МИНЗДРАВ РОССИИ
ПН011001- 121119
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Каптоприл Сандоз®

наименование лекарственного препарата

таблетки 12,5 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг

лекарственная форма, дозировка

Салютас Фарма ГмбХ, Германия

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 121119 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Противопоказания - повышенная чувствительность к каптоприлу, другим компонентам препарата или другим ингибиторам АПФ (в т.ч. в анамнезе); - наследственный ангионевротический отек или	**Противопоказания** - повышенная чувствительность к каптоприлу, любому другому компоненту препарата или другим ингибиторам АПФ; - ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов АПФ,

Старая редакция	Новая редакция
идиопатический отек; ангионевротический отек (на фоне предшествующей терапии другими ингибиторами АПФ в анамнезе); - тяжелые нарушения функции почек, азотемия, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз единственной почки с прогрессирующей азотемией, состояние после трансплантации почки, первичный гиперальдостеронизм; - беременность; - период грудного вскармливания; - непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; - одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость	наследственный или идиопатический ангионевротический отек; - тяжелые нарушения функции печени и/или почек; - рефрактерная гиперкалиемия; - двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией; - состояние после трансплантации почки; - аортальный или митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (состояния, затрудняющие отток крови из левого желудочка); - одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела);

Старая редакция	Новая редакция
клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); - одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией; - возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).	- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией; - одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека); - беременность; - период грудного вскармливания; - возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); - непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами ***Двойная блокада РААС*** Одновременное применение ингибиторов АПФ с другими	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** ***Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)***

Старая редакция	Новая редакция
препаратами, влияющими на РААС, например, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов. Необходимо контролировать показатели артериального давления, функции почек, а также содержание электролитов плазмы крови при применении каптоприла с другими препаратами, влияющими на РААС. Комбинированное применение с *калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калиевыми добавками, заменителями соли (содержат значительные*	Двойная блокада РААС с применением АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитор ренина) ассоциируется с повышенным риском развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Необходим регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно каптоприл и другие лекарственные средства, влияющие на РААС. Одновременное применение ингибиторов АПФ с лекарственными средствами, , содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами

Старая редакция	Новая редакция
количества ионов калия) увеличивает риск развития гиперкалиемии. При необходимости их одновременного применения с каптоприлом следует контролировать плазменное содержание калия. При применении высоких доз диуретиков (тиазидных диуретиков, «петлевых» диуретиков) одновременно с каптоприлом, вследствие уменьшенного объема циркулирующей крови увеличивается риск возникновения артериальной гипотензии, особенно в начале терапии каптоприлом. Антигипертензивный эффект каптоприла потенцируется при одновременном применении с *алдеслейкином, алпростадилом, бета-адреноблокаторами, альфа1-адреноблокаторами, центральными альфа2-*	рецепторов ангиотензина II (АРА II) противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов. *Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и другие лекарственные препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови* Одновременное применение каптоприла с калийсберегающими диуретиками (такими как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли и другими лекарственными препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови (включая антагонисты рецепторов к ангиотензину II, гепарин, такролимус, циклоспорин; препараты, содержащие ко-тримоксазол [триметоприм +

Старая редакция	Новая редакция
адреномиметиками, диуретиками, кардиотониками, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, миноксидилом, миорелаксантами, нитратами и вазодилататорами. Антидепрессанты, нейролептики, анксиолитики и снотворные средства также могут усиливать антигипертензивное действие каптоприла. При длительном применении антигипертензивный эффект каптоприла ослабляют *индометацин и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в т.ч. селективные ингибиторы циклооксигеназы-2* (задержка ионов натрия, снижение синтеза простагландинов, особенно на фоне низкой активности ренина) и эстрогены. Было описано, что НПВП и ингибиторы АПФ оказывают аддитивный эффект на увеличение	сульфаметоксазол]) может приводить к значительному повышению содержания калия в плазме крови. При терапии каптоприлом калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, спиронолактон, амилорид, эплеренон), препараты калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли (содержат значительные количества ионов калия) следует назначать только при доказанной гипокалиемии, так как их применение увеличивает риск развития гиперкалиемии. *Калийнесберегающие (тиазидные и «петлевые») диуретики* У пациентов, принимающих диуретические средства, каптоприл может потенцировать антигипертензивное действие. Подобное действие оказывают также ограничение приема поваренной соли (бессолевые диеты), гемодиализ. Обычно избыточное

Старая редакция	Новая редакция
сывороточного содержания калия, при одновременном снижении функции почек. Эти эффекты обратимы. Редко может возникнуть острая почечная недостаточность, особенно у пациентов с предшествующим нарушением функции почек, у пациентов пожилого возраста или со сниженным объемом циркулирующей крови (при обезвоживании). Применение ингибиторов АПФ у пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при применении средств для общей анестезии, оказывающих антигипертензивное действие. Замедляет выведение *препаратов лития*, повышая концентрацию лития в крови. При необходимости одновременного применения каптоприла и препаратов лития следует тщательно контролировать	снижение артериального давления происходит в течение 1-ого часа после приема первой назначенной дозы каптоприла. *Другие гипотензивные лекарственные средства* Аддитивный эффект может наблюдаться при одновременном применении каптоприла и другой гипотензивной терапии. Каптоприл можно безопасно применять совместно с другими гипотензивными препаратами (такими как бета-адреноблокаторы или блокаторы «медленных» кальциевых каналов пролонгированного действия. Следует соблюдать осторожность при совместном назначении каптоприла (без или с диуретиком) и лекарственных препаратов, оказывающих влияние на симпатическую нервную систему (например, ганглиоблокаторы, альфа-адреноблокаторы). *Вазодилататоры*

Старая редакция	Новая редакция
сывороточную концентрацию лития. При применении каптоприла на фоне приема *аллопуринола или прокаинамида,* повышается риск развития синдрома Стивенса-Джонсона и нейтропении. При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов золота (в/в натрия ауротиомалат) описан симптомокомплекс, включающий гиперемию лица, тошноту, рвоту и снижение АД. *Симпатомиметики* могут уменьшить антигипертензивный эффект каптоприла. *Инсулин и гипогликемические средства* для приема внутрь увеличивают риск развития гипогликемии. Одновременный приём каптоприла с *пищей или антацидами* замедляет всасывание каптоприла в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).	Вазодилататоры (например, нитроглицерин) в сочетании с каптоприлом следует применять в самых низких эффективных дозах ввиду риска избыточного снижения артериального давления. *Трициклические антидепрессанты/нейролептики* Возможно усиление антигипертензивного действия ингибиторов АПФ (дальнейшее снижение АД при одновременном применении) и увеличение риска развития ортостатической гипотензии. *Альфа- и бета-адреномиметики* Альфа- и бета-адреномиметики (симпатомиметики), такие как эпинефрин (адреналин), изопротеренол, добутамин, допамин, могут снижать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. *Препараты лития* При одновременном применении ингибиторов АПФ (особенно в сочетании с диуретиками) и

Старая редакция	Новая редакция
Во время терапии каптоприлом не рекомендуется употребление *этанола*, поскольку этанол усиливает антигипертензивный эффект каптоприла. Антигипертензивный эффект каптоприла ослабляется *эпоэтинами, эстрогенами и комбинированными пероральными контрацептивами, карбеноксолоном, глюкокортикостероидами и налоксоном.* *Пробенецид* уменьшает почечный клиренс каптоприла и повышает его сывороточные концентрации в крови. Применение каптоприла у пациентов, *принимающих иммунодепрессанты* (например, азатиоприн или циклофосфамид), повышает риск развития гематологических нарушений. Повышает концентрацию *дигоксина* в плазме крови на 15-20%.	препаратов лития возможно увеличение содержания лития в сыворотке крови, и, следовательно, усиление кардиотоксического и нейротоксического действия препаратов лития. При необходимости одновременного применения лекарственных средств, содержащих литий, и ингибиторов АПФ следует периодически определять содержание лития в сыворотке крови. *Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥3 г/сутки)* НПВП, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и ацетилсалициловая кислота в дозах от 3 г/сутки и выше, могут снижать антигипертензивный эффект диуретиков и других гипотензивных средств.

Старая редакция	Новая редакция
Увеличивает биодоступность *пропранолола*. *Циметидин*, замедляя метаболизм в печени, повышает концентрацию каптоприла в плазме крови. *Клонидин* снижает выраженность антигипертензивного эффекта. *Ингибиторы mTOR* (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих), например, *сиролимус, эверолимус, темсиролимус*- повышают риск развития ангионевротического отёка. *Ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол)* может повысить риск развития гиперкалиемии. Ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ДПП IV) (глиптинами), например, *ситаглиптином, саксаглиптином, вилдаглиптином, линаглиптином* вероятно увеличение риска развития ангионевротического отёка.	При совместном применении каптоприла и индометацина (и, возможно, других нестероидных противовоспалительных препаратов, например, ацетилсалициловой кислоты) может отмечаться снижение антигипертензивного действия, особенно при артериальной гипертензии, сопровождающейся низкой активностью ренина. У пациентов с факторами риска (пожилой возраст, гиповолемия, одновременное применение диуретиков, нарушение функции почек), одновременное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (включая ингибиторы циклооксигеназы-2) и ингибиторов АПФ (включая каптоприл), может приводить к ухудшению функции почек, вплоть до острой почечной недостаточности. Обычно нарушения функции почек в таких случаях бывают обратимыми. Следует периодически

Старая редакция	Новая редакция
С рацекадотрилом (ингибитор энкефалиназы, применяемый для лечения острой диареи) – увеличение риска развития ангионевротического отёка. Взаимодействие ингибиторов АПФ с *эстрамустином* – увеличение риска развития ангионевротического отёка.	контролировать функцию почек у пациентов, принимающих каптоприл и нестероидные противовоспалительные препараты. Не противопоказано применение каптоприла в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в качестве антиагрегантного средства. *Гипогликемические лекарственные средства* Ингибиторы АПФ, включая каптоприл, могут потенцировать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь (таких как производные сульфонилмочевины). У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические лекарственные средства для перорального применения или инсулин, следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы крови, особенно в течение первого месяца одновременного применения с каптоприлом, и в случае необходимости

Старая редакция	Новая редакция
	корректировать дозу гипогликемического лекарственного препарата. *Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики, иммунодепрессанты, глюкокортикостероиды (при системном применении)* Применение каптоприла у пациентов, принимающих аллопуринол или прокаинамид, повышает риск развития нейтропении/агранулоцитоза и/или синдрома Стивенса-Джонсона. Применение каптоприла у пациентов, принимающих иммунодепрессанты (например, циклофосфамид или азатиоприн), повышает риск развития гематологических нарушений. *Препараты золота* При одновременном применении препаратов золота для парентерального введения (натрия ауротиомалат) и ингибиторов АПФ, включая эналаприл, описан симптомокомплекс

Старая редакция	Новая редакция
	(нитратоподобные реакции), включающий «прилив» крови к коже лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию. *Ингибиторы mTOR (mammalian Target of Rapamycin — мишень рапамицина в клетках млекопитающих) (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус)* У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR (темсиролимус, сиролимус, эверолимус), наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека. *Ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптины), например, ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин* У пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (глиптины), наблюдалось увеличение частоты развития

Старая редакция	Новая редакция
	ангионевротического отека. *Эстрамустин* Увеличение частоты развития ангионевротического отека при одновременном применении с ингибиторами АПФ. *Ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП)* Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы). При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение

Старая редакция	Новая редакция
	препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ. *Тканевые активаторы плазминогена* В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.
Особые указания Перед началом, а также регулярно в процессе лечения препаратом Каптоприл Сандоз® следует регулярно контролировать артериальное давление и функцию почек. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью препарат применяют под тщательным медицинским наблюдением. *Артериальная гипотензия*	**Особые указания** *Артериальная гипотензия* У пациентов с артериальной гипертензией при применении каптоприла выраженная артериальная гипотензия наблюдается лишь в редких случаях. Вероятность развития этого состояния повышается при повышенной потере жидкости и гипонатриемии (например, после интенсивного лечения диуретиками, ограничения потребления

Старая редакция	Новая редакция
У пациентов с артериальной гипертензией при применении препарата Каптоприл Сандоз®, выраженная артериальная гипотензия наблюдается лишь в редких случаях, вероятность развития этого состояния повышается при снижении объема циркулирующей крови и нарушении водно-электролитного баланса (например, после лечения высокими дозами диуретиков), у пациентов с хронической сердечной недостаточностью или находящихся на гемодиализе. Пациенты с сердечной недостаточностью имеют более высокий риск развития гипотонии, терапию для таких пациентов рекомендуется начинать с более низкой стартовой дозы ингибитора АПФ. Величина падения АД наибольшая в начале лечения; уровень АД стабилизируется в пределах недели или двух и, как правило, возвращается к исходным	поваренной соли, у пациентов, находящихся на диализе, а также у пациентов с диареей или рвотой). С осторожностью назначают каптоприл пациентам, находящимся на малосолевой или бессолевой диете. Объем циркулирующей крови и содержание натрия в крови должны быть скорректированы до назначения каптоприла. Возможность резкого снижения артериального давления может быть сведена к минимуму при предварительной отмене (за 4-7 дней) диуретика или увеличении поступления натрия хлорида (приблизительно за неделю до начала приема), либо путем назначения в начале лечения низких доз каптоприла (6,25 - 12,5 мг/сутки). Следует регулярно контролировать функцию почек перед началом, а также в процессе лечения каптоприлом. Избыточное снижение артериального давления вследствие приема гипотензивных препаратов может

Старая редакция	Новая редакция
уровням до лечения без снижения терапевтической эффективности в течение двух месяцев. Следует проявлять осторожность при увеличении дозы каптоприла или диуретика у пациентов с сердечной недостаточностью. Возможность резкого снижения артериального давления может быть сведена к минимуму при предварительной отмене (за 4-7 дней) диуретика или восполнении объема циркулирующей крови (примерно за неделю до начала применения), либо применении препарата Каптоприл Сандоз® в малых дозах (6,25-12,5 мг/сут) в начале лечения. При применении антигипертензивных препаратов, выраженное снижение артериального давления у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения, сердечно-сосудистыми заболеваниями, может увеличить	увеличить риск развития инфаркта миокарда или инсульта у пациентов с ишемической болезнью сердца или заболеваниями сосудов мозга. При развитии артериальной гипотензии пациент должен принять горизонтальное положение с приподнятыми ногами. Может потребоваться внутривенное введение 0,9 % раствора натрия хлорида. У пациентов с ХСН транзиторное снижение АД более чем на 20 % от исходного отмечается примерно в половине случаев. Степень снижения АД максимальна на ранних этапах лечения (после приема первых нескольких доз каптоприла) и стабилизируется в течение одной - двух недель от начала лечения. АД обычно возвращается к исходному уровню без снижения терапевтической эффективности в течение двух месяцев. У пациентов с ХСН лечение необходимо начинать с низких доз каптоприла

Старая редакция	Новая редакция
риск развития инфаркта миокарда или инсульта. Если артериальная гипотензия развилась, пациенту следует придать положение «лёжа» на спине с приподнятыми ногами. Иногда может потребоваться восполнение объема циркулирующей крови. Младенцы, особенно новорожденные, могут быть более восприимчивы к неблагоприятным гемодинамическим эффектам каптоприла. Сообщалось о чрезмерном, продолжительном и непредсказуемом снижении кровяного давления и связанных с ним осложнений, включая олигурию и судороги. *Реноваскулярная гипертензия* Существует повышенный риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки при применении	(6,25 - 12,5 мг/сутки) под врачебным наблюдением. Увеличение дозы препарата каптоприла следует осуществлять с особой осторожностью. Сама по себе транзиторная артериальная гипотензия не является основанием для прекращения лечения. В тех случаях, когда артериальная гипотензия принимает стабильный характер, следует снизить дозу и/или прекратить применение диуретика и/или каптоприла. *Аортальный или митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия* Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, ингибиторы АПФ должны с особой осторожностью применяться у пациентов с обструкцией путей оттока крови из левого желудочка. В случае гемодинамически значимой обструкции применение каптоприла не рекомендуется.

Старая редакция	Новая редакция
ингибиторов АПФ. Нарушение функции почек может произойти при умеренном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови. У таких пациентов терапию следует начинать под пристальным медицинским наблюдением с малых доз, тщательно титруя и при контроле функции почек. Применение ингибиторов АПФ - в том числе каптоприла - с алискиреном следует избегать у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2). *Протеинурия* У пациентов, особенно с нарушением функции почек или в сочетании с относительно высокими дозами ингибиторов АПФ, принимающих препарат Каптоприл Сандоз®, может наблюдаться протеинурия. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась или исчезала в	*Нарушение функции почек* У некоторых пациентов с заболеваниями почек, особенно с тяжелым стенозом почечной артерии, наблюдается увеличение концентраций азота мочевины и креатинина в сыворотке крови после снижения артериального давления. Данное увеличение обычно обратимо при прекращении терапии каптоприлом. В этих случаях может потребоваться снижение дозы каптоприла и/или отмена диуретика. На фоне длительного применения каптоприла приблизительно у 20 % пациентов наблюдается увеличение концентраций мочевины и креатинина сыворотки крови более чем на 20 % по сравнению с нормой или исходным значением. Менее чем у 5 % пациентов, особенно при тяжелых нефропатиях, требуется прекращение лечения из-за роста концентрации креатинина. *Реноваскулярная гипертензия*

Старая редакция	Новая редакция
течение 6 недель независимо от того, продолжалось лечение каптоприлом или нет. Параметры почечной функции такие, как остаточный азот крови и креатинин у пациентов с протеинурией изменялись редко. *Гиперкалиемия* В некоторых случаях при применении препарата Каптоприл Сандоз® наблюдается повышение содержания калия в сыворотке крови. Риск развития гиперкалиемии при применении ингибиторов АПФ повышен у пациентов с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, гиперальдостеронизмом, а также принимающих калийсберегающие диуретики, препараты калия и другие препараты, вызывающие увеличение содержания калия в крови (например, гепарин или ко-тримоксазол, известный как триметоприм/сульфаметоксазол).	У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки повышен риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности при применении ингибиторов АПФ. Почечная недостаточность вначале может проявляться лишь небольшими изменениями содержания креатинина в плазме крови. Применение каптоприла у таких пациентов не рекомендуется. *Трансплантация почки* Опыт применения каптоприла у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует. Поэтому применение каптоприла у таких пациентов не рекомендуется. *Протеинурия* При применении каптоприла у 0,7 % пациентов отмечалась протеинурия более 1000 мг в сутки. В 90 % случаев протеинурия возникала у пациентов с нарушением функции почек, а также при применении высоких доз

Старая редакция	Новая редакция
Следует избегать одновременного применения калийсберегающих диуретиков и препаратов калия. С осторожностью применяют у пациентов, находящихся на малосолевой или бессолевой диете (повышенный риск развития артериальной гипотензии) и гиперкалиемии. *Нейтропения/агранулоцитоз* В первые 3 месяца терапии ежемесячно контролируют количество лейкоцитов в крови, далее - 1 раз в 3 месяца. Нейтропения/агранулоцитоз, анемия и тромбоцитопения были зарегистрированы у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, включая каптоприл. У пациентов с нормальной функцией почек и отсутствием других осложняющих факторов, нейтропения возникает редко. Препарат Каптоприл Сандоз® необходимо с большой осторожностью применять у пациентов с заболеваниями	каптоприла (более 150 мг в сутки). Примерно у 20 % пациентов с протеинурией развивался нефротический синдром. В большинстве случаев протеинурия при приеме каптоприла исчезала или степень ее выраженности уменьшалась в течение 6 месяцев независимо от того, прекращался прием препарата или нет. Показатели функции почек (концентрация азота мочевины и креатинина в крови) у пациентов с протеинурией почти всегда были в пределах нормы. У пациентов с заболеваниями почек следует определять содержание белка в моче перед началом лечения и периодически на протяжении курса терапии. *Нарушение функции печени* В редких случаях применение ингибиторов АПФ сопровождалось развитием синдрома, начинающегося появлением холестатической желтухи или гепатита и прогрессирующего до

Старая редакция	Новая редакция
соединительной ткани и одновременно получающих иммуносупрессивную терапию (аллопуринол или прокаинамид), особенно при существующих нарушениях функции почек. У таких пациентов в первые 3 месяца контролируют клинический анализ крови через каждые 2 недели, затем - каждые 2 месяца. Если число лейкоцитов ниже 4,0 х 10^9/л, показано проведение общего анализа крови раз в неделю, ниже 1,0 х 10^9/л – применение препарата Каптоприл Сандоз® прекращают. У таких пациентов могут развиваться тяжёлые инфекции, не поддающиеся интенсивной антибиотикотерапии. Во время лечения все пациенты должны быть проинструктированы о том, что при возникновении признаков инфекции (например, боль в горле, лихорадка) следует сообщить лечащему врачу и выполнить клинический анализ крови с	фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития данного синдрома неизвестен. Если у пациента, получающего терапию ингибиторами АПФ, развивается желтуха или отмечается значительное повышение активности «печеночных» ферментов, следует прекратить лечение каптоприлом и назначить соответствующую вспомогательную терапию. Пациент должен находиться под соответствующим наблюдением. *Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия* У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, были отмечены случаи развития нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других нарушений нейтропения встречается редко. При почечной недостаточности одновременный

Старая редакция	Новая редакция
подсчетом лейкоцитарной формулы. У большинства пациентов количество лейкоцитов при прекращении лечения каптоприлом быстро возвращается к норме. *Анафилактоидные реакции* У пациентов, принимающих препарат Каптоприл Сандоз® на фоне проводимой десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых и т.п., повышен риск развития анафилактоидных реакций. Подобного можно избежать, если предварительно временно прервать прием препарата. При проведении гемодиализа у пациентов, получающих препарат Каптоприл Сандоз®, следует избегать использования диализных мембран с высокой проницаемостью (например, AN69®), поскольку в таких случаях повышается риск развития анафилактоидных реакций.	прием каптоприла и аллопуринола приводил к нейтропении. Каптоприл следует с особой осторожностью применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.), принимающих иммуносупрессоры, аллопуринол или прокаинамид, или при комбинации указанных осложняющих факторов, особенно если имеются ранее возникшие нарушения функции почек. В 13 % случаев при нейтропении отмечался летальный исход. Практически во всех случаях летальный исход отмечали у пациентов с заболеваниями соединительной ткани, почечной или сердечной недостаточностью, на фоне приема иммуносупрессоров или при сочетании обоих указанных факторов. В связи с тем, что большинство летальных случаев нейтропении на

Старая редакция	Новая редакция
В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с использованием декстрана сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидных реакций следует прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза ЛПНП с применением высокопроточных мембран. *Ангионевротический отек* У пациентов, принимающих препарат Каптоприл Сандоз®, при появлении боли в животе необходимо дифференцировать с интестинальным ангионевротическим отеком. В редких случаях у пациентов после приема ингибиторов АПФ отмечался ангионевротический отек кишечника, который сопровождался болями в брюшной	фоне ингибиторов АПФ развивалось у таких пациентов, следует контролировать у них число лейкоцитов крови перед началом лечения, в первые 3 месяца - каждые 2 недели, затем - каждые 2 месяца. У всех пациентов следует ежемесячно контролировать число лейкоцитов в крови в первые 3 месяца после начала терапии каптоприлом, затем - каждые 2 месяца. Если число лейкоцитов ниже 4000/мкл, показано повторное проведение общего анализа крови, ниже 1000/мкл – прием препарата прекращают, продолжая наблюдение за пациентом. Обычно восстановление числа нейтрофилов происходит в течение 2-х недель после отмены каптоприла. У некоторых пациентов развились серьезные инфекционные заболевания, которые в ряде случаев не отвечали на интенсивную терапию антибиотиками. При применении каптоприла у пациентов с высоким

Старая редакция	Новая редакция
полости (с тошнотой и рвотой или без них), иногда при нормальных значениях активности С-1-эстеразы и без предшествующего отека лица. В случае развития ангионевротического отека препарат отменяют и обеспечивают тщательное медицинское наблюдение. Если отек локализуется на лице, губах, слизистых оболчках специального лечения обычно не требуется (для уменьшения выраженности симптомов могут быть применены антигистаминные препараты); в том случае, если отек распространится на язык, глотку или гортань и имеется угроза развития обструкции дыхательных путей и угроза жизни пациента, включая летальный исход, следует немедленно ввести эпинефрин (адреналин) подкожно (0,5 мл в разведении 1:1000), а также убедиться в свободной проходимости дыхательных путей.	риском нейтропении/агранулоцитоза рекомендуется регулярный контроль количества лейкоцитов в крови. Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно обратиться к врачу в случае появления любых признаков инфекционного заболевания (например, лихорадки, боли в горле). *Реакции гиперчувствителъности/ангионевротический отек* При применении ингибиторов АПФ, включая каптоприл, наблюдались редкие случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани. Ангионевротический отек может развиться в любое время в процессе лечения. В случае развития ангионевротического отека следует немедленно прекратить прием каптоприла и тщательно наблюдать за состоянием пациента до полного исчезновения симптомов.

Старая редакция	Новая редакция
Пациент с ангионевротическим отеком должен быть госпитализирован и проходить медицинское наблюдение не менее 12 часов до полного исчезновения симптомов. У представителей негроидной расы случаи развития ангионевротического отека отмечались с большей частотой по сравнению с представителями других рас. Рекомендуется прекратить прием ингибиторов АПФ, в том числе препарата Каптоприл Сандоз®, за 12 ч до хирургического вмешательства, предупредив хирурга-анестезиолога о применении ингибиторов АПФ. Пациенты, имеющие в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с терапией ингибиторами АПФ, могут подвергаться повышенному риску развития ангионевротического отека при приеме ингибитора АПФ.	Если отек локализуется на лице, специального лечения обычно не требуется (для уменьшения выраженности симптомов могут быть применены антигистаминные препараты). Даже в тех случаях, когда наблюдается только отек языка без развития респираторного дистресс-синдрома, пациентам может потребоваться длительное наблюдение, поскольку терапия антигистаминными средствами и кортикостероидами может быть недостаточной. Ангионевротический отек, связанный с отеком гортани и языка, в очень редких случаях может привести к летальному исходу. В том случае, если отек распространится на язык, глотку или гортань и имеется угроза развития обструкции дыхательных путей, следует немедленно ввести подкожно 0,3 - 0,5 мл 0,1 % раствора эпинефрина (адреналина) и/или обеспечить проходимость

Старая редакция	Новая редакция
Пациенты, принимающие одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), могут подвергаться повышенному риску развития ангионевротического отёка (например, отек в дыхательных путях или языка с или без нарушения дыхания). *Кашель* Развитие непродуктивного, продолжительного кашля при применении ингибиторов АПФ носит обратимый характер и разрешается после отмены лечения. *Сахарный диабет* У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови в период первого месяца лечения препаратом Каптоприл Сандоз®. *Почечная недостаточность*	дыхательных путей (интубация или трахеостомия). В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивался интестинальный отек (ангионевротический отек кишечника), который проявлялся болями в животе в сочетании с тошнотой и рвотой или без них), иногда - без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Возможность развития интестинального отека необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики болей в животе у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ.

Старая редакция	Новая редакция
У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 40 мл / мин) начальная доза каптоприла должна быть назначена в соответствии с клиренсом креатинина (см. раздел Способ применения и дозы), а затем скорректирована в зависимости от реакции пациента на терапию. Мониторинг показателей калия и креатинина является регулярным для наблюдения пациентов с почечной недостаточностью. Функция почек у пациентов с сердечной недостаточностью: на фоне длительного применения каптоприла у некоторых пациентов наблюдается увеличение концентраций мочевины и креатинина сыворотки крови более чем на 20% по сравнению с нормой или исходным значением. Некоторым пациентам, особенно при тяжелых нефропатиях,	Пациенты, имеющие в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, могут быть в большей степени подвержены риску развития ангионевротического отека на фоне терапии ингибиторами АПФ. У представителей негроидной расы случаи развития ангионевротического отека при применении ингибиторов АПФ отмечались с большей частотой по сравнению с представителями других рас. Увеличение риска развития ангионевротического отека наблюдалось у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы АПФ и такие лекарственные средства, как ингибиторы mTOR (темсиролимус, сиролимус, эверолимус), ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин), эстрамустин, ингибиторы

Старая редакция	Новая редакция
требуется прекращение лечения из-за роста концентрации креатинина. *Нарушение функции печени* Во время терапии ингибиторами АПФ сообщалось о нескольких случаях нарушения функции печени с холестатической желтухой, фульминантным некрозом печени (в отдельных случаях) с летальным исходом. Если на фоне терапии препаратом Каптоприл Сандоз® развивается желтуха или повышается активность «печёночных» трансаминаз, препарат Каптоприл Сандоз® следует немедленно отменить; пациент должен находиться под тщательным наблюдением и при необходимости получать соответствующую терапию. *Гипокалиемия* Одновременное применение ингибитора АПФ и тиазидного диуретика не исключает возможности возникновения	нейтральной эндопептидазы (рацекадотрил, сакубитрил) и тканевые активаторы плазминогена. *Анафилактоидные реакции во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых* В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ отмечались жизнеугрожающие анафилактоидные реакции у пациентов, проходящих курс десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых. У таких пациентов данные реакции удалось предотвратить путем временного прекращения терапии ингибитором АПФ до начала проведения десенсибилизации. Следует избегать применения каптоприла у пациентов, получающих иммунотерапию пчелиным ядом. *Анафилактоидные реакции во время проведения афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза)*

Старая редакция	Новая редакция
гипокалиемии. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в крови. *Хирургия/анестезия* Артериальная гипотензия может возникнуть у пациентов, перенесших обширные хирургические вмешательства или во время применения анестетиков, которые, как известно, снижают артериальное давление. При возникновении артериальной гипотензии рекомендуется восполнение объема циркулирующей крови. *Этнические различия* Ингибиторы АПФ, в том числе и препарат Каптоприл Сандоз®, обладают менее выраженным антигипертензивным действием у пациентов негроидной расы, что, по-видимому, связано с частой встречаемостью низкой активности ренина у данной группы пациентов. *Лабораторные данные* Каптоприл может быть причиной	У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время проведения ЛПНП-афереза с использованием декстран сульфата, редко наблюдались опасные для жизни анафилактоидные реакции. Развитие данных реакций можно предотвратить, если временно отменять ингибитор АПФ до начала каждой процедуры ЛПНП-афереза. *Гемодиализ с использованием высокопроточных мембран* При проведении гемодиализа у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, следует избегать применения высокопроточных полиакрилонитриловых диализных мембран (например, AN69), поскольку в таких случаях повышается риск развития анафилактоидных реакций. В таких случаях необходимо использовать диализные мембраны другого типа или применять гипотензивные средства других классов. *Сахарный диабет*

Старая редакция	Новая редакция
ложно-положительного теста мочи на ацетон.	У пациентов с сахарным диабетом, получающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин при одновременном применении ингибиторов АПФ следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Пациенты, принимающие гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, перед началом применения ингибиторов АПФ должны быть проинформированы о необходимости регулярного контроля концентрации глюкозы в крови (гипогликемии), особенно в течение первого месяца одновременного применения указанных лекарственных средств. *Кашель* При приеме ингибиторов АПФ часто отмечается характерный кашель. Как правило, кашель носит непродуктивный, постоянный характер и прекращается после отмены препарата. Кашель,

Старая редакция	Новая редакция
	связанный с применением ингибиторов АПФ, следует учитывать при дифференциальной диагностике сухого кашля. *Хирургические вмешательства/общая анестезия* Во время больших хирургических операций, а также при применении средств для общей анестезии, обладающих антигипертензивным эффектом, у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, может отмечаться избыточное снижение артериального давления (т.к. каптоприл блокирует образование ангиотензина II, вызываемое компенсаторным высвобождением ренина). В подобных случаях для коррекции сниженного артериального давления применяют меры, направленные на увеличение объема циркулирующей крови. *Гиперкалиемия* В некоторых случаях на фоне применения ингибиторов АПФ, в т.ч.

Старая редакция	Новая редакция
	каптоприла, наблюдается повышение содержания калия в сыворотке крови. Факторами риска развития гиперкалиемии являются почечная недостаточность, пожилой возраст (старше 65 лет), сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (снижение ОЦК, острая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, метаболический ацидоз), одновременное применение калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и других лекарственных средств, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (таких как гепарин такролимус, циклоспорин; препараты, содержащие ко-тримоксазол [триметоприм+сульфаметоксазол]. Применение калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков или

Старая редакция	Новая редакция
	калийсодержащих заменителей пищевой соли, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному возрастанию содержания калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может привести к серьезным нарушениям ритма сердца, иногда с летальным исходом. Рекомендуется избегать одновременного применения калийсберегающих диуретиков и препаратов калия. При необходимости одновременного применения каптоприла и перечисленных выше калийсодержащих или повышающих содержание калия в плазме крови лекарственных средств следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови. *Гипокалиемия* При применении ингибиторов АПФ одновременно с тиазидными диуретиками не исключен риск

Старая редакция	Новая редакция
	развития гипокалиемии. Поэтому в таких случаях следует проводить регулярный мониторинг содержания калия в крови во время терапии. *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)* Не рекомендуется одновременное применение лекарственных средств различных групп, воздействующих на РААС (двойная блокада РААС), поскольку она ассоциировалась с повышенной частотой развития побочных эффектов, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия, снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность). Одновременное применение ингибиторов АПФ с лекарственными средствами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не

Старая редакция	Новая редакция
	рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов. В случаях, когда одновременное назначение двух лекарственных средств, воздействующих на РААС, является необходимым, их применение должно проводиться под контролем врача с особой осторожностью и с регулярным контролем функции почек, показателей АД и содержания электролитов в плазме крови. *Препараты лития* Не рекомендуется одновременное применение каптоприла и лекарственных средств, содержащих литий, в связи с риском потенцирования токсичности последних. *Этнические различия*

Старая редакция	Новая редакция
	Ингибиторы АПФ менее эффективны у представителей негроидной, чем у пациентов европеоидной расы, что может быть связано с большей распространенностью низкой активности ренина у представителей негроидной расы. *Прочее* При приеме каптоприла может наблюдаться ложноположительный результат анализа мочи на ацетон.

Директор отдела регистрации и
клинических исследований
ЗАО «Сандоз» Горожанин А.В.