Инструкция по применению
Гипотэф таблетки 50 шт



Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: Синтез
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Винпоцетин+Индапамид+Метопролол+Эналаприл
Количество в упаковке: 50
Дозировка действующего вещества: 2.5 мг+25 мг+5 мг

Описание

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклой формы. Допускается «мраморность» и некоторая шероховатость поверхности.

Действующее вещество

Винпоцетин+Индапамид+Метопролол+Эналаприл

Состав

Активные вещества: винпоцетин - 2,5 мг, индапамид - 0,75 мг, метопролола тартрат – 25 мг, эналаприла малеат - 5,0 мг. Вспомогательные вещества: гипромеллоза-15 тыс. (гидроксипропилметилцеллюлоза 15) - 5,05 мг, стеариновая кислота - 2,0 мг, коповидон (коллидон VA 64, коллидон BA 64) - 5,0 мг, кроскармеллоза натрия (примеллоза) - 12,0 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) - 2,0 мг, лактозы моногидрат (сахар молочный, лактоза 80) - 45,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая - до массы таблетки 200 мг.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание Для препарата Гипотэф® установлено, что при пероральном введении кроликам в дозе 18,5 мг/кг происходит достаточно быстрое всасывание метопролола в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), максимальная концентрация (Cmax) достигается в течение 1,17 часа с последующим выведением метопролола из кровяного русла, период полувыведения (T1/2?) – 2,15 часа. Для остальных компонентов фармакокинетика в комбинации не изучена, однако известно, что: винпоцетин быстро и полностью адсорбируется из ЖКТ. Биодоступность составляет 57 %. Значение терапевтической концентрации винпоцетина в плазме крови составляет от 10 до 20 нг /мл, индапамид быстро и полностью адсорбируется из ЖКТ. Биодоступность – высокая (93%). Максимальная концентрация индапамида (Cmax) создается через 1-2 часа после приема внутрь. В плазме крови на 71-79 % связывается с белками крови, можетсорбироваться и эритроцитами, эналаприл - около 60 % эналаприла адсорбируется из ЖКТ. Объём всасывания составляет 60 %. Cmax в сыворотке крови достигается через 3-4 часа после приема, равновесная концентрация – через 4 дня. Снижение АД проявляется через 1 час после приема, достигает максимума к 6 часам и продолжается в течение 1 суток. Распределение Распределение в комбинации не изучено. винпоцетин легко проходит через гистогематические барьеры (в т.ч. гематоэнцефалический (ГЭБ), плацентарный), проникает в грудное молоко, индапамид имеет высокий объем распределения, проходит через гистогематические (в т.ч. плацентарный) барьеры, проникает в грудное молоко, метопролол проходит через гематоэнцефалический барьер и плацентарный барьер, проникает в грудное молоко, эналаприл легко проходит через гистогематические барьеры, исключая ГЭБ, проникает через плацентарный барьер. Метаболизм Метаболизм в комбинации не изучен. винпоцетин в организме интенсивно метаболизируется, основными метаболитами являются аповинкаминовая кислота и гидроксивинпоцетин, индапамид почти полностью метаболизируется в печени. Единственный фармакологически активный метаболит образуется в результате гидролиза индольного кольца, метопролол интенсивно биотрансформируется в печени с образованием метаболитов – о-десметилметопролола и ?-гидроксиметопролола, эналаприл подвергается биотрансформации в печени с образованием метаболита – эналаприлата, Cmax которого определяется через 4 часа. Выведение Выведение в комбинации не изучено. винпоцетин - период полувыведения (T1/2) около 5 часов. Большая часть винпоцетина выводится почками в виде метаболитов. В неизмененном виде выводится только несколько процентов препарата, индапамид - T1/2 – около 14 ч. До 80 % выводится почками в виде неактивных метаболитов и 20 % – через кишечник, метопролол - T1/2 составляет 2,15 часа. Выводится почками главным образом в виде метаболитов, около 3 % - в неизмененном виде, эналаприл - T1/2 составляет 11 ч. Выводится преимущественно почками (до 40 % выводится в виде эналаприлата). В течение 24 часов выводится до 90 % введенного количества.

Показания

Артериальная гипертензия 1 и 2 степени тяжести у пациентов старше 45 лет.

Способ применения и дозы

Внутрь перед едой по 1 таблетке один раз в сутки (утром). При недостаточной эффективности и хорошей переносимости доза может быть увеличена до 2-3 таблеток в сутки, при равномерном распределении времени между приемами.
Терапевтический эффект достигается в течение двух-трех недель терапии.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к винпоцетину, острая фаза геморрагического инсульта, тяжеля ишемическая болезнь сердца, тяжелые нарушения ритма сердца, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет. Метопролол повышенная чувствительность к метопрололу, кардиогенный шок, атриовентрикулярная блокада (AV) II и III степени (без искусственного водителя ритма), синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) менее 50 уд./мин), тяжелые нарушения периферического кровообращения, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, гиперреактивность бронхов (например, при тяжелой бронхиальной астме пациентам, получающим постоянную или интермиттирующую терапию инотропными препаратами, действующими на бета-адренорецепторы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в стадии обострения), стенокардия Принцметала, артериальная гипотензия (в случае применения при вторичной профилактике инфаркта миокарда - систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), при подозрении на острый инфаркт миокарда (ЧСС меньше 45 уд./мин., интервал PQ более 0,24 сек. или систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), одновременное внутривенное введение блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК) типа верапамила, одновременный прием ингибиторов моноаминооксидазы (МАО), период грудного вскармливания. возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), Индапамид повышенная чувствительность к индапамиду и другим производным сульфонамида, тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) и/или печени (в т.ч. с энцефалопатией), гипокалиемия, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Эналаприл повышенная чувствительность к эналаприлу и другим ингибиторам АПФ, ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибитора АПФ, наследственный/идиопатический ангионевротический отек, одновременное применение с алискиреном, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Гипотэф повышенная чувствительность к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, применение у пациентов моложе 45 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Применение при беременности и кормлении грудью

Применение препарата Гипотэф при беременности противопоказано. Активные компоненты препарата Гипотэф: метопролол, индапамид, эналаприл, винпоцетин проходят через плацентарный барьер, проникают в грудное молоко. При необходимости применения препарата Гипотэф в период лактации грудное вскармливание рекомендуют отменить.

Побочные действия

Побочные реакции подразделяются по следующей частоте: очень часто – более 1/10, часто – более 1/10, менее 1/10, нечасто – более 1/1000, менее 1/100, редко – более 1 /10000, менее 1/1000, очень редко – менее 1/10000, неуточненной частоты (не может быть подсчитана по доступным данным). Винпоцетин Со стороны нервной системы и органов чувств: редко – головокружение, головная боль, бессонница, сонливость, слабость. Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – замедление внутрижелудочковой проводимости, депрессия сегмента ST и удлинение интервал QT, выраженное снижение АД, тахикардия, экстрасистолия. Со стороны ЖКТ: редко – сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, изжога. Со стороны кожных покровов: редко – повышенное потоотделение, аллергические реакции. Индапамид Большинство побочных реакций носят дозозависимый характер. Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко – выраженное снижение АД, неуточненной частоты – аритмия типа «пируэт» (возможно со смертельным исходом). Со стороны органов кроветворения: очень редко – тромбоцитопения, лейкопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия. Со стороны мочевыделительной системы: очень редко – почечная недостаточность. Со стороны нервной системы: редко – вертиго, повышенная утомляемость, астения, парестезия, головная боль, неуточненной частоты – обморок. Со стороны пищеварительной системы: нечасто – рвота, редко – тошнота, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, очень редко – панкреатит, нарушение функции печени, неуточненной частоты – возможность развития печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности, гепатит. Со стороны кожных покровов: реакции повышенной чувствительности, в основном дерматологические, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям: часто – макулопапулезная сыпь, нечасто – геморрагический васкулит, очень редко – ангионевротический отек и/или крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, неуточненной частоты – гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, приводящей к дегидратации и ортостатической гипотензии, одновременная гипохлоремия может привести к метаболическому алкалозу – у пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания. Описаны случаи реакций фоточувствительности.

Лабораторные показатели: очень редко – гиперкальциемия, неуточненной частоты – увеличение интервала QT на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, повышение активности «печеночных» трансаминаз, снижение содержания калия и развитие гипокалиемии, особенно значимое для пациентов, относящихся к группе у компенсаторного характера (вероятность и тяжесть данного эффекта низка). Метопролол Со стороны кроветворной системы: очень редко – тромбоцитопения, лейкопения. Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – синусовая брадикардия, постуральные нарушения (очень редко сопровождающиеся обмороком), «похолодание» конечностей, ощущение сердцебиения, нечасто – временное усиление симптомов сердечной недостаточности, атриовентрикулярная блокада I степени, кардиогенный шок у пациентов с острым инфарктом миокарда, периферические отеки, боли в области сердца, редко – другие нарушения проводимости миокарда, аритмия, очень редко – гангрена у пациентов с предшествующими тяжелыми нарушениями периферического кровообращения. Со стороны нервной системы: очень часто – повышенная утомляемость, часто – головная боль, головокружение, нечасто – парестезии, судороги, депрессия, снижение концентрации внимания, сонливость или бессонница, ночные кошмары, редко – повышенная нервная возбудимость, тревожность, импотенция/сексуальная дисфункция, болезнь Пейрони, очень редко – амнезия/нарушение памяти, подавленность, галлюцинации. Со стороны органов чувств: редко – нарушения зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит, нарушение слуха и шум в ушах. Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, боли в животе, диарея, запор, нечасто – рвота, редко – сухость слизистой оболочки полости рта, очень редко – нарушение вкусовых ощущений. Со стороны печени: редко – нарушения функции печени, повышение активности «печеночных» трансаминаз, очень редко – гепатит. Со стороны кожных покровов: нечасто – крапивница, повышенное потоотделение, редко – алопеция, очень редко – фотосенсибилизация, обострение течения псориаза. Со стороны дыхательной системы: часто – одышка при физическом усилии, нечасто – бронхоспазм, редко – ринит. Со стороны эндокринной системы: редко – гипо-, гипергликемия у пациентов сахарным диабетом I типа, маскировка симптомов тиреотоксикоза. Со стороны опорно-двигательного аппарата: очень редко – артралгия. Со стороны обмена веществ: нечасто – увеличение массы тела, редко – усугубление течения латентнопротекающего сахарного диабета. Лабораторные показатели: очень редко – снижение концентрации холестерина высокой плотности и повышение триглицеридов в плазме крови. Эналаприл Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: редко – снижение гемоглобина и гематокрита, очень редко – угнетение функции костного мозга, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз, гемолитическая анемия, лимфаденопатия, эозинофилия, аутоиммунные заболевания, Со стороны эндокринной

системы: редко – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона. Со стороны центральной нервной системы: часто – головная боль, головокружение, обморок, нечасто – бессонница, тревожность, паническое состояние, растерянность, депрессия, нарушение сна, «кошмарные» сновидения, сонливость, редко – парестезии, нарушение памяти, периферическая нейропатия, тремор, мигрень, спутанность сознания. Со стороны органа зрения: редко – нарушение зрения, конъюнктивит, снижение остроты зрения, сухость и жжение глаз. Со стороны органа слуха: нечасто – вертиго, шум в ушах. Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, нечасто – ощущение сердцебиения, боль в груди, аритмии (фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, тахикардия, фибрилляцияжелудочков), стенокардия, атриовентрикулярная блокада II степени, нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда. Со стороны дыхательной системы: часто – кашель, нечасто – ринит, заложенность носа, очень редко – синусит, фарингит, ларингит, боль в горле, охриплость, одышка, бронхит, инфильтраты в легких, бронхоспазм/бронхиальная астма. Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, диарея, нечасто – боль в животе, запор, редко – сухость слизистой оболочки полости рта, стоматит, метеоризм, рвота, гастрит, нарушение вкуса, язвенная болезнь, афтозные язвы, очень редко – панкреатит, кишечная непроходимость, интестинальный ангионевротический отек. Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации билирубина, очень редко – нарушение функции печени, гепатит гепатоцеллюлярный или холестатический, желтуха. Аллергические реакции: нечасто – кожная сыпь, зуд, редко – ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани, дисфония, крапивница, очень редко – токсический эпидермальный некролиз, синдромСтивенса-Джонсона, мультиформная эритема, фотосенсибилизация. Со стороны кожных покровов: редко – алопеция, псориаз, дерматит, сухость кожи, очень редко – псевдолимфома, пузырчатка. Со стороны мочеполовой системы: часто – нарушение функции почек, редко – уремия, острая почечная недостаточность, протеинурия, очень редко – олигурия, анурия. Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто – мышечные спазмы, боль в спине, боль в ногах, миалгия, нечасто – боль в руках, артралгия, костно-мышечная боль, тугоподвижность и припухлость суставов. Со стороны репродуктивной системы: нечасто – импотенция, редко – гинекомастия. Прочие: часто – астения, повышенная утомляемость, гиперкалиемия, нечасто – повышение температуры тела, незначительное повышение концентрации мочевины и креатинина, редко – гипонатриемия, очень редко – гипергликемия, носовое кровотечение, васкулит, синдром Рейно, «приливы» крови к коже лица.

Описан симптомокомплекс, который может включать лихорадку, миалгию и артралгию, серозит, васкулит, повышение скорости оседания эритроцитов, лейкоцитоз и эозинофилию, кожную сыпь, положительный тест на антинуклеарные антитела.

Передозировка

Винпоцетин Сведений о передозировке нет. Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, симптоматическое лечение. Индапамид Симптомы: возможны нарушения водно-электролитного баланса (гипонатриемия, гипо-калиемия), тошнота, рвота, выраженное снижение АД, судороги, головокружение, сонли-вость, спутанность сознания, полиурия или олигурия, приводящая к анурии (вследствие гиповолемии). Лечение: неотложные меры, направленные на удаление препарата из организма: промы-вание желудка и/или назначение активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса, симптоматическая терапия. Специфического антидота нет. Метопролол Симптомы: выраженная синусовая брадикардия, головокружение, тошнота, рвота, циа-ноз, выраженное снижение артериального давления, аритмия, желудочковая экстрасисто-лия, бронхоспазм, обморок, при острой передозировке – кардиогенный шок, потеря со-знания, кома, атриовентрикулярная блокада (вплоть до развития полной поперечной бло-кады и остановки сердца), кардиалгия, гипогликемия, гиперкалиемия, судороги, останов-ка дыхания. Первые признаки передозировки проявляются через 20 мин-2 ч после приема препарата. Лечение: промывание желудка и назначение адсорбирующих средств, симптоматическая терапия: при выраженном снижении АД – пациент должен находиться в положении Тренделенбурга, в случае чрезмерного снижения АД, брадикардии и сердечной недоста-точности – внутривенно (в/в), с интервалом в 2-5 мин, бета-адреномиметики – до дости-жения желаемого эффекта или в/в 0,5-2 мг атропина. При отсутствии положительного эффекта – допамин, добутамин или норэпинефрин (норадреналин). В качестве последующих мер, возможно, постановка искусственного водителя ритма. При бронхоспазме следует ввести в/в бета2-адреномиметики. Метопролол плохо выво-дится с помощью гемодиализа. Эналаприл Симптомы: усиленный диурез, выраженное снижение АД с брадикардией или другими нарушениями сердечного ритма, судороги, нарушения сознания (включая кому), острую почечную недостаточность, нарушение кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса крови. Лечение: промывание желудка и прием внутрь активированного угля, в более серьезных случаях – пациента перевести в горизонтальное положение с приподнятыми ногами, да-лее проводить мероприятия, направленные на стабилизацию АД – в/в введение плазмо-заменителей, инфузия 0,9 % раствора натрия хлорида. У пациента необходимо контроли-ровать показатели АД, ЧСС, частоту дыхания, сывороточную концентрацию мочевины, креатинина, электролитов и диурез, при необходимости – гемодиализ (скорость выведе-ния эналаприлата – 62 мл/мин).

Взаимодействие с другими препаратами

Винпоцетин Возможно усиление антигипертензивного действия при одновременном применении с метилдопой (необходим контроль АД). Несмотря на отсутствие данных, подтверждающих возможность взаимодействия, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении с антиаритмиками и антикоагулянтами. Индапамид Не рекомендуемое сочетание лекарственных препаратов При одновременном применении индапамида и препаратов лития возможно повышение концентрации лития в плазме крови, сопровождающееся появлением признаков передозировки, (вследствие уменьшения выведения лития). При необходимости применения данной комбинации следует контролировать концентрацию лития в плазме крови. Сочетание препаратов, требующее особого внимания • Препараты, способные вызывать аритмию типа “пируэт”: антиаритмические препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид), антиаритмические препараты III класса (амиодарон, дофетилид, ибутилид) и соталол, некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифторперазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), другие: бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин (в/в), галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, астемизол, винкамин (в/в). Увеличение риска желудочковых аритмий, особенно аритмии типа “пируэт” (фактор риска - гипокалиемия). Необходимо контролировать содержание калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать его до начала комбинированной терапии индапамидом и указанными выше препаратами. Необходим контроль клинического состояния пациента, содержания электролитов плазмы крови, ЭКГ. У пациентов с гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие аритмию типа «пируэт». • Нестероидные противовоспалительные препараты (при системном применении), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), высокие дозы салицилатов (? 3 г/сутки): Возможно снижение антигипертензивного действия индапамида. При значительной потере жидкости может развиться острая почечная недостаточность (вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации). Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и регулярно контролировать функцию почек, как в начале лечения, так и в процессе терапии. • Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ): Применение ингибиторов АПФ у пациентов с гипонатриемией в крови (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии) сопровождается риском развития внезапной артериальной гипотензии и/или острой почечной недостаточности. Пациентам с артериальной гипертензией и возможно сниженным, вследствие приема диуретиков, содержанием натрия в плазме крови необходимо: • за 3 дня до начала лечения ингибитором АПФ прекратить прием диуретиков. В дальнейшем, при необходимости, прием диуретиков можно возобновить, • или начинать терапию ингибитором АПФ с низких доз, с

последующим постепенным увеличением дозы в случае необходимости. При хронической сердечной недостаточности лечение ингибиторами АПФ следует начинать с низких доз с возможным предварительным снижением доз диуретиков. Во всех случаях в первую неделю приема ингибиторов АПФ у пациентов необходимо контролировать функцию почек (концентрацию креатинина в плазме крови). • Другие препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника: Увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости - его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника. • Баклофен: Отмечается усиление антигипертензивного эффекта. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек. • Сердечные гликозиды: Гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия в плазме крови, ЭКГ, и, при необходимости, корректировать терапию. Сочетание препаратов, требующее внимания • Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен): Комбинированная терапия индапамидом и калийсберегающими диуретиками целесообразна у некоторых пациентов, однако при этом не исключается возможность развития гипокалиемии (особенно у пациентов с сахарным диабетом и пациентов с почечной недостаточностью) или гиперкалиемии. Необходимо контролировать содержание калия в плазме крови, показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию. • Метформин: Функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне диуретиков, особенно «петлевых», при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза Не следует применять метформин, если концентрация креатинина превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин. • Йодсодержащие контрастные вещества: Обезвоживание организма на фоне приема диуретических препаратов увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости. • Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики): Препараты этих классов усиливают антигипертензивное действие индапамида и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект). • Соли кальция: При одновременном назначении возможно развитие гиперкальциемии вследствие

снижения выведения ионов кальция почками. • Циклоспорин, такролимус: Возможно увеличение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циркулирующего циклоспорина, даже при нормальном содержании жидкости и ионов натрия. • Кортикостероидные препараты (минерало- и глюкокортикостероиды), тетракозактид (при системном назначении): Снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов). Метопролол Не рекомендуется одновременное применение с ингибиторами моноаминооксидазы (МАО) вследствие значительного усиления антигипертензивного действия. Перерыв в лечении между приемом ингибиторов МАО и метопролола должен составлять не менее 14 дней. Бета-адреностимуляторы, теофиллин, кокаин, эстрогены (задержка натрия), индометацин и другие нестероидные противовоспалительные препараты (задержка натрия и блокирование синтеза простагландина почками) ослабляют антигипертензиный эффект метопролола. При одновременном применении с гипогликемическими средствами для приема внутрь возможно снижение их эффекта, с инсулином - повышение риска развития гипогликемии, усиление ее выраженности и продолжительности, маскировка некоторых симптомов гипогликемии (тахикардия, повышенное потоотделение, повышение АД). При одновременном применении с гипотензивными средствами, диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, нитроглицерином или блокаторами «медленных» кальциевых каналов может развиться резкое снижение артериального давления (особая осторожность необходима при сочетании с празозином), увеличивается риск брадикардии при сочетании с мефлохином, выраженное снижение АД и брадикардия при сочетании с эпинефрином, выраженное урежение ЧСС и угнетение атриовентрикулярной проводимости вплоть до полной блокады - при применении метопролола с верапамилом, дилтиаземом, резерпином, метилдопой, клонидином, гуанфацином и сердечными гликозидами, средствами для общей анестезии (наряду с кардиодепрессивным и антигипертензивным эффектами). Одновременное внутривенное введение верапамила может спровоцировать остановку сердца. Лекарственные препараты, индуцирующие или ингибирующие изофермент CYP2D6, могут оказывать влияние на концентрацию метопролола в плазме крови. Концентрация метопролола в плазме крови может возрасти при одновременном приеме с другими препаратами, являющимися субстратом для изофермента CYP2D6, например, антиаритмическими препаратами, антигистаминными препаратами, антагонистами H2-рецепторов, антидепрессантами (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, например, пароксетин, флуоксетин, сертралин), нейролептиками и ингибиторами циклооксигеназы-2. Антиаритмические препараты I класса могут приводить к суммированию отрицательного инотропного эффекта с развитием выраженных гемодинамических побочных эффектов у пациентов с нарушением функции левого желудочка (следует

избегать данной комбинации у пациентов с синдромом слабости синусового узла и нарушением атриовентрикулярной проводимости). Хинидин ингибирует метаболизм метопролола у пациентов с «быстрым» метаболизмом, приводя к значительному повышению концентрации метопролола в плазме крови и усилению его бета-адреноблокирующего действия. Сочетание с амиодароном повышает риск развития выраженной синусовой брадикардии (в том числе через продолжительное время после отмены амиодарона, вследствие его длительного периода полувыведения). Если метопролол и клонидин принимают одновременно, то при отмене метопролола клонидин отменяют через несколько дней (в связи с риском возникновения синдрома "отмены"). Индукторы микросомальных ферментов печени (рифампицин, барбитураты) приводят к усилению метаболизма метопролола, к снижению концентрации метопролола в плазме крови и уменьшению эффекта. Ингибиторы (циметидин, пероральные контрацептивы, фенотиазины) - повышают концентрацию метопролола в плазме крови. Дифенгидрамин снижает клиренс метопролола, усиливая его действие. Одновременное применение с высокими дозами фенилпропаноламина может привести к парадоксальному повышению АД (вплоть до гипертонического криза). Аллергены, используемые для иммунотерапии, или экстракты аллергенов для кожных проб при совместном применении с метопрололом, повышают риск возникновения системных аллергических реакций или анафилаксии, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества для в/в введения повышают риск развития анафилактических реакций. Снижает клиренс ксантинов (кроме дифиллина), особенно у пациентов с исходно повышенным клиренсом теофиллина под влиянием курения. Снижает клиренс лидокаина, повышает концентрацию лидокаина в плазме крови. Усиливает и пролонгирует действие антидеполяризующих миорелаксантов, удлиняет антикоагуляционный эффект кумаринов. При совместном применении с анксиолитиками и препаратами, обладающими снотворной активностью, антигипертензивный эффект усиливается, с этанолом - увеличивается риск выраженного снижения АД и усиливается угнетающее действие на центральную нервную систему. Отмечается увеличение риска нарушений периферического кровообращения – с алкалоидами спорыньи. Метопролол Эналаприл Одновременное применение не рекомендуется Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид) или калийсодержащих солей, калиевых добавок: при одновременном применении с ингибиторами АПФ возможно развитие гиперкалиемии. Если вследствие диагностированной гипокалиемии все же показано одновременное применение этих препаратов, то их следует применять с осторожностью, при регулярном контроле содержания калия в сыворотке крови и электрокардиограммы. Одновременное применение с осторожностью Тиазидные или «петлевые» диуретики: предшествующее лечение диуретиками в высоких дозах может в начале терапии эналаприлом привести к снижению ОЦК и способствовать

развитию артериальной гипотензии. Антигипертензивный эффект можно уменьшить, если отменить диуретик, увеличить поступление жидкости или солей в организм или начать терапию с низких доз эналаприла. Препараты для общей анестезии: при применении с ингибиторами АПФ могут привести к усугублению ортостатической гипотензии. Наркотические средства / трициклические антидепрессанты / психотропные препараты/барбитураты: может иметь место развитие ортостатической гипотензии. Другие гипотензивные препараты (альфа- и бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов): антигипертензивный эффект может суммироваться или потенцироваться. Требуется осторожность при лечении нитроглицерином в различных лекарственных формах и другими нитратами или другими вазодилататорами. Циметидин: повышенный риск развития коллапса. Циклоспорин: при одновременном применении с ингибиторами АПФ повышается риск развития нарушения функции почек. Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики или иммунодепрессанты: при одновременном применении с ингибиторами АПФ повышается риск развития реакций повышенной чувствительности, лейкопении. Гипогликемические средства: в редких случаях ингибиторы АПФ могут усиливать гипогликемическое действие инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь (например, производных сульфонилмочевины) у пациентов сахарным диабетом. В этих случаях при одновременном применении ингибиторов АПФ может потребоваться снижение дозы гипогликемического средства. Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивное действие ингибиторов АПФ. Для подтверждения антигипертензивного действия таким пациентам следует находиться под тщательным медицинским контролем. Антациды уменьшают биодоступность ингибиторов АПФ при одновременном применении. При одновременном применении с препаратом золота (натрия ауротиомалат) для внутривенного введения у пациентов наблюдались: «приливы» крови к коже лица, тошнота, рвота, а также артериальная гипотензия. Артериальную гипотензию можно расценить как усиление эффекта ингибиторов АПФ под влиянием препарата золота. Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы В литературе сообщалось, что блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с установленным диагнозом атеросклероза, сердечной недостаточностью, или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, ассоциирована с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушением функции почек (в том числе развитием острой почечной недостаточности) по сравнению с применением однокомпонентной блокады РААС. Вопрос о применении двойной блокады РААС (например, путем одновременного применения ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов к ангиотензину II) должен решаться в каждом случае индивидуально при тщательном контроле функции почек.

Особые указания

При одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал Q-T, необходим периодический контроль электрокардиограммы. Наиболее тщательный контроль показан у пациентов, с тяжелой сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца и заболеваниями сосудов мозга, у которых резкое снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда, инсульту или нарушению функции почек, а также у пациентов с циррозом печени. У пациентов с сахарным диабетом крайне важно контролировать концентрацию глюкозы в крови, особенно при наличии гипокалиемии. При сахарном диабете может маскировать тахикардию, вызванную гипогликемией. У пациентов, принимающих сердечные гликозиды, слабительные средства, на фоне гиперальдостеронизма, а также у пациентов пожилого возраста (старше 60 лет) показан тщательный контроль содержания калия и креатинина. Возможно появление ортостатической гипотензии, которая может провоцироваться приемом алкоголя, барбитуратами, наркотическими препаратами иодновременным приемом других гипотензивных средств. Может маскировать некоторые клинические проявления тиреотоксикоза (например, тахикардию). Возможно появление ортостатической гипотензии, которая может провоцироваться приемом алкоголя, барбитуратами, наркотическими препаратами и одновременным приемом других гипотензивных средств. Может маскировать некоторые клинические проявления тиреотоксикоза (например, тахикардию). Гиперкальциемия на фоне приема лекарственного препарата Гипотэф® может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Значительная дегидратация может привести к развитию острой почечной недостаточности (снижение клубочковой фильтрации). Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек. Лекарственный препарат Гипотэф® может дать положительный результат при проведении допинг-контроля (в состав препарата входит индапамид). Больным с артериальной гипертензией и гипонатриемией (вследствие приема диуретиков) необходимо за 3 дня до начала приема ингибиторов АПФ прекратить прием диуретиков (при необходимости прием диуретиков можно возобновить несколько позже), либо им назначают начальные низкие дозы ингибиторов АПФ. Производные сульфонамида могут обострять течение системной красной волчанки (необходимо иметь в виду при назначении лекарственного препарата Гипотэф®). Пациентам, принимающим бета-адреноблокаторы, не следует вводить в/в БМКК типа верапамила. Контроль состояния пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, включает регулярное наблюдение за ЧСС и АД, концентрацией глюкозы крови у пациентов с сахарным диабетом. При необходимости, для пациентов с сахарным диабетом, дозу инсулина или гипогликемических средств, назначаемых внутрь, следует подобрать

индивидуально. Следует обучить пациента методике подсчета ЧСС и проинструктировать о необходимости врачебной консультации при ЧСС менее 50 уд /мин. Пациентам со стенокардией Принцметала, не рекомендуется назначать неселективные бета-адреноблокаторы. У пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, анафилактический шок протекает в более тяжелой форме. Возможно усиление выраженности реакций гиперчувствительности (на фоне отягощенного аллергологического анамнеза) и отсутствие эффекта от введения обычных доз эпинефрина (адреналина). Может усилить симптомы нарушения периферического артериального кровообращения. Отмену препарата проводят постепенно, сокращая дозу в течение 14 дней. При резком прекращении лечения может возникнуть синдром "отмены" (усиление приступов стенокардии, повышение артериального давления). Особое внимание при отмене препарата необходимо уделить пациентам со стенокардией. Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения бета-адреноблокаторами возможно уменьшение продукции слезной жидкости. Метопролол может маскировать некоторые клинические проявления гипертиреоза (например, тахикардию). Резкая отмена у пациентов с тиреотоксикозом противопоказана, поскольку способна усилить симптоматику. При сахарном диабете может маскировать тахикардию, вызванную гипогликемией. В отличие от неселективных бета-адреноблокаторов практически не усиливает вызванную инсулином гипогликемиюи не задерживает восстановление концентрации глюкозы крови до нормального уровня. При необходимости назначения пациентам с бронхиальной астмой, в качестве сопутствующей терапии должна быть назначена терапия бета2-адреномиметиком. Необходимо назначать минимально эффективную дозу метопролола, при этом может потребоваться увеличение дозы бета2-адреномиметика. Пациентам с феохромоцитомой, параллельно с метопрололом, следует назначать альфа-адреноблокатор. При необходимости проведения хирургического вмешательства необходимо предупредить врача-анестезиолога о проводимой терапии (выбор средства для общей анестезии с минимальным отрицательным инотропным действием), отмены препарата не рекомендуется. Препараты, снижающие запасы катехоламинов (например, резерпин), могут усилить действие бета-адреноблокаторов, поэтому пациенты, принимающие такие сочетания препаратов, должны находиться под постоянным наблюдением врача на предмет выявления чрезмерного снижения артериального давления или брадикардии. У пожилых пациентов рекомендуетсярегулярно осуществлять контроль функции печени. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется осуществлять контроль функции почек. Следует проводить особый контроль состояния пациентов с депрессивными расстройствами, принимающими метопролол, в случае развитии депрессии, вызванной приемом бета-адреноблокаторов, рекомендуется прекратить терапию. Имеются отдельные сообщения о развитии длительных,

угрожающих жизни анафилактоидных реакций у больных, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у больных с отягощенным аллергологическим анамнезом или склонностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать назначения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, анафилактоидной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры десенсибилизации. В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза. У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®) были отмечены анафилактоидные реакции. Поэтому желательно использовать мембрану другого типа или применять гипотензивное средство другой фармакотерапевтической группы. Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться больным с обструкцией выходного отверстия левого желудочка. Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе и периндоприлом аргинином. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, нарушение функции почек, пожилой возраст (старше 60 лет), сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других средств, способствующих повышению содержания ионов калия в плазме крови (например, гепарин). Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания ионов калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям ритма сердца. Если необходим комбинированный прием указанных выше средств, лечение должно проводиться с осторожностью, на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Срок хранения после открытия

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C. Хранить в местах, недоступных для детей.