

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CAPTOPRIL MCC 50 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține captopril 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat: 78 mg/ cpr.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

Comprimate rotunde lenticulare, de culoare albă, cu diametrul de 9 mm și o linie mediană pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Captoprilul este indicat în tratamentul următoarelor afecțiuni:

Hipertensiunea arterială.

Insuficiența cardiacă congestivă.

Infarctul miocardic:

- tratamentul de scurtă durată (4 săptămâni) la pacienții cu infarct miocardic acut stabili hemodinamic, în primele 24 ore post-infarct;

- prevenția pe termen lung a insuficienței cardiace simptomatice: la pacienții stabili din punct de vedere clinic cu disfuncție ventriculară stângă asimptomatică cu fracție de ejecție $\leq 40\%$.

Nefropatia diabetică cu macroproteinurie la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 (insulinodependent).

Vezi și pct.4.3, 4.4, 4.5 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Hipertensiunea arterială

Doza trebuie individualizată în funcție de starea clinică a pacientului (vezi pct. 4.4) și de răspunsul tensiunii arteriale la tratament.

Pacienți fără depleție hidrosodată prealabilă sau insuficiență renală: doza recomandată inițial este de 25-50 mg captopril pe zi, administrată în două prize, la intervale de 12 ore.

Dozajul poate fi ajustat în funcție de răspunsul terapeutic, la intervale de cel puțin 2 săptămâni, până la atingerea dozei zilnice de 100 mg captopril, administrată în 2 prize.

Hipertensiunea arterială severă: pot fi necesare, cel puțin la începutul tratamentului, doze mai mari (până la 150 mg captopril pe zi, administrate în 2 sau 3 prize), acestea putând fi scăzute ulterior.

Hipertensiunea arterială tratată cu diuretice

- va fi întreruptă administrarea diureticului cu 3 zile înainte de inițierea tratamentului cu captopril (cu controlul atent al valorilor tensionale în aceasta perioadă), cu reluarea ulterioară a administrării diureticului, dacă este necesar, sau

- se va administra o doză inițială de 12,5 mg captopril, urmând ca dozajul să fie ajustat în funcție de răspunsul terapeutic obținut și de tolerabilitate.

Hipertensiunea renovasculară

Se recomandă inițierea tratamentului cu o doză zilnică de 6,25 mg captopril, urmând ca aceasta să fie ajustată ulterior în funcție de răspunsul terapeutic.

Insuficiența cardiacă congestivă

Tratamentul va fi inițiat sub strictă supraveghere medicală.

Doza inițială recomandată este de 6,25 – 12,5 mg captopril administrată de 2-3 ori pe zi. Ulterior, dozele pot fi crescute progresiv, la intervale de cel puțin 2 săptămâni, până la atingerea dozei eficiente care se situează între 50 și 100 mg captopril pe zi repartizată în 2-3 prize.

Doza de întreținere se stabilește astfel încât tensiunea arterială sistolică în ortostatism să nu scadă sub 90 mm Hg.

Infarctul miocardic

Tratamentul trebuie inițiat în spital cât mai curând posibil după apariția semnelor și/sau simptomelor la pacienții stabili hemodinamici. Se administrează o doză test de 6,25 mg captopril, după 2 ore se administrează o doză de 12,5 mg captopril, iar după alte 12 ore, o doză de 25 mg captopril. Începând din ziua următoare, captoprilul se va administra în doză de 100 mg pe zi, divizat în 2 prize, timp de 4 săptămâni, în absența reacțiilor adverse hemodinamice.

La sfârșitul celor 4 săptămâni de tratament, statusul pacientului trebuie evaluat înainte de a lua decizia privind tratamentul post-infarct miocardic.

În cazul în care tratamentul nu a început în primele 24 ore, poate fi inițiat după 3 zile de la producerea infarctului miocardic, cu o doză unică de 6,25 mg captopril, urmând ca dozele să fie crescute progresiv în funcție de tolerabilitatea pacientului și răspunsul terapeutic până la o doză de 25 mg captopril administrată de 3 ori pe zi.

Doza recomandată pentru o cardioprotecție eficientă în tratamentul de lungă durată este de 75-150 mg captopril pe zi, administrată în 2 sau 3 prize.

În cazul apariției hipotensiunii simptomatice, eventual determinată de insuficiența cardiacă, dozajul diureticelor și/sau al altor vasodilatatoare asociate poate fi ajustat pentru a permite atingerea dozei de echilibru a captoprilului. Dacă este necesar, doza de captopril va fi ajustată în funcție de tolerabilitatea clinică a pacientului.

Nefropatia diabetică

Doza zilnică recomandată este de 50 – 100 mg captopril, administrată în 2 – 3 prize.

În caz de insuficiență renală cronică, dozajul va fi ajustat în funcție de gradul insuficienței renale.

Insuficiența renală

Dozele de captopril vor fi ajustate în funcție de clearance-ul creatininei, conform tabelului de mai jos.

Clearance-ul creatininei (ml/min/1,73 m ²)	Doza maximă zilnică (mg)	Doza inițială zilnică (mg)
> 41	în principiu 150	25 – 50
40 – 21	100	25
20 – 11	75	12,5
< 10	37,5	6,25

Captoprilul este dializabil.

Vârșnici

Doza trebuie stabilită în funcție de răspunsul tensiunii arteriale la tratament și trebuie menținută cât mai jos posibil pentru a menține un control adecvat.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea captoprilului nu au fost pe deplin stabilite la copii și adolescenți. Utilizarea captoprilului la copii și adolescenți trebuie inițiată sub supraveghere medicală strictă. Doza inițială de captopril este de 0,3 mg/kg corp. Pentru pacienții ce necesită precauții speciale (copii cu disfuncție renală, prematuri, nou-născuți și sugari, deoarece funcția lor renală este diferită de cea a celorlalți copii și de cea a adulților), doza inițială ar trebui să fie de 0,15 mg/kg corp. În general, captoprilul este administrat la copii de trei ori pe zi, dar dozele și intervalul dintre doze ar trebui adaptat individual, în concordanță cu răspunsul pacientului.

Vezi și pct.4.3, 4.4, 4.5 și 5.1.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele se administrează cu o oră înainte meselor principale, deoarece în prezența alimentelor absorbția este diminuată.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la captopril, la oricare alt inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitor ECA) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Edem angioneurotic ereditar, idiopatic sau antecedente de edem angioneurotic asociat administrării unui inhibitor al enzimei de conversie.

Al doilea și al treilea trimestru de sarcină.

Administrarea concomitentă a Captopril MCC cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiunea

Hipotensiunea arterială simptomatică apare rareori la pacienții hipertensivi, fără complicații.

Hipotensiunea arterială simptomatică este mai probabil să apară dacă pacientul are depleție volemică, de exemplu prin tratament diuretic, dietă hiposodată, dializă, diaree sau vărsături (vezi pct.4.5 și pct.4.8). Depleția volemică și/sau sodică trebuie corectată înainte de administrarea unui inhibitor al enzimei de conversie și ar trebui luată în considerare o doză mai mică.

La pacienții cu cardiopatii ischemice sau boli cerebrovasculare, o scădere marcată a tensiunii arteriale poate determina un infarct miocardic sau un accident vascular cerebral. În cazul în care apare hipotensiunea arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism și, dacă este necesar, se administrează perfuzii cu soluție salină izotonă. Un răspuns hipotensiv tranzitoriu nu reprezintă o contraindicație pentru administrarea dozelor următoare, care, în mod normal, se pot administra fără complicații, în momentul în care tensiunea arterială a crescut ca urmare a creșterii volemiei.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă, care au tensiune arterială normală sau mică, în timpul tratamentului cu Captopril MCC poate să apară o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistemice. Acest efect este anticipat și nu reprezintă, de obicei, un motiv pentru întreruperea tratamentului. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, pot fi necesare reducerea dozei și/sau întreruperea tratamentului cu diuretic și/sau Captopril MCC.

Stenoza aortică sau stenoza valvei mitrale/Cardiomiopatie hipertrofică

Similar tuturor vasodilatatoarelor, inhibitorii ECA trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu stenoză aortică și obstrucție a ejecției din ventriculul stâng și trebuie evitați în caz de șoc cardiogen și obstrucție hemodinamică semnificativă.

Insuficiența renală

În caz de insuficiență renală (clearance-ul creatininei ≤ 40 ml/min), doza inițială de captopril trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei pacientului (vezi pct.4.2) și ulterior, în funcție de răspunsul pacientului la tratament. La acești pacienți, monitorizarea regulată a potasemiei și creatininemiei face parte din practica medicală normală.

Hipertensiunea renovasculară

Atunci când pacienții cu stenoză arterială renală bilaterală sau cu stenoză arterială renală pe rinichi unic sunt tratați cu inhibitori ai ECA, există un risc crescut de hipotensiune arterială și insuficiență renală. Decompensarea funcției renale poate produce doar modificări moderate ale creatininei. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală, cu doze mici, stabilite treptat cu atenție și cu monitorizarea funcției renale.

Insuficiență hepatică

Foarte rar, administrarea de inhibitori ai ECA a fost asociată cu un sindrom care a debutat prin icter colestatic și a evoluat până la necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul acestui sindrom nu este cunoscut. La pacienții cărora li se administrează inhibitori ai ECA și dezvoltă icter sau la care valorile serice ale enzimelor hepatice cresc marcat, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt și se va institui supraveghere medicală adecvată.

Neutropenie/Agranulocitoză

La pacienți tratați cu inhibitori ai ECA au fost raportate neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie și anemie. Neutropenia este rară la pacienții cu funcție renală normală și fără alte complicații. Captoprilul trebuie administrat cu deosebită precauție la pacienții cu boli vasculare de colagen, la pacienții tratați cu imunosupresoare, alopurinol sau procainamidă sau la pacienții care prezintă o combinație a acestor factori de risc, mai ales în cazul unei insuficiențe renale pre-existente. Unii dintre acești pacienți au prezentat infecții grave, care, în câteva cazuri, nu au răspuns la terapia intensivă cu antibiotice.

Dacă captoprilul este administrat acestor pacienți, este recomandată monitorizarea regulată a numărului de leucocite înaintea începerii tratamentului, la fiecare 2 săptămâni în timpul primelor 3 luni de tratament și apoi periodic, iar pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn al unei infecții. Captoprilul și alte medicamente administrate concomitent trebuie întrerupte dacă neutropenia este detectată sau suspectată.

Hipersensibilitate, angioedem (edem Quincke)

Apariția unui edem al feței, buzelor, limbii, gotei și/sau laringelui, membrelor a fost raportată rar la pacienții aflați în tratament cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (inclusiv captopril). În asemenea cazuri, tratamentul trebuie întrerupt imediat iar pacientul trebuie supravegheat atent până la dispariția edemelor. Dacă edemul apare numai la nivelul feței și buzelor, evoluția este în general regresivă fără tratament.

Edemele de la nivelul limbii, laringelui și/sau gotei pot fi fatale datorită riscului de obstrucție a căilor aeriene. În acest caz se recomandă administrarea rapidă, subcutanat, a 0,3-0,5 ml soluție adrenalină 1/1000 precum și aplicarea altor măsuri terapeutice corespunzătoare.

Reacții anafilactice în timpul desensibilizării cu venin de Hymenoptera

Pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul desensibilizării cu venin de Hymenoptera au prezentat, rar, reacții anafilactice care pot pune viața în pericol. Aceste reacții pot fi evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitor ai ECA, înaintea procedurii de desensibilizare.

Reacții anafilactice în timpul aferezei LDL

Pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul aferezei lipoproteinelor de mică densitate (LDL) cu sulfat de dextran au prezentat, rar, reacții anafilactice care pot pune viața în pericol. Aceste reacții pot

fi evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitor al ECA înaintea fiecărei proceduri de afereză.

Pacienții hemodializați

La pacienții tratați prin hemodializă în cadrul căreia se utilizează membrane cu flux mare, tratați concomitent cu inhibitori ai ECA, au fost raportate reacții anafilactice. În cazul acestor pacienți trebuie luată în considerare efectuarea dializei cu un alt tip de membrane sau tratamentul cu alte clase de medicamente antihipertensive.

Pacienți cu diabet zaharat

În cazul pacienților cu diabet zaharat tratați cu antidiabetice orale sau cu insulină, trebuie monitorizată strict glicemia în timpul primei luni de tratament cu inhibitor al ECA (vezi pct.4.5).

Tuse

Inhibitorii enzimei de conversie pot produce tuse. În mod caracteristic tusea este neproductivă, persistentă și dispare la întreruperea tratamentului. Diagnosticul diferențial al tusei trebuie să aibă în vedere și posibilitatea producerii acesteia de către inhibitorii enzimei de conversie.

Chirurgie/ anestezie generală

La pacienții la care se efectuează intervenții chirurgicale majore sau care sunt anesteziați cu agenți care produc hipotensiune arterială, captoprilul poate bloca formarea angiotensinei II secundară eliberării compensatorii de renină. Dacă apare hipotensiunea arterială și se consideră că este o consecință a acestui mecanism, ea poate fi corectată prin expansiune volemică.

Hiperpotasemie

Creșterea potasemiei a fost raportată la unii pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, incluzând captopril. Pacienții cu risc de a dezvolta hiperpotasemie sunt cei cu insuficiență renală, diabet zaharat sau cei tratați concomitent cu diuretice care economisesc potasiu, suplimente de sare care conțin potasiu sau substituenți ai sărurilor pe bază de potasiu; sau pacienții tratați cu alte medicamente asociate cu creșterea potasemiei (de exemplu, heparina). Dacă tratamentul concomitent cu medicamentele menționate anterior este absolut necesar, se recomandă monitorizarea regulată a potasemiei.

Litiu

În general, nu este recomandată administrarea concomitentă a litiului cu captoprilul (vezi pct.4.5).

Lactoza

Deoarece 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.

Deosebiri etnice

Similar altor inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, la pacienții de rasă neagră, captoprilul este aparent mai puțin eficient în reducerea tensiunii arteriale decât la pacienții de rasă albă, posibil datorită prevalenței ridicate de valori mici ale reninei la populația hipertensivă neagră.

Vârstnici

La vârstnici, se recomandă evaluarea funcției renale a pacientului înainte de inițierea terapiei cu inhibitori ai enzimei de conversie iar dozajul va fi stabilit în conformitate cu aceasta. Inițial se recomandă administrarea medicamentului în doze mici, dozele urmând a fi crescute treptat în funcție de răspunsul terapeutic, pentru a evita scăderea bruscă a tensiunii arteriale.

Sarcina

Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) nu trebuie început în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu IEC 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 (vezi punctele 4.3. și 4.6.).

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui 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, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui (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, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Diureticele care economisesc potasiu sau suplimentele de potasiu

Inhibitorii ECA reduc pierderile de potasiu induse de diuretice. Diureticele care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactona, triamterenul sau amiloridul), suplimentele de potasiu sau substituenții de sare ce conțin potasiu pot duce la creșterea semnificativă a potasemiei. Dacă utilizarea lor concomitentă este indicată din cauza unei hipopotasemii diagnosticate, aceștia vor fi utilizați cu precauție și cu monitorizarea frecventă a potasemiei (vezi pct.4.4).

Diuretice (tiazide sau diuretice de ansă)

Dacă inițierea tratamentului cu captopril are loc înaintea tratamentului cu doze mari de diuretice, pot apărea depleție volemică și risc de hipotensiune (vezi pct. 4.4). Efectele hipotensive pot fi reduse prin întreruperea tratamentului cu diuretic, prin creșterea volemică sau a aportului de sare sau prin inițierea tratamentului cu o doză mică de captopril.

Alte medicamente antihipertensive

Administrarea concomitentă cu trinitratul de gliceril și alți nitrați sau alte vasodilatatoare, poate determina reducerea suplimentară a tensiunii arteriale.

Litiu

Creșterea reversibilă a concentrației plasmatice a litiului și a toxicității acestuia au fost raportate la administrarea concomitentă a litiului cu inhibitori ai ECA. Administrarea concomitentă a diureticelor tiazidice cu litiu poate crește toxicitatea litiului și poate accentua toxicitatea deja crescută a litiului indusă de către inhibitorii ECA. Administrarea captoprilului cu litiul nu este recomandată, dar dacă este absolut necesară, concentrațiile plasmatice ale litiului trebuie atent monitorizate (vezi pct.4.4).

Antidepresive triciclice/Antipsihotice/Anestezice/Narcotice

Administrarea concomitentă a anumitor anestezice, antidepresive triciclice și antipsihotice cu inhibitori ai ECA poate determina reducerea suplimentară a tensiunii arteriale (vezi pct.4.4).

Medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS)

Administrarea cronică a AINS poate reduce efectul antihipertensiv al inhibitorului ECA.

AINS și inhibitorii ECA exercită un efect aditiv de creștere a potasemiei și pot determina deteriorarea funcției renale. Aceste efecte sunt, în general, reversibile. Rar, poate să apară insuficiența renală acută, mai ales în cazul pacienților cu funcție renală compromisă, cum sunt vârstnicii sau pacienții deshidratați.

Alopurinol, procainamidă, citostatice, imunosupresoare

Administrarea concomitentă cu inhibitori ECA poate duce la un risc crescut de leucopenie.

Simptomimetice

Simptomimeticele pot reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

Antidiabetice

Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă a inhibitorilor de ECA cu medicamente antidiabetice (insulină sau medicamente hipoglicemizante cu administrare orală) poate determina creșterea efectului de scădere a glicemiei, cu risc de hipoglicemie. Acest fenomen are o probabilitate mai mare de apariție în primele săptămâni de administrare concomitentă și la pacienții cu insuficiență renală.

Alcool etilic

Alcoolul etilic accentuează efectele hipotensive ale inhibitorilor ECA.

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților 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

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

În ciuda faptului că dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, 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 cu 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, hiperpotasemie) (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 ale căror mame au utilizat IECA trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi de asemenea punctul 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 Captopril MCC 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 suficientă experiență clinică. În cazul sugarilor mai mari, utilizarea Captopril MCC 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

Captoprilul nu influențează direct capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Este necesară prudență mai ales la începutul tratamentului, din cauza riscurilor legate de eventuala scădere excesivă a tensiunii arteriale.

4.8 Reacții adverse

Ca toate medicamentele, Captopril MCC poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Ierarhizarea incidenței (prezentată în tabelul de mai jos) este utilizată pentru evaluarea frecvenței reacțiilor adverse: foarte frecvente ($\geq 1 / 10$), frecvente ($\geq 1 / 100$ până la $< 1 / 10$), mai puțin frecvente ($\geq 1 / 1000$ până la < 100), rare ($\geq 1 / 10000$ până la $< 1 / 1000$), foarte rare ($< 1 / 10000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: neutropenie/ agranulocitoză (vezi pct.4.4.), pancitopenie mai ales la pacienții cu disfuncție renală (vezi pct.4.4.), anemie (incluzând anemie aplastică și anemie hemolitică), trombocitopenie, eozinofilie, depresie medulară, limfadenopatie.

Tulburări metabolice și de nutriție

Rare : anorexie.

Foarte rare: hiperglicemie, hiperkalemie (vezi pct.4.4.).

Tulburări psihice

Frecvente: tulburări ale somnului

Foarte rare: confuzie mentală, depresie.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeală, modificări ale gustului

Rare: somnolență, cefalee, parestezie

Foarte rare: evenimente cerebrovasculare, incluzând accident cerebrovascular și sincopă.

Tulburări oculare

Foarte rare: tulburări de vedere (vedere încețoșată).

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: tahicardie sau tahiaritmie, angină pectorală, palpitații.

Foarte rare: stop cardiac, șoc cardiogen.

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: hipotensiune (vezi pct. 4.4.), sindrom Raynaud, eritem tranzitoriu al feței și gâtului, paloare.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: dispnee, tuse uscată, iritativă

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

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață, diaree, constipație, vărsături, iritație gastrică, dureri abdominale, xerostomie

Rare: stomatită/ulcerații aftoase,

Foarte rare: glosită, ulcer peptic, pancreatite.

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare: insuficiență hepatică și colestază (inclusiv icter), hepatită, inclusiv necroză hepatică, creșterea enzimelor hepatice și a bilirubinei

Afecțiuni cutanate și ale țesuturilor subcutanate

Frecvente: prurit, erupție cutanată tranzitorie, alopecie

Mai puțin frecvente: hipersensibilitate/angioedem: (au fost raportate angioedem al feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui, vezi pct.4.4)

Foarte rare: urticarie, eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, dermatită exfoliativă, necroliză epidermică toxică, pemfigus, eritrodermie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte rare: mialgie, artralgie.

Tulburări renale și urinare

Rare: insuficiență renală ,oligurie, poliurie, polakiurie

Foarte rare: sindrom nefrotic.

Tulburări ale aparatului genital și sâmului

Foarte rare: impotență, ginecomastie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: stare generală de rău, dureri toracice, fatigabilitate

Investigații diagnostice

Foarte rare: proteinurie, eozinofilie, creșterea concentrației potasiului seric, scăderea concentrației sodiului seric, creșteri ale ureei, creatinemiei și bilirubinemiei, scăderi ale valorii hemoglobinei și ale hematocritului, leucocitelor, trombocitelor.

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 la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomatologie

Hipotensiune, șoc, stupor, bradicardie, tulburări electrolitice, insuficiență renală.

Tratament

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj constă în perfuzie intravenoasă cu soluție salină izotonă. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în poziție de șoc. Dacă este disponibil, poate fi luat în considerare și tratamentul constând în perfuzie cu angiotensină II și/sau catecolamine administrate intravenos. Dacă administrarea este recentă, se vor lua măsuri de eliminare a captoprilului (de exemplu vărsături, lavaj gastric, administrarea de absorbante și sulfat de sodiu). Captoprilul poate fi îndepărtat din circulație prin hemodializă (vezi pct. 4.4). În caz de bradicardie rezistentă la tratament se recomandă implantarea de stimulator cardiac. Semnele vitale, electroliții plasmatici și concentrațiile plasmatiche de creatinină trebuie monitorizate permanent.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmcoterapeutică : agenți activi pe sistemul renină-angiotensină, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, cod ATC: C09AA01

Captoprilul este un inhibitor al enzimei de conversie care împiedică transformarea angiotensinei I în angiotensină II, substanță vasoconstrictoare și stimulantă a secreției de aldosteron.

Captoprilul determină diminuarea secreției de aldosteron, creșterea concentrației plasmatică a reninei, scăderea rezistenței vasculare periferice, în general fără să determine retenție hidrosalină sau tahicardie reflexă.

Captoprilul este activ în toate stadiile hipertensiunii arteriale, de la ușoară la severă și determină scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice atât în clinostatism cât și în ortostatism.

Rezistența periferică totală scade, fără modificarea semnificativă a frecvenței și debitului cardiac, a presiunii pulmonare capilare și a reflexelor vegetative circulatorii.

Fluxul sanguin renal crește, dar filtrarea glomerulară este nemodificată.

La bolnavii cu insuficiență cardiacă, scăderea rezistenței periferice ca urmare a arteriolo-dilatației poate determina creșterea debitului cardiac, iar vasodilatația prin scăderea întoarcerii venoase poate ameliora dispneea.

Inhibitorii enzimei de conversie previn hipertrofia ventriculului stâng la hipertensivi, întârziind dezvoltarea insuficienței cardiace.

La nivel renal produce dilatarea arteriolelor glomerulare, îndeosebi a arteriolei post-glomerulare.

Administrați în perioada post-infarct miocardic acut, inhibitorii enzimei de conversie pot împiedica remodelarea ventriculului stâng, pot scădea frecvența apariției altor infarcte și a episoadelor de angină instabilă, pot micșora riscul aritmiilor ventriculare și scad mortalitatea.

La bolnavii diabetici, inhibitorii enzimei de conversie pot întârzia apariția sau evoluția nefropatiei diabetice.

De asemenea, captoprilul poate reduce proteinuria.

Studii de hemodinamică efectuate cu captopril au arătat că acesta a produs o scădere semnificativă a rezistenței vasculare periferice. În general, nu au fost schimbări relevante clinic în fluxul sanguin renal sau rata filtrării glomerulare. La majoritatea pacienților, efectul antihipertensiv a început la aproximativ 15 până la 30 minute după administrarea orală a captoprilului; efectul maxim a fost atins după 60 până la 90 minute. Un efect maxim asupra tensiunii arteriale, datorat captoprilului, a fost, în general, vizibil după 3 până la 4 săptămâni. Întreruperea temporară a tratamentului cu captopril nu cauzează o creștere rapidă, excesivă a tensiunii arteriale (fenomen de rebound).

Studii de hemodinamică efectuate cu captopril la pacienții cu insuficiență cardiacă au arătat că acesta a produs o scădere a tensiunii arteriale însoțită de reducerea rezistenței vasculare periferice și o creștere a capacității venoase.

Într-un studiu placebo-controlat la pacienți cu disfuncție ventriculară stângă (LVEF \leq 40%) după infarct miocardic, s-a arătat că administrarea captoprilului 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 întârziere în apariția insuficienței cardiace simptomatice și ca reducere a necesității de spitalizare datorată insuficienței cardiace, în comparație cu placebo. S-a constatat o reducere a riscului de infarct miocardic, a procedurilor de revascularizare cardiacă și/sau a necesității suplimentării medicației cu diuretice și/sau digitale sau a creșterii dozei, comparativ cu placebo.

Un alt studiu placebo - controlat la pacienți cu infarct miocardic a arătat că administrarea captoprilului, în intervalul a 24 ore după eveniment, pe o durată de o lună, a redus semnificativ mortalitatea după 5 săptămâni comparativ cu placebo. Acest efect a fost încă detectat chiar și după un an. Nu s-a constatat niciun indiciu al vreunui efect negativ legat de mortalitatea timpurie în prima zi de tratament. Efectele cardioprotectoare ale captoprilului au fost observate indiferent de vârsta sau sexul pacienților, localizarea infarctului și tratamentele concomitente cu eficacitate demonstrată în timpul perioadei postinfarct (trombolitice, betablocante și acid acetilsalicilic).

Nefropatie diabetică de tip I

Intr-un studiu multicentric, dublu orb, placebo controlat, la pacienți cu diabet insulino-dependent cu proteinurie, cu sau fără hipertensiune (administrarea simultană a altor hipertensive pentru controlul tensiunii arteriale a fost permisă), captoprilul a redus semnificativ (cu 51%) timpul de dublare a creatininei serice, comparativ cu placebo; necesitatea dializei, a transplantului renal sau a moartei au

fost semnificativ mai reduse în cazul captoprilului (51%) comparativ cu placebo. La pacienții cu diabet și microalbuminurie, tratamentul cu captopril a redus rata excreției de albumină în doi ani. Efectele tratamentului cu captopril în menținerea funcției renale sunt asociate celorlalte beneficii ce rezultă din scăderea 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 criterii 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

Captoprilul este un medicament destinat administrării orale, care nu necesită activare prin biotransformare.

El se absoarbe la nivelul tractului digestiv în proporție de aproximativ 75 %. Absorbția este diminuată în prezența alimentelor la aproximativ 30-40%. Ca urmare, trebuie administrat cu cel puțin 30 minute înainte de masă. Concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de 60-90 minute.

Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 25-30%.

Timpul de înjumătățire plasmatică este de 2-3 ore.

Captoprilul se elimină pe cale renală în proporție de 95% din care 40-50% nemodificat.

Eliminarea captoprilului este întârziată la pacienții cu insuficiență renală, existând risc de acumulare. (vezi pct. 4.2.).

Captoprilul traversează bariera placentară și se excretă în laptele matern.

Alăptarea :

Într-un raport referitor la doisprezece femei cărora li s-au 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-au 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

Studii efectuate la animale nu au arătat niciun efect teratogenic pentru captopril, dar au indicat toxicitate fetală produsă de acesta la câteva specii de animale, incluzând mortalitate fetală spre sfârșitul sarcinii, întârzierea creșterii și mortalitate postnatală la șobolani. Datele preclinice nu au evidențiat alte pericole pentru oameni pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitate după doze repetate, genotoxicitate și carcinogenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină 101
Celuloză microcristalină 103
Amidon de porumb
Acid stearic 50

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 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

MAGISTRA C&C S.R.L.
Bd. Aurel Vlaicu nr. 82A, 900055, Constanța, România
Tel./Fax: 0241/634742
e-mail: office@magistracc.com

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12322/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie, 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.