

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CAPTOPRIL TERAPIA 25 mg comprimate  
CAPTOPRIL TERAPIA 50 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Captopril 25 mg  
Fiecare comprimat conține captopril 25 mg.  
Excipient cu efect cunoscut: lactoză anhidră 17,56 mg.

Captopril 50 mg  
Fiecare comprimat conține captopril 50 mg.  
Excipient cu efect cunoscut: lactoză anhidră 32,35 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Captopril Terapie 25 mg  
Comprimate de formă cilindrică, de culoare albă până la aproape albă, având inscripționate pe una din fețe litera "C" și o linie mediană (nu sunt date care să demonstreze uniformitatea masei jumătăților de comprimat, în acord cu prevederile monografiei "Tablets" din F. Eur., ediția curentă), cu diametrul de 7 mm.

Captopril Terapie 50 mg  
Comprimate de formă cilindrică, de culoare albă până la aproape albă, având inscripționate pe una din fețe litera "C" și două linii mediane (nu sunt date care să demonstreze uniformitatea masei jumătăților și/sau sferturilor de comprimat, în acord cu prevederile monografiei "Tablets" din F. Eur., ediția curentă), cu diametrul de 8 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială: Captopril Terapie este indicat în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Insuficiență cardiacă: Captopril Terapie este indicat în tratamentul insuficienței cardiace cronice.

Infarct miocardic acut:

- *Tratament pe termen scurt (4 săptămâni)*: Captopril Terapie este indicat la orice pacient stabil clinic în primele 24 de ore de la un infarct.

- *Prevenirea pe termen lung a insuficienței cardiace simptomatice*: Captopril Terapie este indicat în cazul pacienților stabili clinic cu disfuncție ventriculară stângă asimptomatică.

Nefropatia diabetică din diabetul de tip I: Captopril Terapia este indicat pentru tratamentul nefropatiei diabetice macroproteinurice la pacienții cu diabet de tip I.

#### **4.2 Doze și mod de administrare**

Doza trebuie individualizată în funcție de profilul pacientului (vezi 4.4) și de răspunsul tensiunii arteriale. Doza maximă zilnică recomandată este de 150 mg.

Captopril Terapia poate fi luat înainte, în timpul și după mese.

##### **Hipertensiune arterială:**

Doza inițială recomandată este de 25-50 mg pe zi, în două prize. Doza poate fi crescută treptat, la intervale de cel puțin 2 săptămâni, la 100-150 mg/zi în două doze divizate pentru a atinge tensiunea arterială dorită. Captopril poate fi utilizat singur sau cu alte medicamente antihipertensive, mai ales cu diuretice tiazidice (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). Un regim de administrare de o dată pe zi, poate fi adecvat atunci când sunt adăugate medicamente antihipertensive concomitente, cum ar fi diureticele tiazidice.

La pacienții cu un sistem renină-angiotensină-aldosteron puternic activ (hipovolemie, hipertensiune renovasculară, decompensare cardiacă) este preferabil să se înceapă cu o singură doză de 6,25 mg sau 12,5 mg. Începerea acestui tratament trebuie să aibă loc, de preferință sub supraveghere medicală atentă. Aceste doze vor fi apoi administrate de două ori pe zi. Doza poate fi crescută treptat la 50 mg pe zi, în una sau două doze și, dacă este necesar la 100 mg pe zi, în una sau două doze.

##### **Insuficiența cardiacă:**

Tratamentul cu captopril în insuficiența cardiacă trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală. Doza inițială uzuală este de 6,25 mg - 12,5 de 2 ori sau de 3 ori pe zi. Titrarea la doza de întreținere (75 - 150 mg pe zi), trebuie efectuată pe baza răspunsului pacientului, starea clinică și tolerabilitate, până la un maxim de 150 mg pe zi în doze divizate. Doza trebuie crescută treptat, la intervale de cel puțin 2 săptămâni pentru a evalua răspunsul pacienților.

##### **Infarct miocardic:**

- *Tratament pe termen scurt:* tratamentul cu captopril trebuie să înceapă în spital cât mai repede posibil după apariția semnelor și/sau simptomelor la pacienții stabili hemodinamici. Trebuie administrată o doză test de 6,25 mg, o doză de 12,5 mg administrată la 2 ore după aceea și o doză de 25 mg după 12 ore. Din ziua următoare, captoprilul se administrează în doză de 100 mg/zi, în două administrări zilnice, timp de 4 săptămâni, dacă se justifică prin absența reacțiilor adverse hemodinamice. La sfârșitul celor 4 săptămâni de tratament, starea pacientului trebuie reevaluată înainte de a se lua o decizie cu privire la tratamentul pentru etapa de post-infarct miocardic.

- *Tratamentul cronic:* dacă tratamentul cu captopril nu a început în primele 24 de ore de fază acută a infarctului miocardic, se recomandă ca tratamentul să fie inițiat între a 3-a și a 16-a zi post-infarct dacă au fost îndeplinite condițiile de tratament necesare (stare hemodinamică stabilă și managementul ischemiei reziduale). Tratamentul trebuie început în spital, sub strictă supraveghere (în special a tensiunii arteriale), până când se ajunge la doza de 75mg. Doza inițială trebuie să fie redusă (vezi pct. 4.4), mai ales în cazul în care pacientul prezintă tensiune arterială normală sau scăzută la inițierea tratamentului. Tratamentul trebuie inițiat cu o doză de 6,25 mg, urmată de 12,5 de 3 ori pe zi, timp de 2 zile și apoi 25 mg de 3 ori pe zi, dacă se justifică prin absența reacțiilor adverse hemodinamice. Doza recomandată pentru o cardioprotecție eficace în timpul tratamentului pe termen lung, este de la 75 la 150 mg pe zi, în două sau trei doze. În caz de hipotensiune arterială simptomatică, ca și în insuficiență cardiacă, doza de diuretice și/sau de alte vasodilatatoare concomitente pot fi reduse, în scopul de a atinge doza de echilibru de captopril. Dacă este necesar, doza de captopril trebuie ajustată în conformitate cu reacțiile clinice ale pacientului. Captopril poate fi utilizat în combinație cu alte tratamente pentru infarct miocardic, cum sunt agenți trombolitici, beta-blocante și acid acetilsalicilic.

##### **Nefropatia diabetică din diabetul de tip I:**

La pacienții cu nefropatie diabetică din diabet zaharat tip I, doza zilnică recomandată de captopril este de 75- 100 mg în doze divizate. Dacă se dorește o scădere suplimentară a tensiunii arteriale, pot fi adăugate medicamente antihipertensive suplimentare.

### **Insuficiență renală**

Deoarece captoprilul este eliminat în principal prin rinichi, doza trebuie redusă sau intervalul de doze trebuie crescut la pacienții cu insuficiență renală. Atunci când este necesar tratament concomitent cu diuretice, este de preferat un diuretic de ansă (de exemplu furosemid), mai degrabă decât un diuretic tiazidic la pacienții cu insuficiență renală severă.

La pacienții cu insuficiență renală, pot fi recomandate următoarele doze zilnice pentru a evita acumularea de captopril.

<b>Clearance-ul creatininei (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Doza inițială zilnică (mg)</b>	<b>Doza maximă zilnică (mg)</b>
> 40	25-50	150
21 - 40	25	100
10 - 20	12,5	75
< 10	6,25	37,5

### **Pacienți vârstnici:**

Similar altor medicamente antihipertensive, la initierea tratamentului trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică (6,25 mg de 2 ori pe zi) la pacienții vârstnici, care ar putea avea funcția renală redusă și alte disfuncții de organe.

Doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale și menținută cât mai mică posibil pentru a obține un control adecvat.

### **Copii și adolescenți:**

Eficacitatea și siguranța captoprilului nu au fost pe deplin stabilite. Utilizarea captoprilului la copii și adolescenți trebuie inițiată sub strictă supraveghere medicală. Doza inițială de captopril este de aproximativ 0,3 mg/kg greutatea corpului. Pentru pacienții care necesită măsuri speciale de precauție (copii cu insuficiență renală, prematuri, nou-născuți și sugari, deoarece funcția renală nu este la fel cu cea de la copii mai mari și adulți), doza inițială trebuie să fie doar 0,15 mg captopril/kg greutate. În general, captopril este administrat la copii de 3 ori pe zi, dar doza și intervalul de doze trebuie adaptate individual în funcție de răspunsul pacientului.

### **4.3. Contraindicații**

Antecedente de hipersensibilitate la captopril, la alți inhibitori ECA sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Antecedente de edem angioneurotic după administrarea unor inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei.

Angioedem idiopatic sau ereditar.

Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Alăptare (vezi pct. 4.6).

Administrarea concomitentă a captoprilului cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

### **4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### **Hipotensiune arterială**

Hipotensiunea arterială a fost rar întâlnită la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată. Este mai probabil ca hipotensiunea arterială simptomatică să apară la pacienții hipertensivi dacă aceștia prezintă depleție de sodiu sau hipovolemie, de exemplu, prin tratament diuretic susținut, regim hiposodat, diaree, vărsături sau hemodializă. Hipovolemia și/sau depleția sodică trebuie corectate înainte de administrarea unui inhibitor al ECA și trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică.

Pacienții cu insuficiență cardiacă au un risc mai mare de hipotensiune arterială și este recomandată o doză inițială mai mică la inițierea tratamentului cu un inhibitor al ECA. Riscul de hipotensiune arterială este mai mare la începutul tratamentului; acest efect se stabilizează într-o săptămână sau două și, în general, revine la nivelurile de pre-tratament, fără o scădere a eficacității terapeutice, în decurs de două luni.

Este necesară precauție de câte ori este crescută doza de captopril sau de diuretice la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Ca și în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu boli cardiovasculare sau cerebrovasculare ischemice poate crește riscul de infarct miocardic sau de accident vascular cerebral. Dacă apare hipotensiunea arterială, pacientul trebuie așezat în poziție de clinostatism. Poate fi necesară creșterea volumului cu soluție salină normală intravenoasă.

Sugarii, în special nou-născuții, pot fi mai susceptibili la efectele adverse hemodinamice ale captoprilului. S-au raportat scăderi excesive, prelungite și imprevizibile ale tensiunii arteriale și complicații asociate, inclusiv oligurie și convulsii.

### **Hipertensiune arterială renovasculară**

Există un risc crescut de hipotensiune arterială și de insuficiență renală consecutivă la pacienții cu stenoză de arteră renală bilaterală sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional care sunt tratați cu inhibitori ECA. Pierderea funcției renale poate să apară numai cu modificări ușoare ale creatininei serice. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală, cu doze mici, cu creșterea atentă a dozelor și monitorizarea funcției renale.

### **Insuficiență renală**

În caz de insuficiență renală (clearance-ul creatininei  $\leq 40$  ml/min), doza inițială de captopril trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.2), și apoi în funcție de răspunsul pacientului la tratament. Monitorizarea de rutină a potasiului și a creatininei face parte din practica medicală normală pentru acești pacienți.

### **Angioedem**

Angioedemul extremităților, feței, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei sau laringelui poate apărea la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv cu captopril. Acest lucru se poate întâmpla în orice moment al tratamentului. Cu toate acestea, în cazuri rare, angioedemul sever poate apărea după tratamentul pe termen lung cu un inhibitor ECA. În astfel de cazuri, captoprilul trebuie întrerupt imediat și trebuie instituită o monitorizare adecvată pentru a asigura rezoluția completă a simptomelor, înainte de externarea pacientului. În acele cazuri în care edemul s-a localizat la față și la buze starea generală s-a ameliorat fără tratament, deși antihistaminicele au fost utile în ameliorarea simptomelor. Angioedemul care implică limba, glota sau laringele poate fi fatal. În cazul în care există o afectare a limbii, a glotei sau a laringelui, susceptibile de a provoca obstrucția căilor respiratorii trebuie administrat prompt un tratament adecvat care poate include soluție subcutanată de epinefrină 1:1000 (0,3 ml până la 0,5 ml) și/sau măsuri pentru asigurarea permeabilității căilor respiratorii. Pacientul trebuie spitalizat și ținut sub observație timp de cel puțin 12 până la 24 de ore și nu trebuie externat până la obținerea dispariției complete a simptomelor.

Pacienții de rasă neagră tratați cu inhibitori ECA au o incidență mai mare de angioedem, comparativ cu pacienții de alte rase.

Pacienții cu antecedente de angioedem fără legătură cu tratamentul cu inhibitori ai ECA pot avea un risc crescut de angioedem în timpul tratamentului cu un inhibitor ECA (vezi pct. 4.3).

Angioedemul intestinal a fost, de asemenea, rareori raportat la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA. Acești pacienți au prezentat dureri abdominale (cu sau fără greață sau vărsături), în unele cazuri nu a existat nici angioedem facial înainte și nivelul esterazei C-1 au fost normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin proceduri, inclusiv scanare abdominală CT, sau cu ultrasunete sau la intervenții chirurgicale, iar simptomele s-au remis după întreruperea tratamentului cu inhibitori ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților tratați cu inhibitori ai ECA care prezintă dureri abdominale (vezi pct. 4.8).

### **Tuse**

Tusea a fost raportată în timpul utilizării inhibitorilor ECA. În mod caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și se remite după întreruperea tratamentului.

### **Insuficiență hepatică**

Rareori, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care debutează cu icter colestatic și progresează până la necroză hepatică fulminantă și (uneori) la deces. Mecanismul acestui sindrom nu este cunoscut.

Pacienții tratați cu inhibitori ECA, care prezintă icter sau creșteri semnificative ale enzimelor hepatice, trebuie să întrerupă tratamentul cu inhibitorul ECA și să fie supravegheați adecvat din punct de vedere medical.

### **Hiperkaliemie**

Au fost observate creșteri ale kaliemiei la unii pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv captopril. Pacienții cu risc de apariție a hiperkaliemiei sunt cei cu insuficiență renală, diabet zaharat, sau a celor care folosesc concomitent diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu, sau acei pacienți care utilizează alte medicamente asociate cu creșterea concentrațiilor plasmatiche ale potasiului (de exemplu heparină). Dacă utilizarea concomitentă a substanțelor menționate mai sus este considerată adecvată, se recomandă monitorizarea periodică a concentrației plasmatiche de potasiu.

### **Litiu**

Nu este recomandată asocierea litiului cu captopril datorită potențialei toxicități a litiului (vezi pct. 4.5).

### **Stenoză aortică și de valvă mitrală/cardiomiopatie hipertrofică obstructivă**

Inhibitorii ECA trebuie administrați cu precauție la pacienții cu obstrucție valvulară ventriculară stângă și obstrucția tractului de ejecție și evitată în cazurile de șoc cardiogen și obstrucție hemodinamică semnificativă.

### **Neutropenie/agranulocitoză**

Neutropenia/agranulocitoza, trombocitopenia și anemia au fost raportate la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv cu captopril. La pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori de risc, administrarea inhibitorilor ECA determină, rar, neutropenie. Captoprilul trebuie utilizat cu maximă prudență la pacienții cu afectare vasculară în cadrul bolilor de colagen, la cei cărora li se administrează tratament imunosupresiv, tratament cu alopurinol sau procainamidă, sau o combinație a acestor factori de risc, mai ales dacă este prezentă și o disfuncție renală. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții grave, care în câteva situații nu au răspuns la tratamentul intensiv cu antibiotice.

Dacă captoprilul este utilizat la acești pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului de leucocite și numărătoarea diferențială înainte de tratament, la fiecare 2 săptămâni în primele 3 luni de tratament cu captopril, și, ulterior, periodic. În timpul tratamentului toți pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn de infecție (de exemplu, durere în gât, febră) atunci când este efectuată monitorizarea numărului de leucocite. Captopril și alte medicamente concomitente (vezi pct. 4.5) trebuie întrerupte dacă se constată sau se presupune neutropenie (neutrofile sub 1000/mm<sup>3</sup>).

La majoritatea pacienților numărul de neutrofile revine rapid la normal după întreruperea captoprilului.

### **Proteinurie**

Proteinuria poate să apară în special la pacienții cu insuficiență renală existentă sau la doze relativ mari de inhibitori ai ECA.

Au fost observate proteine totale urinare mai mari de 1 g pe zi la aproximativ 0,7% din pacienții tratați cu captopril. Majoritatea pacienților au prezentat dovezi de boli renale anterioare sau au primit doze relativ mari de captopril (mai mari de 150 mg/zi), sau ambele. Sindromul nefrotic a apărut la aproximativ o cincime dintre pacienții proteinurici. În cele mai multe cazuri, proteinuria s-a diminuat sau a dispărut în termen de șase luni fie că tratamentul cu captopril a fost continuat sau nu. Parametrii funcției renale, cum ar fi ureea și creatinina, rareori au fost modificați la pacienții cu proteinurie.

Pacienții cu boală renală preexistentă trebuie să aibă estimări urinare de proteine (dip-stick pentru prima urină de dimineață) înainte de tratament și apoi periodic.

### **Reacții anafilactice în timpul desensibilizării**

Reacții anafilactice susținute care pun viața în pericol au fost raportate rareori la pacienții care au suferit un tratament de desensibilizare cu venin de himenoptere în timp ce au primit un alt inhibitor ECA. La aceiași pacienți, aceste reacții au fost evitate atunci când inhibitorul ECA a fost întrerupt temporar, dar au reapărut la readministrarea accidentală. Prin urmare, este necesară prudență la pacienții tratați cu inhibitori ECA care necesită astfel de proceduri de desensibilizare.

### **Reacții anafilactice în timpul dializei cu membrane cu flux crescut/aferezei lipoproteinelor**

Au fost raportate reacții anafilactice la pacienții hemodializați cu membrane cu flux crescut sau în curs de afereză a lipoproteinelor cu densitate mică cu absorbție pe sulfat de dextran. La acești pacienți, trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de dializă, membrană sau o altă clasă de medicamente.

### **Intervenții chirurgicale/anestezie**

Poate apărea hipotensiune arterială la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore sau în timpul tratamentului cu medicamente anestezice care sunt cunoscute pentru scăderea tensiunii arteriale. Dacă apare hipotensiunea arterială, aceasta poate fi corectată prin creșterea volumului.

### **Pacienții cu diabet zaharat**

Nivelurile glicemiei trebuie monitorizate cu atenție la pacienții diabetici tratați anterior cu medicamente antidiabetice orale sau insulină, și anume în timpul primei luni de tratament cu un inhibitor al ECA.

### **Funcția renală la pacienții cu insuficiență cardiacă**

Unii pacienți pot prezenta creșteri stabile de uree și creatinină > 20% peste valorile normale sau inițiale după tratamentul pe termen lung cu captopril. Câțiva pacienți, în general cei cu afecțiuni renale severe preexistente, au necesitat întreruperea tratamentului datorită creșterii progresive a creatininei.

### **Riscul de hipokaliemie**

Combinarea unui inhibitor al ECA cu un diuretic tiazidic nu exclude apariția hipokaliemiei. Trebuie efectuată o monitorizare regulată a potasemiei.

### **Diferențe etnice**

Similar altor inhibitori ai ECA, captoprilul este aparent mai puțin eficient în scăderea tensiunii arteriale la pacienții de rasă neagră decât la cei din celelalte rase, probabil corelată cu o prevalență mai mare a statusului hiporeninemic la populația hipertensivă de rasă neagră.

### **Sarcina**

Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) nu trebuie început în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu inhibitori ECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi pct.4.3 și 4.6).

### **Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)**

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, a valorilor electroliților și a tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Diuretice care economisesc potasiu sau suplimente cu potasiu

Inhibitorii ECA atenuază pierderea de potasiu indusă de diuretice. Diureticele care economisesc potasiu (de exemplu spironolactonă, triamteren sau amilorid), suplimente cu potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu pot duce la creșteri semnificative ale concentrațiilor serice de potasiu. Dacă este indicată

utilizarea concomitentă din cauza hipokaliemiei, aceasta trebuie efectuată cu precauție și cu monitorizarea frecventă a concentrației plasmatice a potasiului (vezi pct. 4.4).

#### Diuretice (tiazidice sau diuretice de ansă)

Tratamentul anterior cu diuretice în doze mari poate determina depleție de volum și un risc de hipotensiune arterială la inițierea tratamentului cu captopril (vezi pct. 4.4). Efectele hipotensive pot fi reduse prin întreruperea tratamentului cu diuretice, prin creșterea volumului sau aportului de sare sau prin inițierea tratamentului cu o doză mică de captopril. Cu toate acestea, nu au fost găsite interacțiuni medicamentoase semnificative clinic în studii specifice cu hidroclorotiazidă sau cu furosemid.

#### Alte medicamente antihipertensive

Captopril a fost administrat în condiții de siguranță concomitent cu alte medicamente antihipertensive utilizate frecvent (de exemplu, beta-blocante și blocantele de lungă durată ale canalelor de calciu). Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensive ale captoprilului. Utilizarea concomitentă cu nitroglicerină și alți nitrați sau alte vasodilatatoare, trebuie făcută cu precauție.

#### Alfa blocante

Utilizarea concomitentă de medicamente alfa blocante poate crește efectele antihipertensive ale captoprilului și crește riscul de hipotensiune arterială ortostatică.

#### Tratamente pentru infarct miocardic acut

Captopril poate fi administrat concomitent cu acidul acetilsalicilic (în doze cardiologice), trombolitice, beta-blocante și/sau nitrați, la pacienții cu infarct miocardic.

#### Litiu

În cazul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai ECA au fost raportate creșteri reversibile ale toxicității și ale concentrațiilor plasmatice de litiu. Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice poate crește suplimentar concentrațiile plasmatice ale litiului și poate amplifica riscul de toxicitate a litiului asociat cu utilizarea inhibitorilor ECA. Folosirea captopril cu litiu nu este recomandată, însă dacă asocierea este absolut necesară, concentrația plasmatică a litiului trebuie atent monitorizată (vezi pct. 4.4).

#### Antidepresive triciclice/antipsihotice

Inhibitorii ECA pot crește efectele hipotensive ale anumitor medicamente antidepresive triciclice și antipsihotice (vezi pct. 4.4). Poate apare hipotensiune arterială ortostatică.

#### Alopurinol, procainamidă, citostatice sau imunosupresoare

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA poate duce la un risc crescut de leucopenie mai ales atunci când acestea sunt utilizate în doze mai mari decât cele curent recomandate.

#### Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și inhibitorii ECA exercită un efect aditiv asupra creșterii potasemiei în timp ce funcția renală poate scădea. Aceste efecte sunt, în principiu, reversibile. Rar, poate să apară insuficiență renală acută, în special la pacienții cu funcție renală compromisă cum sunt pacienții vârstnici sau deshidratați. Administrarea cronică de AINS poate reduce efectul antihipertensiv al unui inhibitor al ECA.

#### Simpatomimetice

Simpatomimeticele pot reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA, pacienții trebuie atent monitorizați.

#### Antidiabetice

Studiile farmacologice au arătat că administrarea inhibitorilor ECA, inclusiv captopril, poate potența efectul de scădere a glucozei sanguine al insulinei și al antidiabeticelor orale cum este sulfonilureea la pacienții diabetici. Deși această interacțiune apare foarte rar, poate fi necesară reducerea dozei de antidiabetice în timpul tratamentului simultan cu inhibitori ECA.

#### Chimie clinică

Captopril poate provoca un test fals-pozitiv de urină pentru acetonă.

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, a blocaților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

#### **4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### *Sarcina*

Nu s-au făcut la om studii controlate cu inhibitori ai ECA, dar un număr limitat de cazuri de expunere în primul trimestru nu au arătat malformații.

Utilizarea IECA nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct.4.4). Utilizarea IECA în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct.4.3 și 4.4).

Datele epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că tratamentul IECA în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hipopotasemie) (vezi pct.5.3). Dacă expunerea la IECA a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Nou născuții și sugarii ai căror mame au utilizat IECA trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi de asemenea pct. 4.3 și 4.4).

##### *Alăptarea*

Datele farmacocinetice limitate indică existența concentrațiilor foarte mici în laptele matern (vezi pct. 5.2). Deși aceste concentrații par să fie irelevante din punct de vedere clinic, utilizarea captoprilului în timpul alăptării nu este recomandată în cazul prematurilor și nici în primele săptămâni după naștere, datorită riscului ipotetic de reacții adverse cardio-vasculare și renale, precum și datorită faptului că nu există suficiență experiență clinică.

În cazul sugarilor mai mari, utilizarea captoprilului de către mamele care alăptează poate fi luată în considerare dacă acest tratament este necesar pentru mamă iar copilul va fi supravegheat pentru a observa apariția oricărei reacții adverse.

#### **4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Ca și în cazul altor antihipertensive, capacitatea de a conduce și de a folosi utilaje poate fi redusă, și anume la începutul tratamentului, sau când dozele sunt modificate, și, de asemenea, atunci când este utilizat în asociere cu alcool, dar aceste efecte depind de susceptibilitatea individuală.

#### **4.8. Reacții adverse**

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacțiile adverse raportate pentru captopril și/sau cu tratamentul cu inhibitori ECA includ:



#### Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: neutropenie/agranulocitoză (vezi pct.4.4), pancitopenie în particular la pacienții cu disfuncție renală (vezi pct. 4.4), anemie (inclusiv aplastică și hemolitică), trombocitopenie, limfadenopatie, eozinofilie, boli autoimune.

#### Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: scăderea apetitului.

Foarte rare: hiperkaliemie, hiponatremie, hipoglicemie (vezi pct. 4.4).

#### Tulburări psihice

Frecvente: tulburări de somn.

Foarte rare: confuzie, depresie.

#### Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: disgeuzie, amețeli.

Mai puțin frecvente: cefalee și paretezii.

Rare: somnolență.

Foarte rare: accidente cerebrovasculare, insuficiență cerebrovasculară și sincopă.

#### Tulburări oculare

Foarte rare: vedere încețoșată.

#### Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: tahicardie, aritmie, angină pectorală, palpitații.

Foarte rare: stop cardiac, șoc cardiogenic.

#### Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4), sindrom Raynaud, eritem facial, paloare, hipotensiune arterială ortostatică.

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: tuse uscată, iritativă (neproductivă) (vezi pct.4.4), dispnee.

Foarte rare: bronhospasm, rinită, alveolită alergică/pneumonie eozinofilică.

#### Tulburări gastrointestinale

Frecvente: greață, vărsături, iritație gastrică, dureri abdominale, diaree, constipație, xerostomie, ulcer peptic, dispepsie.

Rare: stomatită/ulcerații aftoase, angioedem intestinal (vezi pct.4.4)

Foarte rare: glosită, pancreatită.

#### Tulburări hepatobiliare

Foarte rare: afectarea funcției hepatice și colestază (inclusiv icter), hepatită inclusiv cu necroză, creșterea bilirubinei sanguine, creșterea transaminazelor, fosfatază alcalină sangvină crescută.

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: prurit cu sau fără erupții cutanate tranzitorii, erupții cutanate tranzitorii și alopecie

Mai puțin frecvente: edem angioneurotic (vezi pct.4.4)

Foarte rare: urticarie, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, fotosensibilitate, eritrodermie, reacții pemfigoide și dermatită exfoliativă.

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte rare: mialgii, artralгии.

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: afectare a funcției renale inclusiv insuficiență renală, poliurie, oligurie, creșterea frecvenței urinare.

Foarte rare: sindrom nefrotic.

#### Tulburări ale aparatului genital și ale sânului

Foarte rare: disfuncție erectilă, ginecomastie.

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: dureri toracice, oboseală, stare generală de rău, astenie.

Foarte rare: febră.

### Investigații diagnostice

Foarte rare: proteinurie, eozinofilie, hiperkaliemie, hiponatremie, creșterea uremiei, creșterea creatininemiei, creșteri ale bilirubinei serice, scăderea hemoglobinei, a hematocritului, a leucocitelor a trombocitelor, titru ANA pozitiv, creșterea VSH.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## **4.9. Supradozaj**

Simptomele supradozajului sunt hipotensiune arterială severă, șoc, stupoare, bradicardie, tulburări electrolitice și insuficiență renală.

Trebuie să se aplice măsuri de prevenire a absorbției (de exemplu spălături gastrice, administrarea de adsorbanți și sulfat de sodiu în 30 de minute de la ingestie) și trebuie grăbită eliminarea dacă ingestia este recentă. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în poziție de șoc și trebuie administrate rapid completările de sare și volum. Trebuie luat în considerare tratamentul cu angiotensină II. Bradicardia sau reacțiile vagale trebuie tratate prin administrarea de atropină. Utilizarea unui stimulator cardiac poate fi luat în considerare.

Captoprilul poate fi eliminat din circulație prin hemodializă. Captoprilul nu este eliminat în mod corespunzător prin dializă peritoneală.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1. Proprietăți farmacodinamice**

*Grupa farmacoterapeutică:* medicamente active pe sistemul renină-angiotensină, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei.

Cod ATC: C09A A01

Captoprilul este un inhibitor foarte specific și competitiv al enzimei de conversie a angiotensinei I (inhibitor ECA).

Efectele benefice ale inhibitorilor ECA par a rezulta în primul rând din suprimarea sistemului plasmatic renină-angiotensină-aldosteron. Renina este o enzimă endogenă sintetizată de rinichi și eliberată în circulație unde transformă angiotensinogenul în angiotensina I o decapeptidă relativ inactivă. Angiotensina I este apoi transformată de enzima de conversie a angiotensinei, o peptidildipeptidază, la angiotensina II. Angiotensina II este un vasoconstrictor puternic responsabil pentru vasoconstricția arterială și creșterea tensiunii arteriale, precum și pentru stimularea glandei suprarenale de a secreta aldosteron. Inhibarea ECA determină scăderea plasmatică de angiotensină-II, care duce la scăderea activității vasoconstrictoare și a secreției de aldosteron. Deși aceasta din urmă este mică, poate să apară o creștere mică a concentrației plasmatică de potasiu, alături de sodiu și pierderi de lichid. Încetarea feedback-ului negativ al angiotensinei II asupra secreției de renină determină o creștere a activității reninei plasmatică.

O altă funcție a enzimei de conversie este de a degrada puternic bradikinină peptidă kinin vasodepresivă la metaboliți inactivi. În consecință, inhibarea ECA determină o activitate crescută a sistemului circulant și local kalikreină-kinină care contribuie la vasodilatația periferică prin activarea sistemului

prostaglandinelor. Este posibil ca acest mecanism să fie implicat în efectul hipotensiv al inhibitorilor ECA și să fie responsabil pentru anumite reacții adverse.

Reducerea tensiunii arteriale este de obicei maximă la 60 până la 90 de minute după administrarea orală a unei doze individuale de captopril. Durata efectului este dependentă de doză. Reducerea tensiunii arteriale poate fi progresivă, astfel încât sunt necesare mai multe săptămâni de tratament pentru a realiza atingerea efectelor terapeutice maxime. Efectele de reducere a tensiunii arteriale ale captoprilului și ale diureticelor tiazidice sunt aditive.

La pacienții cu hipertensiune arterială, captoprilul determină o scădere a tensiunii arteriale în clinostatism și în ortostatism, fără a induce o creștere compensatorie a frecvenței cardiace și nici retenție de apă și sodiu.

În investigații hemodinamice, captoprilul a determinat o reducere marcată a rezistenței arteriale periferice. În general, nu au existat modificări relevante clinic ale fluxului plasmatic renal sau a ratei filtrării glomerulare. La majoritatea pacienților, efectul antihipertensiv a început aproximativ 15 până la 30 minute după administrarea orală a captoprilului; efectul maxim a fost atins după 60 până la 90 de minute. Reducerea maximă a tensiunii arteriale a unei doze specifice de captopril a fost, în general, vizibilă după trei până la patru săptămâni.

La doza zilnică recomandată, efectul antihipertensiv persistă chiar și în timpul tratamentului pe termen lung. Retragerea temporară a captoprilului nu produce nici o creștere rapidă, excesivă a tensiunii arteriale (rebound). Tratamentul hipertensiunii arteriale cu captopril conduce, de asemenea, la o scădere a hipertrofiei ventriculare stângi.

Investigațiile hemodinamice la pacienții cu insuficiență cardiacă, a arătat că captoprilul a determinat o scădere a rezistenței sistemice periferice și o creștere a capacității venoase. Acest lucru a dus la o reducere a presarcinii și postsarcinii a inimii (reducerea presiunii de umplere ventriculară). În plus, creșterea debitului cardiac, a indicelui de muncă și a capacității de exercițiu au fost observate în timpul tratamentului cu captopril. Într-un studiu clinic mare, controlat cu placebo la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă (FEVS  $\leq$  40%), după infarct miocardic, s-a arătat că tratamentul cu captopril (inițiat între a 3-a și a 16-a zi după infarct) a prelungit timpul de supraviețuire și a redus mortalitatea cardiovasculară. Aceasta din urmă s-a manifestat ca o întârziere în dezvoltarea insuficienței cardiace simptomatice și o reducere în necesitatea de spitalizare din cauza insuficienței cardiace comparativ cu placebo. S-a observat, de asemenea, o reducere a re-infarctului și a procedurilor de revascularizare cardiacă și/sau o reducere în necesarul de medicamente suplimentare cu diuretice și/sau digitalice sau o creștere a dozei acestora, comparativ cu placebo.

O analiză retrospectivă a arătat că tratamentul cu captopril a redus infarctul recurent și procedurile de revascularizare cardiacă (nici nu au fost criteriile țintă ale studiului).

Un alt studiu clinic mare, controlat cu placebo la pacienții cu infarct miocardic a arătat că tratamentul cu captopril (administrat în termen de 24 de ore de la eveniment și pentru o durată de o lună) după 5 săptămâni, a redus semnificativ mortalitatea globală, comparativ cu placebo. Efectul favorabil al captoprilului pe mortalitatea generală a fost încă detectabil chiar și după un an. Nu a fost găsit nici un efect negativ în raport cu mortalitatea precoce în prima zi de tratament.

Efectele de cardioprotecție ale captoprilului sunt observate indiferent de vârsta sau sexul pacienților, de localizarea infarctului și tratamente concomitente cu o eficacitate dovedită în perioada post-infarct (trombolitice, beta-blocante și acid acetilsalicilic).

#### Nefropatie diabetică din diabetul de tip I

Într-un studiu multicentric orb, dublu controlat cu placebo, în diabet insulino-dependent (de tip I) cu proteinurie, cu sau fără hipertensiune arterială (a fost permisă administrarea concomitentă de alte antihipertensive pentru controlul tensiunii arteriale), captoprilul a redus semnificativ (cu 51%) timpul pentru dublarea concentrației creatininei la momentul inițial, comparativ cu placebo; incidența insuficienței renale terminale (dializă, transplant) sau a decesului a fost, de asemenea, semnificativ mai puțin frecventă sub captopril decât în grupul placebo (51%). La pacienții cu diabet și microalbuminurie, tratamentul cu captopril a redus excreția de albumină în termen de doi ani.

Efectele tratamentului cu captopril pe păstrarea funcției renale sunt în plus față de orice beneficiu care poate a fost derivat din reducerea tensiunii arteriale.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criteriile finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

## **5.2. Proprietăți farmacocinetice**

Captopril este un medicament activ pe cale orală, care nu necesită biotransformare pentru activare. Absorbția minimă medie este de aproximativ 75%. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în decurs de 60-90 minute. Prezența alimentelor în tractul gastro-intestinal reduce absorbția cu aproximativ 30-40%. Aproximativ 25-30% din medicamentul circulant se leagă de proteinele plasmatice.

Timpul aparent de înjumătățire prin eliminare al captoprilului nemodificat este de aproximativ 2 ore. Mai mult de 95% din doza absorbită se elimină prin urină în 24 de ore, 40-50% este nemodificată, iar restul sunt metaboliți inactivi disulfură (captopril sulfură și captopril cisteină disulfură). Insuficiența renală ar putea duce la acumularea de medicament. Prin urmare, la pacienții cu insuficiență renală trebuie redusă doza și/sau intervalul de dozare prelungit (vezi pct. 4.2).

Studiile la animale indică faptul că captoprilul nu traversează bariera hematoencefalică într-o măsură semnificativă.

### *Alăptarea*

Într-un raport referitor la doisprezece femei cărora li s-a administrat oral 100 mg captopril de trei ori pe zi, valoarea medie a concentrației maxime în lapte a fost de 4,7 μg/l și s-a înregistrat la 3,8 ore după administrarea dozei. Pe baza acestor informații, doza zilnică maximă pe care un sugar alăptat o va primi este mai mică de 0,002% din doza maternă zilnică.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Studiile pe animale efectuate cu captopril în timpul organogenezei nu au demonstrat efecte teratogene, dar captopril a produs toxicitate fetală la mai multe specii, inclusiv mortalitatea fătului în timpul sarcinii tardive, retard de creștere și mortalitate postnatală la șobolan. Datele preclinice nu au evidențiat nici un alt risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitate cu doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Acid stearic  
Celuloză microcristalină PH 102  
Lactoză anhidră  
Amidon pregelatinizat

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Terapia S.A.  
Str. Fabricii nr. 124, Cluj-Napoca, România

## **8. NUMĂRUL DIN REGISTRUL PRODUSELOR MEDICAMENTOASE**

Captopril Terapia 25 mg  
10698/2018/01  
Captopril Terapia 50 mg  
10699/2018/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2018

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2019