зменшувати швидкість, але не ступінь всмоктування зофеноприлу.

Препарати золота.

Були повідомлення про те, що у хворих, які застосовують інгібітори АПФ, частіше розвиваються нітритоїдні реакції (симптоми вазодилатації, у тому числі припливи, нудота, запаморочення, артеріальна гіпотензія, які можуть мати досить тяжкий прояв) після ін'єкції препаратів золота, наприклад ауротіомалату натрію.

Додаткова інформація. Ферменти системи цитохрому Р. Клінічні дані про пряму взаємодію зофеноприлу з іншими препаратами, що метаболізуються ферментами цитохрому Р, відсутні, однак дослідження метаболізму *in vitro*, проведені із зофеноприлом, засвідчили відсутність потенційної взаємодії з препаратами, що метаболізуються СYP ензимами.

ГІДРОХЛОРОТІАЗИД

Одночасне застосування, що вимагає обережності

Холестирамін/холестипол.

Всмоктування гідрохлоротіазиду порушується при його одночасному застосуванні з аніонообмінними смолами. Після одноразового застосування холестираміну або колестиполу відбувається зв'язування гідрохлоротіазиду з одночасним зменшенням його всмоктування у травному тракті до 85 % та 43 % відповідно. Діуретичні засоби сульфонамідної групи треба застосовувати не менше як за 1 годину до або через 4-6 годин після застосування цих препаратів.

Кортикостероїдні засоби/АКТГ/амфотерицин В (парентеральна форма) проносні засоби стимулюючого типу/карбенексолон.

При їх одночасному застосуванні з гідрохлоротіазидом можливе посилення електролітних порушень, особливо гіпокаліємії.

Солі кальцію.

При одночасному застосуванні з діуретичними засобами тіазидового ряду можливе підвищення рівня кальцію у крові через зменшення його виведення.

Серцеві глікозиди.

Гіпокаліємія або гіпомагніємія на тлі застосування діуретичних засобів тіазидового ряду може спричинити розвиток аритмій, пов'язаних із застосуванням серцевих глікозидів.

Препарати, що спричиняють двонаправлену веретеноподібну шлуночкову тахікардію.

Через підвищений ризик гіпокаліємії треба з обережністю поєднувати гідрохлоротіазид та препарати, що спричиняють двонаправлену веретеноподібну шлуночкову тахікардію, наприклад антиаритмічні засоби, деякі нейролептичні препарати тощо.

Вазопресорні аміни (наприклад адреналін).

Можливе зниження реакції організму на вазопресорні аміни, але не так суттєво, щоб перешкоджати одночасному їх застосуванню.

Недеполяризуючі міорелаксанти засоби (наприклад тубокурарин).

Можливе посилення реакції організму на дію цих препаратів при одночасному застосуванні з гідрохлоротіазидом.

Амантадин.

Діуретичні засоби тіазидового ряду можуть підвищувати ризик розвитку побічних реакцій амантадину.

Лікарські засоби для лікування подагри (наприклад, пробенецид, сульфінпіразон, алопуринол). Корекція дози препаратів, що посилюють виведення сечової кислоти, може бути потрібна через підвищення її рівня у крові під дією гідрохлоротіазиду. Також може бути потрібне підвищення дози пробенециду та сульфінпіразону. Діуретичні засоби тіазидового ряду можуть посилювати частоту реакцій гіперчутливості на алопуринол.

Додаткова інформація. Беручи до уваги ефект діуретичних засобів тіазидового ряду на обмін кальцію, можлива зміна результатів дослідження функції паращитовидних залоз.

КОМБІНОВАНИЙ ПРЕПАРАТ ЗОКАРДІ® ПЛЮС 30/12,5

Не рекомендується одночасне застосування з нижченаведеними препаратами

Препарати літію.

Діуретичні засоби тіазидового ряду можуть ще більше збільшувати ризик токсичної дії літію, який вже підвищений на тлі застосування інгібіторів АПФ, тому Зокарді® Плюс 30/12,5 не рекомендується поєднувати з препаратами літію, а при необхідності цього треба ретельно контролювати концентрацію літію у крові.

Біохімічні показники. Діуретичні засоби тіазидового ряду можуть знижувати сироваткову концентрацію йоду, зв'язаного з білками, при відсутності інших ознак ураження щитовидної залози.

Одночасне застосування, що вимагає обережності

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), у тому числі ацетилсаліцилова кислота у дозі ≥ 3 г на добу.

НПЗЗ можуть зменшувати антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ та діуретичних засобів. Крім цього, НПЗЗ та інгібітори АПФ при одночасному застосуванні спричиняють адитивний ефект у вигляді підвищення рівня калію у крові при одночасному погіршенні функції нирок. Ці явища загалом мають оборотний характер і частіше спостерігаються у хворих із порушенням функції нирок. У поодиноких випадках розвивається гостра ниркова недостатність, особливо у хворих із порушенням функції нирок, наприклад при дегідратації або у хворих літнього віку.

Етиловий спирт.

Посилюється антигіпертензивна дія інгібіторів АПФ та гідрохлоротіазиду.

Триметоприм.

Однчасне застосування з інгібіторами АПФ та гідрохлоротіазидом посилює ризик розвитку гіперкаліємії.

Особливості застосування.

ЗОФЕНОПРИЛ

Артеріальна гіпотензія.

Препарат Зокардіс® Плюс 30/12,5 може спричинити різке зниження артеріального тиску, особливо після першого застосування, хоча симптоматична артеріальна гіпотензія рідко спостерігається у хворих з неускладненою первинною артеріальною гіпертензією. Більш ймовірна її поява у хворих з порушенням водно-електролітного обміну внаслідок застосування діуретичних засобів, дієти з обмеженням солі, діалізу, діареї чи блювання, а також при тяжкій ренінзалежній артеріальній гіпертензії.

У хворих на серцеву недостатність та із супутньою нирковою недостатністю або без неї спостерігалася симптоматична артеріальна гіпертензія. Її ризик вищий у хворих з більш тяжкою серцевою недостатністю, що пов'язано з використанням діуретичних засобів петльової дії у високих дозах, гіпонатріємією або порушенням функції нирок.

У хворих з підвищеним ризиком симптоматичної артеріальної гіпотензії лікування треба розпочинати під суворим медичним наглядом, бажано в умовах стаціонару, та призначати препарат у низьких дозах, які поступово підвищують до необхідного рівня. На початковій стадії терапії препаратом лікування діуретичними засобами слід у разі можливості припинити. Ці рекомендації стосуються і хворих на стенокардію або з ураженням судин головного мозку, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або гострого порушення мозкового кровообігу. Якщо на фоні застосування препарату знижується артеріальний тиск, хворого переводять у горизонтальне положення. Може з'явитись необхідність у внутрішньовенному введенні 0,9 % розчину натрію хлориду для поповнення об'єму циркулюючої крові. Зниження артеріального тиску після першого застосування препарату не виключає послідовного підвищення дози за умови ефективного припинення гіпотензії.

Хворі на реноваскулярну артеріальну гіпертензію.

При застосуванні інгібіторів АПФ у хворих з реноваскулярною артеріальною гіпертензією та двостороннім стенозом ниркових артерій або стенозом ниркової артерії єдиної нирки можливий підвищений ризик виникнення тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності, при цьому застосування діуретичних засобів може бути провокуючим фактором. Ниркова недостатність може супроводжуватися лише незначними змінами рівня креатиніну у крові навіть у хворих з одностороннім стенозом ниркової артерії. Таким хворим препарат застосовують під постійним медичним наглядом та у низькій дозі, яку поступово підвищують під контролем функції нирок.

Хворі з нирковою недостатністю.

Під час терапії треба проводити відповідний ретельний контроль функції нирок. Були повідомлення про розвиток ниркової недостатності на фоні застосування інгібіторів АПФ, головним чином у хворих на тяжку серцеву недостатність або із захворюваннями нирок, у тому числі зі стенозом ниркової артерії. У деяких хворих без явної патології нирок спостерігалася підвищення рівня сечовини та креатиніну у крові, особливо при одночасному застосуванні діуретичних засобів. У цьому випадку вимагається зниження дози діючих речовин препарату. Протягом перших кількох тижнів лікування рекомендується ретельний нагляд за функцією нирок.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

Однчасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену збільшує ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії і зниження функції нирок (в тому числі гострої ниркової недостатності). Тому подвійна блокада РААС на фоні одночасного застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується.

Якщо терапія з подвійною блокадою є абсолютно необхідною, то вона повинна проводитися тільки під наглядом фахівця, а також на фоні ретельного спостереження за функцією нирок, рівнем електролітів і артеріальним тиском.

Однчасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II протипоказано пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Хворі, які отримують сеанси гемодіалізу.

Якщо для проведення гемодіалізу використовуються поліакрилнітрильні мембрани високої пропускної здатності, то у хворих, які застосовують інгібітори АПФ протягом перших хвилин сеансу, можлива поява анафілактоїдних реакцій, таких як набряк обличчя, приплив крові до обличчя, артеріальна гіпотензія та задишка, тому рекомендується використовувати альтернативну мембрану або інший антигіпертензивний препарат. Ефективність та безпечність зофеноприлу у хворих на інфаркт міокарда, які отримують сеанси гемодіалізу, не встановлена, тому препарат їм не рекомендується.

Пацієнти, яким проводиться аферез ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).

У хворих, які застосовують інгібітори АПФ і які отримують сеанси аферезу ЛПНЩ за допомогою декстрину сульфату, можуть виникнути анафілактоїдні реакції, тому хворим рекомендується застосовувати антигіпертензивний засіб іншої групи.

Анафілактоїдні реакції під час проведення десенсибілізуючої терапії або після укусів комах Рідко у хворих, які застосовують інгібітори АПФ, під час проведення десенсибілізуючої терапії (наприклад за допомогою отрути перетинчастокрилих комах) або після укусів комах розвивалися анафілактоїдні реакції, що загрожували життю. При тимчасовій відміні інгібіторів АПФ таких реакцій вдавалося уникнути, однак вони виникали знову після необережного застосування препарату, тому при проведенні такої терапії у хворих, які застосовують інгібітори АПФ, треба дотримуватися заходів безпеки.

Трансплантація нирки.

Клінічний досвід застосування Зокардіс® Плюс 30/12,5 хворим, які нещодавно перенесли трансплантацію нирки, відсутній, тому таким пацієнтам він не рекомендується.

Первинний альдостеронізм.

Хворі на первинний альдостеронізм зазвичай не реагують на антигіпертензивні засоби, що пригнічують ренін-ангіотезин-альдостеронову систему, тому зофеноприл їм не рекомендується.

Ангіоневротичний набряк.

У хворих, які застосовують інгібітори АПФ, може виникати ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, надгортанника та/або гортані частіше у перші тижні лікування, однак у поодиноких випадках тяжкий ангіоневротичний набряк може спостерігатися і після їх тривалого застосування. У таких випадках застосування препарату припиняється та застосовується антигіпертензивний засіб іншої групи.

Ангіоневротичний набряк із залученням язика, надгортанника та гортані може призводити до летальних наслідків. У такому випадку вимагається негайна медична допомога із застосуванням підшкірного введення 0,1 % розчину адреналіну у дозі 0,3-0,5 мл або його внутрішньовенне повільне введення під ретельним контролем ЕКГ та артеріального тиску. Хворий госпіталізується і перебуває у стаціонарі протягом 12-24 годин до моменту зникнення усіх симптомів, що спостерігалися. У випадку, коли уражений лише язик, без супутньої дихальної недостатності, вимагається ретельний нагляд за хворим, оскільки застосування лише антигістамінних та кортикостероїдних засобів може бути недостатнім.

Ангіоневротичний набряк, спричинений інгібіторами АПФ, частіше спостерігається в осіб негроїдної раси. Хворі, в анамнезі яких є відомості про ангіоневротичний набряк іншої етіології, попадають у групу підвищеного ризику щодо цього ускладнення.

Кашель.

Сухий непродуктивний кашель, що проходить після відміни препарату, часто спостерігається при застосуванні інгібіторів АПФ, що треба враховувати при проведенні диференційної діагностики кашлю.

Печінкова недостатність.

У поодиноких випадках застосування інгібіторів АПФ супроводжувалося синдромом, що розпочинався з холестатичної жовтяниці з подальшим блискавичним некрозом печінки та (іноді) летальним наслідком. Механізм розвитку цього синдрому нез'ясований. Хворим, у яких на тлі лікування інгібіторами АПФ розвивається жовтяниця або суттєво підвищується рівень печінкових ферментів у крові, треба негайно відмінити препарат та призначити відповідне лікування.

Гіперкаліємія.

Під час застосування інгібіторів АПФ може спостерігатися гіперкаліємія. Цей ефект зазвичай послаблюється при одночасному застосуванні діуретичних засобів тіазидового ряду, які сприяють виведенню калію з сечею. Підвищений ризик гіперкаліємії спостерігається при нирковій недостатності, цукровому діабеті, супутньому застосуванні калійзберігаючих діуретичних засобів, калієвих добавок або замінників солі, що містять калій, а також лікарських засобів, що підвищують рівень калію у крові, наприклад, гепарину. Якщо

одночасне застосування вищенаведених засобів є доцільним, то рекомендується регулярний контроль концентрації калію у крові.

Хірургічні втручання/анестезія.

У хворих, які перенесли великі хірургічні втручання або анестезію, інгібітори АПФ можуть спричинити артеріальну гіпотензію аж до розвитку шоку, через те, що вони можуть блокувати утворення ангіотензину II в результаті компенсаторного вивільнення реніну. Якщо відмовитися від застосування інгібіторів АПФ немає можливості, то треба контролювати об'єм циркулюючої крові та плазми.

Стеноз аорти/мітральний стеноз/гіпертрофічна кардіоміопатія.

Інгібітори АПФ слід з обережністю застосовувати хворим з мітральним стенозом та порушенням відтоку крові з лівого шлуночка, а також при кардіогенному шоку та стенозі, що спричиняє суттєвий вплив на гемодинаміку.

Нейтропенія/агранулоцитоз.

Були повідомлення про розвиток нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії у хворих, які застосовували інгібітори АПФ. Ризик розвитку нейтропенії пов'язаний з дозою та типом інгібітору АПФ та залежить від загального стану хворого. Нейтропенія рідко розвивається у хворих з неускладненою клінічною картиною, але може спостерігатися при порушенні функції печінки легкого ступеня, особливо коли воно пов'язане з ураженням судин на тлі колагенових захворювань (наприклад системний червоний вовчак), склеродермії, при застосуванні імунодепресантних засобів, алопуринолу, прокаїнамідів, а також при поєднанні усіх цих факторів. У деяких хворих розвивалися тяжкі інфекційні процеси, які у деяких випадках не піддавалися інтенсивній антибіотикотерапії. При застосуванні зофеноприлу у таких хворих рекомендується визначати кількість лейкоцитів та лейкоцитарну формулу до початку лікування, далі – кожні 2 тижні протягом перших 3 місяців лікування, і надалі за необхідністю. Під час лікування всім хворим рекомендується повідомляти лікаря про будь-які ознаки інфекційного ураження (наприклад біль у горлі, підвищення температури), при цьому необхідно провести аналіз лейкоцитарної формули. При виявленні лейкопенії або підозрі на нейтропенію (кількість нейтрофілів < 1000 мм³) зофеноприл та інші супутні препарати відміняються. Після відміни інгібіторів АПФ кількість нейтрофілів повертається до початкового рівня.

Псоріаз.

У хворих на псоріаз інгібітори АПФ застосовують з обережністю.

Протеїнурія.

Протеїнурія може частіше зустрічатися у хворих з порушенням функції нирок або тих, хто застосовує інгібітори АПФ у високих дозах. У хворих із захворюваннями нирок в анамнезі треба визначати рівень білка в сечі до початку лікування і регулярно під час лікування.

Хворі на цукровий діабет.

У хворих на цукровий діабет, які вже попередньо застосовують протидіабетичні засоби або інсулін, у перший місяць лікування інгібіторами АПФ треба ретельно контролювати рівень цукру у крові.

Препарати літію.

Поєднання препаратів літію та препарату Зокарді® Плюс 30/12,5 не рекомендується.

Расова приналежність.

Як і інші інгібітори АПФ, зофеноприл може мати меншу антигіпертензивну дію в осіб негроїдної раси. Інгібітори АПФ частіше спричиняють ангіоневротичний набряк в осіб негроїдної раси, ніж в осіб інших рас.

Вагітність.

Зокарді® Плюс 30/12,5 протипоказаний вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо вагітність підтверджується під час застосування препарату Зокарді® Плюс 30/12,5, лікування слід припинити негайно. При необхідності препарат потрібно замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до використання в період вагітності.

ГІДРОХЛОРОТІАЗИД

Порушення функції нирок.

У хворих із захворюваннями нирок застосування діуретичних засобів групи тіазиду може посилити азотемію та призвести до кумуляції діючої речовини. Якщо прогресуюча ниркова недостатність стає очевидною, треба ретельно переглянути призначене лікування та, у разі необхідності, відмінити діуретичний засіб.

Порушення функції печінки.

Діуретичні препарати групи тіазиду з обережністю застосовують хворим з порушенням функції печінки або при її прогресуючому захворюванні, оскільки навіть невеликі зміни вмісту рідини та водно-електролітного балансу в організмі можуть спричинити печінкову кому.

Метаболічні та ендокринні ефекти.

Діуретичні препарати групи тіазиду можуть порушувати толерантність до глюкози. При цьому може вимагатися корекція дози інсуліну або пероральних протидіабетичних засобів. Під час терапії діуретичними препаратами групи тіазиду може проявитися скритий цукровий діабет, а також можливе підвищення рівня холестерину та тригліцеридів у крові. Застосування цих препаратів може спровокувати у деяких хворих загострення гіперурикемії та/або подагри.

Порушення складу електролітів.

Будь-якому хворому, який застосовує діуретичні засоби, показаний контроль рівня електролітів у крові. Діуретичні препарати групи тіазиду можуть спричинювати порушення водно-електролітного балансу (гіпокаліємію, гіпонатріємію, гіпохлоремічний алкалоз). Симптомами передвісниками таких порушень є сухість у роті, спрага, загальна слабкість, сонливість, запаморочення, неспокій, біль у м'язах або судоми, слабкість у м'язах, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія та розлади з боку травного тракту, такі як нудота та блювання. Хоча при застосуванні діуретичних засобів тіазидового ряду може розвиватися гіпокаліємія, одночасне застосування із зофеноприлом зменшує цей ефект. Ризик гіпокаліємії найвищий у хворих з цирозом печінки, у хворих із частим та значним сечовипусканням, які не отримують достатню кількість електролітів з їжею, та у хворих, які одночасно застосовують кортикостероїдні засоби та АКТГ. У хворих із набряками в жарку погоду може виникати гіпонатріємія розведення. Діуретичні препарати групи тіазиду можуть зменшувати виведення кальцію із сечею та спричиняти легке оборотне підвищення рівня кальцію у крові при відсутності відповідних захворювань, що можуть впливати на його метаболізм. При скритому гіперпаратиреозі може відзначатися значна гіперкальціємія. Діуретичні препарати групи тіазиду треба відмінити перед проведенням дослідження функції паращитовидних залоз. Діуретичні препарати групи тіазиду можуть збільшити виведення магнію із сечею, що може призводити до гіпомагніємії.

Системний червоний вовчак.

Були повідомлення про посилення перебігу або загострення системного червоного вовчаку при застосуванні діуретичних препаратів групи тіазиду.

Антидопінговий тест.

Гідрохлоротіазид, що входить до складу цього препарату, може спричинити хибно-позитивний результат антидопінгового тесту.

Інше.

Можливі реакції гіперчутливості, особливо у хворих з алергією або бронхіальною астмою в анамнезі. Були повідомлення про випадки розвитку реакцій фотосенсибілізації при застосуванні діуретичних препаратів групи тіазиду. При появі таких реакцій під час застосування препарату його треба відмінити. Якщо є необхідність у повторному призначенні діуретичного засобу, рекомендується захищати відкриті ділянки тіла від сонячного світла або ультрафіолетового опромінення.

КОМБІНОВАНИЙ ПРЕПАРАТ ЗОКАРДІ® ПЛЮС 30/12,5

Вагітність.

Зокарді® Плюс 30/12,5 протипоказаний вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо вагітність підтверджується під час застосування препарату Зокарді® Плюс 30/12,5, лікування слід припинити негайно. При необхідності препарат потрібно замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до використання в період вагітності.

Хворі на ниркову недостатність.

Препарат Зокарді® Плюс 30/12,5 не рекомендується хворим на ниркову недостатність середнього або тяжкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну < 45 мл/хв).

Ризик гіпокаліємії.

Застосування препарату Зокарді® Плюс 30/12,5 не виключає ризик розвитку гіпокаліємії. Під час лікування треба регулярно контролювати рівень калію у крові.

Непереносимість галактози, недостатність лактази і синдром мальабсорбції глюкози-галактози.

Даний препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, вродженою недостатністю лактази або порушенням всмоктування глюкози-галактози, даний препарат протипоказаний.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

ЗОФЕНОПРИЛ

Лікарський засіб протипоказаний для застосування вагітними або жінками, які планують завагітніти. Епідеміологічні дані, що стосуються ризику тератогенної дії, обумовленої застосуванням інгібіторів АПФ у I триместрі вагітності, не дають змоги зробити певні висновки, проте незначне збільшення ризику не виключено. За винятком випадків, коли блокатори рецепторів ангіотензину II застосовуються за життєвими показаннями, пацієнткам, які планують вагітність, рекомендується перейти на інші гіпотензивні засоби, безпека яких при вагітності доведена. У разі діагностування вагітності блокатори рецепторів ангіотензину II слід негайно відмінити і за необхідності почати лікування іншими препаратами. У разі терапії інгібіторами АПФ під час II і III триместрів вагітності не виключена поява ефектів фетотоксичності (погіршення ниркової функції, олігогідрамніон, уповільнення осифікації кісток черепа) та неонатальної токсичності: ниркової недостатності, гіпотонії і гіперкаліємії. Під час застосування інгібіторів АПФ з II триместру вагітності слід проводити ультразвукове дослідження пацієнток для перевірки функції нирок і стану черепа плода. Немовлята, матері яких під час вагітності приймали інгібітори АПФ, повинні бути під ретельним наглядом щодо артеріальної гіпотензії.

ГІДРОХЛОРОТІАЗИД

Досвід застосування гідрохлоротіазиду під час вагітності, особливо в I триместрі, обмежений. Результатів експериментальних досліджень на тваринах недостатньо. Гідрохлоротіазид проникає крізь плаценту. Враховуючи механізм дії гідрохлоротіазиду, його застосування в II і III триместрах вагітності може викликати порушення фетоплацентарного кровотоку і шкідливо діяти на плід і новонародженого, викликаючи жовтяницю, електролітні порушення і тромбоцитопенію.

Гідрохлоротіазид не призначений для лікування водянки у вагітних, артеріальної гіпертензії вагітних або прееклампсії, оскільки він може спричинити зменшення об'єму плазми і гіперперфузію плаценти та при цьому не приносити належної користі для лікування захворювання.

Гідрохлоротіазид також не рекомендується застосовувати для лікування есенціальної гіпертензії у вагітних, за винятком тих окремих випадків, коли не можна використовувати інші препарати.

КОМБІНОВАНИЙ ПРЕПАРАТ ЗОФЕНОПРИЛ/ГІДРОХЛОРОТІАЗИД

Враховуючи протипоказання до застосування окремих компонентів у цій комбінації лікарського засобу, використання препарату Зокардіс® Плюс 30/12,5 протипоказано вагітним і жінкам, які планують завагітніти.

Застосування при лактації.

Інформація щодо застосування препарату Зокардіс® Плюс 30/12,5 під час годування груддю до цього часу відсутня, тому жінкам, які годують груддю, препарат призначати не слід. Замість нього можна застосовувати інші препарати, безпека яких у період годування груддю доведена, особливо при годуванні груддю новонароджених або недоношених дітей]

ГІДРОХЛОРОТІАЗИД

Гідрохлоротіазид в невеликих кількостях потрапляє у грудне молоко. Високі дози тiazидів, що викликають інтенсивний діурез, можуть пригнічувати утворення молока. Застосування препарату Зокардіс® Плюс 30/12,5 під час годування груддю не рекомендується. При застосуванні препарату Зокардіс® Плюс 30/12,5 під час годування груддю доза повинна бути максимально низькою.

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

Спеціальні відповідні дослідження не проводились. Але треба пам'ятати, що у пацієнтів, які приймають антигіпертензивні препарати, іноді можуть з'явитися сонливість, запаморочення або загальна слабкість, тому у таких випадках слід утримуватися від керування транспортними засобами та роботи з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Зокардіс[□] Плюс 30/12,5 застосовувати 1 раз на добу незалежно від вживання їжі.

Перед застосуванням комбінованого препарату з фіксованим вмістом зофеноприлу та гідрохлоротіазиду рекомендується встановити їх оптимальні дози окремо.

У разі необхідності можлива безпосередня заміна монопрепаратів на комбінований препарат.

Для полегшення ковтання таблетку можна розділити на дві половини та проковтнути їх по черзі у призначений час. Риска призначена для того, щоб розділити таблетку для полегшення ковтання, а не для розподілу на рівні дозування.

Дорослі (18-65 років).

Хворим без порушень водно-електролітного обміну застосовувати 1 таблетку на добу.

Хворим із порушенням водно-електролітного обміну препарат застосовувати не рекомендується.

Хворі літнього віку (віком старше 65 років).

Хворим літнього віку з нормальним кліренсом креатиніну зміна дозування не потрібна. Хворим літнього віку зі зниженим рівнем кліренсу креатиніну (менше 45 мл/хв) препарат не рекомендується.

Кліренс креатиніну можна розрахувати на підставі сироваткової концентрації креатиніну за формулою Кокрофта-Голта:

$$КК \text{ (мл / хв)} = \frac{[(140 - \text{вік}) * \text{маса тіла (кг)}]}{72 * \text{сироватковий К (мг / дл)}}$$

Вищевказаний метод застосовують для розрахунку кліренсу креатиніну у чоловіків. У жінок отримане значення множать на 0,85.

Діти (до 18 років).

Застосування препарату Зокардіс® Плюс 30/12,5 дітям не рекомендується через відсутність даних щодо безпеки та ефективності.

Хворі з порушенням функції нирок або які отримують сеанси гемодіалізу.

Хворі з легким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну > 45 мл/хв) не вимагають корекції дози.

Хворим з помірним або тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 45 мл/хв) застосування препарату Зокардіс® Плюс 30/12,5 не рекомендується. Хворим з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) препарат Зокардіс® Плюс 30/12,5 протипоказаний. Хворим, які отримують сеанси гемодіалізу, препарат Зокардіс® Плюс 30/12,5 не рекомендується.

Хворі з порушенням функції печінки.

Для хворих із легким або помірним порушенням функції печінки зміна дозування не потрібна. Хворим із тяжким порушенням функції печінки препарат Зокардіс® Плюс 30/12,5 протипоказаний.

Діти.

Застосування препарату дітям не рекомендується через відсутність даних щодо безпеки та ефективності.

Передозування.

Симптомами передозування є тяжка артеріальна гіпотензія, шок, ступор, брадикардія, електролітні порушення, ниркова недостатність.

Лікування.

Проводиться підтримуюча і симптоматична терапія. Хворому слід перебувати під наглядом лікаря, бажано у відділенні інтенсивної терапії. Вимагається постійний контроль рівня електролітів та креатиніну у сироватці крові. Терапевтичні заходи залежать від природи та тяжкості симптомів. У випадку недавнього застосування препарату проводиться промивання шлунка, штучне блювання, призначаються адсорбенти і натрію сульфат. При зниженні артеріального тиску хворого переводять у протишокове положення та вирішується питання щодо застосування препаратів, які збільшують об'єм циркулюючої крові та/або про призначення ангіотензину II.

Брадикардію та надмірні вагусні реакції усувають атропіном. У разі необхідності застосовується штучний водій ритму. Інгібітори АПФ піддаються діалізу, але слід уникати використання поліакрилонітрильних мембран з високою пропускною спроможністю.

Передозування гідрохлоротіазидом супроводжується електролітними порушеннями (гіпокаліємія, гіпохлоремія) та дегідратацією через посилення діурезу. Найбільш частими симптомами передозування є нудота та сонливість. Гіпокаліємія може супроводжуватися судомими м'язів розвитком або посиленням аритмій, спричинених одночасним застосуванням серцевих глікозидів або деяких антиаритмічних препаратів.

Побічні реакції.

У проведених контрольованих клінічних дослідженнях за участю 597 хворих, які отримували у порядку рандомізації зофеноприл та гідрохлоротіазид, не спостерігалось побічних реакцій, специфічних для цього комбінованого препарату. Спостерігалися лише побічні реакції, що були раніше встановлені для зофеноприлу кальцію та гідрохлоротіазиду. Частота побічних реакцій не пов'язана зі статтю або віком хворого.

Побічні реакції, що спостерігалися під час проведення клінічних випробувань, та ті, що мали щонайменше ймовірний або можливий взаємозв'язок із лікуванням препаратом Зокарді® Плюс 30/12,5, наведені у таблиці 1. Ці реакції класифікуються за системами органів та частотою виникнення: дуже часто: $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100$, $< 1/10$; іноді: $\geq 1/1000$, $\leq 1/100$; рідко: $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; дуже рідко: $\leq 1/10000$.

Таблиця 1

<i>Інфекції та інфікування.</i>	
Іноді	Інфекція, бронхіт, фарингіт.
<i>З боку харчування та обміну речовин.</i>	
Іноді	Гіперхолестеринемія, гіперглікемія, гіперліпідемія, гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіперурикемія.
<i>Психічні порушення.</i>	
Іноді	Безсоння.
<i>З боку нервової системи.</i>	
Часто	Запаморочення, головний біль.
Іноді	Сонливість, непритомність, гіпертензія.
<i>З боку серцевої системи.</i>	
Іноді	Стенокардія, миготлива аритмія, інфаркт міокарда, пальпітація.
<i>З боку судинної системи.</i>	
Іноді	Припливи, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія.
<i>З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння.</i>	
Часто	Кашель.
Іноді	Задишка.
<i>З боку шлунково-кишкового тракту.</i>	
Іноді	Нудота, диспептичні явища, гастрит, гінгівіт, сухість у роті, біль у животі.
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини.</i>	
Іноді	Ангіоневротичний набряк, псоріаз, акне, сухість шкіри, свербіж, кропив'янка.
<i>З боку опорно-рухової системи.</i>	
Іноді	Біль у спині.
<i>З боку нирок та сечовидільної системи.</i>	
Іноді	Поліурія.
<i>Порушення загального характеру.</i>	
Іноді	Астенія, грипоподібні симптоми, периферичні набряки.
<i>З боку репродуктивної системи та грудних залоз.</i>	
Іноді	Еректильна дисфункція.
<i>Дані додаткових методів дослідження.</i>	
Іноді	Підвищення рівня креатиніну та функціональних проб печінки у крові.

Відомі побічні реакції, характерні для кожної діючої речовини при їх окремому застосуванні, що можуть спостерігатися при застосуванні препарату Зокарді® Плюс 30/12,5.

ЗОФЕНОПРИЛ

Нижче наведені побічні реакції, що найчастіше спостерігаються при застосуванні та типові для інгібіторів АПФ, які спостерігалися під час клінічних досліджень зофеноприлу.

Таблиця 2

<i>З боку нервової системи.</i>	
Часто	Запаморочення, головний біль.
<i>З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння.</i>	
Часто	Кашель.
<i>З боку шлунково-кишкового тракту.</i>	
Часто	Нудота, блювання.
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини.</i>	
Іноді	Висипання.
Рідко	Ангіоневротичний набряк.
<i>З боку опорно-рухової системи.</i>	
Іноді	Судоми м'язів.
<i>Порушення загального характеру.</i>	
Часто	Підвищена втомлюваність.
Іноді	Астенія.

Побічні реакції, що можуть спостерігатися при застосуванні препаратів інгібіторів АПФ.

З боку системи крові та лімфатичної системи.

У деяких пацієнтів спостерігалися агранулоцитоз і панцитопенія; були повідомлення про розвиток гемолітичної анемії у пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Ендокринні порушення.

Невідомо: порушення секреції антидіуретичного гормону.

З боку харчування та обміну речовин.

Дуже рідко: гіпоглікемія.

Психічні порушення.

Рідко: депресія, зміна настрою, порушення сну, сплутаність свідомості.

З боку нервової системи.

Іноді: парестезія, дисгевзія, порушення відчуття рівноваги.

З боку органів зору.

Рідко: розмитість зору.

З боку органів слуху та лабіринту.

Рідко: тиннітус.

З боку серцевої системи.

Були повідомлення про окремі випадки тахікардії, пальпітації, аритмій, стенокардії, інфаркту міокарда при застосуванні інгібіторів АПФ на тлі артеріальної гіпотензії.

З боку судинної системи.

На початку терапії або при підвищенні дозування препарату спостерігалися значна артеріальна гіпотензія.

Найчастіше вона спостерігалася у групах ризику (відповідна інформація наведена у розділі «Особливості застосування»). Артеріальна гіпотензія може супроводжуватися запамороченням, відчуттям слабкості, порушенням зору, зрідка – втратою свідомості (синкопе). Рідко спостерігається гіперемія шкіри.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння.

Рідко: задишка, синусит, риніт, глосит, бронхіт, бронхоспазм. У деяких хворих розвивався ангіоневротичний набряк із залученням тканин обличчя, ротової порожнини та глотки, а в окремих випадках ангіоневротичний набряк спричиняв обструкцію верхніх дихальних шляхів, що призводила до летальних наслідків.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Іноді: біль у животі, діарея, запор, сухість у роті. Були повідомлення про окремі випадки панкреатиту та кишкової непрохідності, пов'язаними із застосуванням інгібіторів АПФ. Дуже рідко спостерігається ангіоневротичний набряк кишечника.

З боку гепатобіліарної системи.

Були повідомлення про окремі випадки холестатичної жовтяниці та гепатиту.

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Іноді мають місце алергічні реакції і реакції гіперчутливості, такі як свербіж, кропив'янка, поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, псоріазоподібні висипання, алопеція, що можуть супроводжуватися підвищенням температури тіла, міалгією, артралгією, еозинофілією, та/або підвищенням титру антинуклеарних антитіл (АНА). Рідко: гіпергідроз.

З боку опорно-рухової системи.

Іноді: міалгія.

З боку нирок та сечовидільної системи.

Можливий розвиток або посилення ниркової недостатності. Були повідомлення про гостру ниркову недостатність. Рідко спостерігалися розлади сечовипускання.

З боку репродуктивної системи та грудних залоз.

Рідко: еректильна дисфункція.

Загальні порушення.

Дуже рідко: периферичні набряки та біль у грудній клітці.

Додаткові методи досліджень.

Може спостерігатися оборотне підвищення рівня сечовини та креатиніну в крові, зокрема, при наявній нирковій недостатності, тяжкій серцевій недостатності і реноваскулярній гіпертензії. У деяких хворих спостерігалось зниження гемоглобіну та гематокриту, зменшення кількості тромбоцитів та лейкоцитів. Були повідомлення про підвищення рівня ферментів печінки і білірубіну у сироватці крові.

ГІДРОХЛОРОТІАЗИД

Нижче наведені побічні реакції, що можуть спостерігатися при застосуванні гідрохлоротіазиду.

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, апластична анемія, гемолітична анемія, пригнічення функції кісткового мозку.

З боку імунної системи.

Анафілактичні реакції.

З боку харчування та обміну речовин.

Анорексія, дегідратація, подагра, цукровий діабет, метаболічний алкалоз, гіперурикемія, гіперглікемія, гіперамілаземія, електролітні порушення (гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпохлоремія, гіперкальціємія у тому числі).

Психічні порушення.

Апатія, сплутаність свідомості, депресія, підвищена збудливість, неспокій, порушення сну.

З боку нервової системи.

Судоми, помутніння свідомості, кома, головний біль, запаморочення, парестезії, параліч.

З боку органів зору.

Ксантопсія, розмитість зору, міопія (посилення міопії), зменшення слезовиділення.

З боку органів слуху та лабіринту.

Вертиго.

З боку серцевої системи.

Аритмії, пальпітація.

З боку судинної системи.

Ортостатична гіпотензія, тромбоз, емболія, шок.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння.

Пневмонія, інтерстиціальні захворювання легень, набряк легень.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Сухість у роті, нудота, блювання, дискомфорт у шлунку, діарея, запор, біль у животі, паралітична кишкова непрохідність, метеоризм, сиаладеніт, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи.

Холестатична жовтяниця, холецистит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Свербіж, геморагічні висипання (пурпура), кропив'янка, фотосенсибілізація, висипання, шкірна форма системного червоного вовчака, некротизуючий васкуліт, токсичний епідермальний некроліз.

З боку опорно-рухової системи.

Судоми м'язів, міалгія.

З боку нирок та сечовидільної системи.

Порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит, глюкозурія.

З боку репродуктивної системи та грудних залоз.

Еректильна дисфункція.

Загальні порушення.

Астенія, підвищення температури тіла, втома, спрага.

Додаткові методи дослідження.

Зміни на електрокардіограмі (ЕКГ), підвищення рівня холестерину та тригліцеридів у крові.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності вказаного на упаковці

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30°C. Лікарський засіб зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Блістери по 14 таблеток, вкритих оболонкою; 1 або 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Менаріні – Фон Хейден ГмбХ.

А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л.

Місцезнаходження виробників та адреси місця провадження їх діяльності. Лейпцігер Лейпцігер Штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.

Заявник.

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А.

Місцезнаходження заявника. 1, Авеню де ла Гар, Л-1611 Люксембург, Люксембург.