

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CAPTOPRIL LPH 25 mg comprimate

CAPTOPRIL LPH 50 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

*Captopril LPH 25 mg*

Fiecare comprimat conține captopril 25 mg.

*Captopril LPH 50 mg*

Fiecare comprimat conține captopril 50 mg.

*25 mg*

Excipienți: lactoză monohidrat 63,2 mg pentru un comprimat.

*50 mg*

Excipienți: lactoză monohidrat 38,2 mg pentru un comprimat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

*Captopril LPH 25 mg*

Comprimate de culoare albă sau aproape albă, plate, gravate pe o față cu două linii mediane perpendiculare și inscripțiile „C” și „25”, cu diametrul de 9 mm.

*Captopril LPH 50 mg*

Comprimate de culoare albă sau aproape albă, plate, gravate pe o față cu o linie mediană și inscripțiile „C” și „50”, cu diametrul de 9 mm.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a putea fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Captopril LPH este indicat pentru tratamentul următoarelor afecțiuni (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1):

Hipertensiune arterială esențială

Insuficiență cardiacă cronică

Infarct de miocard:

- Tratamentul de scurtă durată (4 săptămâni) la pacienții cu infarct miocardic acut stabili hemodinamic, din 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.

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

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

### Doze

Dozele trebuie individualizate (vezi pct. 4.4) în funcție de particularitățile pacientului și de tensiunea arterială. Doza maximă zilnică recomandată este de 150 mg.

Acest medicament se poate administra înainte, în timpul sau după mese.

#### *Hipertensiunea arterială*

Doza recomandată inițial este de 25-50 mg captopril pe zi, administrată în două prize. Dozajul poate fi ajustat în funcție de răspunsul terapeutic, la intervale de cel puțin 2 săptămâni, până la atingerea dozei zilnice de 100 - 150 mg captopril, administrată în 2 prize. Captopril poate fi utilizat ca monoterapie sau în asociere cu alți agenți antihipertensivi, în special diuretice tiazidice (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). Când se asociază cu acestea, este recomandat a se administra captopril o dată pe zi.

La pacienții cu un sistem renină-angiotensină-aldosteron puternic activat (hipovolemie, hipertensiune arterială renovasculară, decompensare cardiacă) se recomandă începerea tratamentului cu o singură doză de 6,25 mg sau 12,5 mg captopril pe zi, sub supraveghere medicală. Ulterior dozele se vor administra de două ori pe zi. Doza poate fi crescută treptat la 50 mg zilnic, în 1-2 doze, iar dacă este necesar, până la 100 mg zilnic, în 1-2 doze.

#### *Insuficiența cardiacă*

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, în funcție de răspunsul pacientului, starea clinică și tolerabilitate, dozele pot fi crescute progresiv la intervale de cel puțin 2 săptămâni, până la atingerea dozei eficiente care se situează între 75 și 150 mg captopril pe zi repartizată în mai multe prize.

#### *Infarct miocardic*

*Tratamentul de scurtă durată:* tratamentul cu captopril trebuie inițiat în spital cât mai curând posibil după apariția semnelor și/sau simptomelor la pacienții stabili hemodinamic. 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.

*Tratament cronic:* în cazul în care tratamentul nu a început în primele 24 ore, poate fi inițiat între a 3a și a 16a zi de la producerea infarctului miocardic acut, dacă sunt îndeplinite condițiile de tratament (stabilitate hemodinamică și controlul ischemiei reziduale). Tratamentul se inițiază în spital, sub supraveghere strictă (mai ales a TA) până la atingerea dozei de 75 mg. Doza inițială trebuie să fie mică (vezi pct.4.4), mai ales în caz de tensiune arterială normală sau mică la începutul tratamentului. Doza inițială este de 6,25 mg urmată de 12,5 mg de trei ori pe zi timp de 2 zile, și apoi 25 mg de 3 ori pe zi în absența reacțiilor adverse hemodinamice. 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 redus 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. Captopril se poate asocia cu alte medicamente pentru tratamentul infarctului miocardic, cum sunt agenți trombolitici, beta-blocante sau acid acetilsalicilic.

### *Nefropatia diabetică (tip I)*

Doza zilnică recomandată este de 75 - 100 mg captopril, administrată în mai multe prize. Dacă este necesară o scădere suplimentară a tensiunii arteriale, se pot asocia și alte medicamente antihipertensive ( vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

### *Insuficiența renală*

Deoarece captoprilul se elimină în special prin rinichi, doza trebuie redusă sau intervalul dintre doze trebuie crescut. Dacă este necesară asocierea cu diuretice, se preferă diureticele de ansă (de ex. furosemid) celor tiazidice, la pacienții cu insuficiență renală severă.

La pacienți cu afectare renală, pentru a evita acumularea captoprilului se recomandă următoarele doze zilnice:

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

### *Vârstnici*

Doza inițială trebuie să fie mică (6,25 mg de două ori pe zi) la pacienții vârstnici cu afectare renală sau alte disfuncții de organ. Doza se adaptează în funcție de valorile tensiunii arteriale, utilizând doza eficientă cea mai mică posibil.

### *Copii și adolescenți*

Eficacitatea și siguranța utilizării la copii și adolescenți nu au fost pe deplin stabilite. Utilizarea captoprilului la copii și adolescenți trebuie inițiată sub strictă supraveghere medicală. Doza inițială este de 0,3 mg/kg corp. La pacienții care necesită prudență mai mare (copii cu afectare renală, prematuri, nou-născuți și sugari) doza inițială este de 0,15 mg captopril/kg corp. De obicei, la copii captoprilul se administrează de 3 ori pe zi, dar doza și intervalul dintre doze se ajustează individual în funcție de răspunsul clinic.

## **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă, la alte IECA, sau la oricare dintre excipienții menționați la pct. 6.1.
- Angioedem în antecedente asociat administrării unui inhibitor a enzimei de conversie
- Edem angioneurotic idiopatic/ereditar
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct.4.4 și 4.6)
- Alăptare (vezi pct. 4.6)

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

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

### Hipotensiune

La pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată s-a observat rar hipotensiune arterială. Hipotensiunea arterială simptomatică este mai probabil să apară la pacienții hipertensivi cu hipovolemie și / sau hiponatremie în urma terapiei diuretice intensive, restricție de sare din dietă, diaree, vărsături sau hemodializă. Hipovolemia și / sau hiponatremia 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 se recomandă o doză inițială mai mică, atunci când se începe tratamentul cu un inhibitor ECA. Amplitudinea scăderii este cea mai mare la începutul tratamentului; acest efect se stabilizează în decurs de o săptămână sau două și, în general, revine la nivelurile anterioare tratamentului, fără o scădere a eficacității terapeutice, în decurs de două luni. Este necesară prudență atunci când doza de captopril sau diuretic este crescută la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Ca 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 accident vascular cerebral. În cazul în care se dezvoltă hipotensiune arterială, pacientul trebuie plasat în poziția culcat pe spate. Poate fi necesară refacerea volumului cu soluție salină obișnuită administrată intravenos.

#### Hipertensiune arterială renovasculară

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

#### Insuficiență renală

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

#### 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.

#### Edem angioneurotic

Angioedem al extremităților, feței, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei sau laringelui poate să apară la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv captopril. Aceasta se poate întâmpla în orice moment al tratamentului. Cu toate acestea, în cazuri rare, poate să apară angioedem sever 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 dispariția completă a simptomelor înainte de externarea pacientului. În cazul în care edemul s-a localizat la nivelul feței și buzelor, manifestările au dispărut fără tratament, deși antihistaminicele au fost utile în ameliorarea simptomelor. Angioedemul ce implică limba, glota sau laringele poate fi fatal. În cazul în care există o implicare a limbii, glotei sau laringelui, susceptibile de a provoca obstrucția căilor respiratorii, un tratament adecvat, care poate include soluție de adrenalină subcutanată 1: 1000 (0,3 ml la 0,5 ml) și / sau măsuri care să asigure permeabilitatea căilor respiratorii, trebuie implementate cu promptitudine. Pacientul trebuie spitalizat și urmărit timp de cel puțin 12 până la 24 ore și nu trebuie să fie externat decât după dispariția completă a simptomelor.

Inhibitorii ECA determină o frecvență mai mare de producere a edemului angioneurotic la pacienții de rasă neagră decât la pacienții din celelalte rase.

Pacienții cu antecedente de angioedem fără legătură cu tratamentul cu inhibitor al ECA pot prezenta

un risc crescut de angioedem în timpul tratamentului cu un inhibitor al ECA (vezi pct 4.3).

Angioedemul intestinal a fost raportat rar 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 angioedem facial anterior și nivelurile esterazei C-1 erau normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin proceduri, inclusiv scanare CT abdominal, sau cu ultrasunete sau la intervenții chirurgicale, iar simptomele au dispărut după întreruperea tratamentului cu inhibitori ACE. Angioedemul intestinal trebuie să fie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților tratați cu inhibitori ai ECA și care prezintă dureri abdominale (vezi pct 4.8).

#### Tuse

Inhibitorii ECA pot determina tuse. În mod caracteristic tusea este neproductivă, persistentă și dispare la întreruperea tratamentului.

#### Insuficiență hepatică

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

#### Hiperkaliemie

Creșterea kaliemiei a fost raportată la unii pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, incluzând captopril. Pacienții cu risc de a dezvolta hiperkaliemie sunt cei cu insuficiență renală, diabet zaharat sau cei tratați concomitent cu diuretice care economisesc potasiu, suplimente care conțin potasiu sau înlocuitori de sare pe bază de potasiu; ori pacienți tratați cu alte medicamente asociate cu creșterea kaliemiei (de exemplu: heparină, cotrimoxazol, cunoscut și ca trimetoprim/sulfametoxazol). Dacă tratamentul concomitent cu medicamentele menționate anterior este absolut necesar, se recomandă monitorizarea regulată a kaliemiei.

#### Hipersensibilitate/angioedem

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus): Pacienții tratați concomitent cu inhibitori ai mTOR (mammalian target of rapamycin (factorul țintă al rapamicinei la mamifere)) (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) pot prezenta un risc crescut de angioedem (de exemplu, edem al căilor respiratorii sau al limbii, cu sau fără afectare respiratorie) (vezi pct. 4.5).

#### Asociere cu litiu

Nu se recomandă asocierea captoprilului cu săruri de litiu deoarece toxicitatea litiului poate fi potențată (vezi pct. 4.5).

#### Stenoză aortică sau mitrală/cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Inhibitorii ECA trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu obstrucție ventriculară sau stenoză a valvei mitrale și obstrucție a ejecției din ventriculul stâng și trebuie evitați în caz de șoc cardiogen sau în caz de obstrucție semnificativă hemodinamic la nivelul cordului.

#### Neutropenie/Agranulocitoză

La pacienți tratați cu inhibitori ECA, inclusiv captopril, 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 din acești pacienți au prezentat infecții grave, care, în câteva cazuri, nu au răspuns la terapia intensivă cu antibiotice.

În cazul în care captopril este utilizat la acești pacienți, se recomandă ca numărul de leucocite și hemograma să fie efectuate înainte de tratament, apoi 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 dureri în gât, febră) și, dacă acestea apar, trebuie efectuată formula leucocitară. Captoprilul și alte medicamente administrate concomitent (vezi pct 4.5) ar trebui să fie 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 tratamentului cu captopril.

#### Proteinurie

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

O valoare mai mare de 1 g pe zi a proteinelor totale urinare a fost observată la aproximativ 0,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat captopril. Majoritatea pacienților au prezentat anterior dovezi de boală renală 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 pacienți proteinurici. În cele mai multe cazuri, proteinuria s-a diminuat sau a dispărut în șase luni, indiferent dacă s-a întrerupt tratamentul cu captopril sau nu. Parametrii funcției renale, cum ar fi BUN și creatinina, au fost rareori modificați la pacienții cu proteinurie.

Pacienții cu insuficiență renală în antecedente ar trebui testați pentru prezența proteinelor în urină (dipstick pentru prima urină de dimineață), înainte de tratament, și, ulterior, periodic.

#### Reacții anafilactice în timpul desensibilizării

Pacienții cărora li s-au administrat inhibitori ai ECA în timpul tratamentului de desensibilizare (de exemplu, cu venin de himenoptere) au prezentat rar reacții anafilactoide cu potențial letal. La acești pacienți aceste reacții au putut fi evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ai ECA, dar au reapărut la readministrarea accidentală a acestor medicamente. De aceea, este necesară prudență la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA care au suferit astfel de proceduri de desensibilizare.

#### Reacții anafilactoide în timpul dializei cu flux mare/aferezei lipoproteice cu densitate mică (LDL)

Reacții anafilactice au fost raportate la pacienții hemodializați cu membrane de dializă de mare flux, sau cu afereză lipoproteică cu densitate mică prin absorbție pe sulfat de dextran. La acești pacienți, trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de dializă, de membrană sau utilizarea unei clase diferite de medicamente.

#### Intervenții chirurgicale/anestezie

Hipotensiune arterială poate să apară la pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu medicamente care determină hipotensiune arterială. Dacă apare hipotensiunea arterială, se recomandă corectarea acesteia prin expansiune volemică.

#### 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.

#### Funcția renală la pacienții cu insuficiență cardiacă

Aproximativ 20% dintre pacienți dezvoltă creșteri stabile ale BUN și creatininei serice > 20% peste valorile normale sau inițiale după tratamentul pe termen lung cu captopril. Mai puțin de 5% dintre pacienți, în general cei cu afecțiuni renale severe preexistente, au necesitat întreruperea tratamentului datorită creșterii progresive a creatininei.

#### Risc de hipokaliemie

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

#### Lactoză

Deoarece conține lactoză monohidrat, 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.

#### Diferențe etnice

Ca și alți inhibitori ai enzimei de conversie, captopril este aparent mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de culoare, comparativ cu cei din alte rase, probabil datorită prevalenței mai mari a valorilor scăzute ale reninei în rândul populației hipertensive de rasă neagră.

#### Sarcina

Tratamentul cu captopril nu trebuie început în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului 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 captopril trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

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

#### Diuretice care economisesc potasiu sau suplimente de potasiu

Inhibitori ai ECA atenuează pierderea de potasiu indusă de diuretice. Diureticele care economisesc potasiu (de exemplu spironolactona, triamteren sau amilorid), suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu pot duce la creșteri semnificative ale concentrației plasmatice a potasiului. În cazul în care este indicată administrarea concomitentă, datorită hipokaliemiei demonstrate acestea trebuie folosite cu prudență și cu monitorizarea frecventă a concentrației plasmatice a potasiului (vezi pct 4.4).

#### Inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacienții tratați concomitent cu inhibitori ai mTOR pot prezenta un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

#### Cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Pacienții tratați concomitent cu cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pot prezenta un risc crescut de hiperkaliemie (vezi pct. 4.4).

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

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

#### Alte antihipertensive

Captopril a fost administrat în condiții de siguranță concomitent cu alte medicamente utilizate în mod obișnuit ca anti-hipertensive (de exemplu, beta-blocante și blocante ale canalelor de calciu cu durată lungă de acțiune). Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensive ale captoprilului. Tratamentul cu nitroglicerină și alți nitrați sau alte vasodilatatoare necesită precauție.

#### Agenți alfa-blocanți

Utilizarea concomitentă de agenți alfa-blocanți poate crește efectele antihipertensive ale captopril și crește riscul de hipotensiune arterială ortostatică.

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).

#### Medicamente pentru infarct miocardic acut

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

#### Litiu

Creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatiche și toxicității litiului au fost raportate în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai ECA. Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice poate crește riscul de toxicitate a litiului și poate sporii riscul deja crescut de toxicitate a litiului cu inhibitori ai ECA. Utilizarea de captopril cu litiu nu este recomandată, dar în cazul în care asocierea se dovedește necesară, trebuie efectuată monitorizarea atentă a litemiei (vezi pct 4.4).

#### Antidepresive triciclice / antipsihotice

Inhibitorii ECA pot crește efectul hipotensiv al anumitor antidepresive triciclice și antipsihotice (vezi 4.4). Poate să apară hipotensiune arterială ortostatică.

#### Alopurinol, procainamidă, citostatice sau agenți imunosupresori

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA poate duce la un risc crescut de leucopenie mai ales atunci când acestea din urmă sunt folosite la doze mai mari decât recomandat în prezent.

#### Medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene

S-a observat că medicamentele anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS) și inhibitorii ECA au exercitat un efect aditiv asupra creșterii potasiului plasmatic întrucât funcția renală poate scădea. Aceste efecte sunt, în principiu, reversibile. Rar, pot să apară insuficiență renală acută, în special la pacienții cu funcție renală compromisă, cum ar fi persoanele în vârstă sau deshidratate. Administrarea cronică de AINS poate reduce efectul antihipertensiv al unui inhibitor ECA.

#### Simpatomimetice

Pot reduce efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA; pacienții trebuie monitorizați cu atenție.

#### Antidiabetice

Studiile farmacologice au aratat ca inhibitorii ECA, incluzând captopril, pot potența efectele de reducere a glicemiei ale insulinei și ale antidiabeticelor orale, cum este sulfonilureea, la diabetici. Dacă această interacțiune foarte rară apare, poate fi necesară reducerea dozei de antidiabetic în timpul tratamentului concomitent cu inhibitori ai ECA.

#### Investigații

Captopril poate provoca un test fals-positiv pentru acetonă în urină.

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

#### *Sarcina:*

Nu s-au efectuat la om studii controlate cu inhibitori ACE, dar numărul limitat de cazuri de expunere în primul trimestru nu a demonstrat malformații.

Utilizarea inhibitorilor ECA nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea captoprilului în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 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 enalapril 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 captopril 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 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 Captopril LPH 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 LPH de către mamele care alăptează poate fi luată în considerare dacă acest tratament este necesar pentru mamă și 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 alte medicamente antihipertensive, Captopril LPH poate reduce capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, în special la începutul tratamentului, la modificarea dozelor sau la asociere cu alcool, dar aceasta depinde de susceptibilitatea individuală.

#### **4.8 Reacții adverse**

În timpul tratamentului cu captopril și alți inhibitori ai ECA au fost observate și raportate următoarele reacții adverse cu următoarele frecvențe: frecvente (>1/100 și <1/10), mai puțin frecvente (>1/1000 și <1/100), rare (>1/10000 și <1/1000), foarte rare (<1/10000).

##### Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: neutropenie/agranulocitoză (vezi pct. 4.4), pancitopenie în special la pacienții cu disfuncții renale(vezi pct. 4.4), anemie (incluzând anemia aplastică și anemia hemolitică), trombocitopenie, limfadenopatie, eozinofilie, afecțiuni autoimune și/sau rezultate pozitive la testul pentru depistarea anticorpilor antinucleari (ANA).

##### Tulburări metabolice și de nutriție

Rare: anorexie;

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

##### Tulburări psihice

Frecvente: tulburări ale somnului;

Foarte rare: confuzie mentală, depresie.

##### Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: modificări ale gustului, amețeli;

Rare: somnolență, cefalee și parestezie.

Foarte rare: evenimente cerebrovasculare, incluzând accident vascular cerebral și sincopă

##### Tulburări oculare

Foarte rare: 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 arterială (vezi pct. 4.4), sindrom Raynaud, eritem tranzitor al feței și gâtului, paloare.

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

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

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

#### Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață, vărsături, epigastralgi, dureri abdominale, constipație, diaree, xerostomie.

Rare: stomatite/afte, angioedem intestinal(vezi pct.4.4);

Foarte rare: glosite, ulcer peptic, pancreatită

#### Tulburări hepatobiliare

Foarte rare: afectarea funcției hepatice și colestază (incluzând icter), hepatite inclusiv necroza hepatică, creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor și bilirubinei.

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: prurit cu/fără erupții cutanate tranzitorii, erupții cutanate tranzitorii, alopecie;

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

Foarte rare: urticarie, sindrom Stevens Johnson, eritem polimorf, fotosensibilizare, reacții de tip pemfigoid, eritrodermie, dermatită exfoliativă.

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

Foarte rare: mialgie, artralgie.

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: tulburări renale, incluzând insuficiență renală, poliurie, oligurie, polakiurie.

Foarte rare: sindrom nefrotic.

#### Tulburări ale aparatului genital și ale sânului

Foarte rare: impotență, ginecomastie

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: dureri în piept, oboseală, stare de rău general;

Foarte rare: febră.

#### Investigații

Foarte rare: proteinurie, eozinofilie, creșterea kaliemiei, scăderea natremiei, creșterea valorilor BUN, a creatininei serice și a bilirubinei, valori reduse ale hemoglobinei, hematocritului, leucocitelor, 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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Supradozarea se manifestă prin scădere severă a valorilor tensiunii arteriale, tulburări ale stării de conștiență, stare de șoc, bradicardie, dezechilibru electrolitic și insuficiență renală.

Tratament : În maxim 30 de minute de la înghițire, se încearcă împiedicarea absorbției medicamentului din tubul digestiv (de ex. lavaj gastric, administrare de cărbune activ sau sulfat de sodiu). În caz de hipotensiune, pacientul se șează pe spate cu genunchii ridicați și capul într-o parte (pentru a menține libere căile respiratorii), iar la nevoie se va administra în perfuzie ser fiziologic sau înlocuitori de plasmă. Se poate lua în considerare administrarea de angiotensină II sau instalarea unui stimulator cardiac (pacemaker).

Bradycardia și reacțiile vagale se combat cu atropină.

Captoprilul poate fi eliminat prin hemodializă (vezi pct.4.4).

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

Efectele benefice ale inhibitorilor ECA se bazează în principal pe suprimarea sistemului 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 angiotensină II. Angiotensina II este un vasoconstrictor puternic responsabil pentru vasoconstricția arterială și creșterea tensiunii arteriale, precum și pentru stimularea glandei suprarenale să secrete aldosteron. Inhibarea ECA duce la scăderea valorilor plasmatică ale angiotensinei II, cu reducerea activității vasopresoare și a secreției de aldosteron. Deși această scădere din urmă este mică, pot să apară creșteri mici ale concentrațiilor potasiului și sodiului seric, împreună cu depleție de lichide. Încetarea feedback-ului negativ al angiotensinei II asupra secreției de renină duce la o creștere a activității reninei plasmatică.

O altă funcție a enzimei de conversie este de a degrada puternic bradikinina, o kinin-peptidă vaso-activă, în metaboliți inactivi. Prin urmare, inhibarea ECA determină o activitate crescută a sistemului kinin-kalikreină local și circulant care contribuie la vasodilatație periferică prin activarea sistemului prostaglandinelor; este posibil ca acest mecanism să fie implicat în efectul hipotensiv al inhibitorilor ECA și este responsabil pentru anumite reacții adverse.

Reducerea tensiunii arteriale este de obicei maximă la 60- 90 de minute după administrarea orală a unei doze individuale de captopril. Durata efectului este dependentă de doză. Reducerea tensiunii arteriale poate fi progresivă, deci pentru a obține efecte terapeutice maxime, pot fi necesare mai multe săptămâni de tratament. Efectele antihipertensive ale captoprilului și ale diureticelor tiazidice sunt aditive.

La pacienții cu hipertensiune arterială, captopril determină o reducere a tensiunii arteriale în clinostatism și în picioare, fără a induce o creștere compensatorie a frecvenței cardiace sau retenție de apă și sodiu.

În investigațiile hemodinamice, captopril a determinat o reducere semnificativă a rezistenței arteriale periferice. În general, nu au existat modificări semnificative clinic ale fluxului plasmatic renal sau ale ratei filtrării glomerulare. La majoritatea pacienților, efectul antihipertensiv a început la aproximativ 15 până la 30 de minute după administrarea orală de captopril; efectul maxim a fost atins după 60 până

la 90 de minute. Reducerea maximă a tensiunii arteriale a unei anumite doze de captopril a fost, în general, vizibilă după trei-patru săptămâni.

În doza zilnică recomandată, efectul antihipertensiv persistă chiar și în timpul tratamentului de lungă durată. Retragerea temporară de captopril nu provoacă nici o creștere rapidă, excesivă a presiunii sanguine (rebound). Tratamentul hipertensiunii arteriale cu captopril conduce, de asemenea, la o scădere a hipertrofiei ventriculare stângi.

Investigațiile hemodinamice la pacienții cu insuficiență cardiacă au arătat că captoprilul a determinat o reducere a rezistenței sistemice periferice și o creștere a capacității venoase. Aceasta a dus la o reducere a presarcinii și postsarcinii inimii (reducere a presiunii ventriculare de umplere). În plus, au fost observate în timpul tratamentului cu captopril creșteri ale debitului cardiac, ale indicelui de efort și ale capacității de efort. Într-un studiu larg, controlat cu placebo la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă ( $FEVS \leq 40\%$ ) ca urmare a infarctului miocardic, s-a demonstrat prelungirea perioadei de supraviețuire și reducerea mortalității cardiovasculare de către captopril (inițiat între a 3-a și 16-a zi după infarct). 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. De asemenea, s-a observat o reducere a recurenței infarctului și a procedurilor de revascularizare și / sau a necesarului de tratament suplimentar cu diuretice și / sau digitale sau a necesității de creștere a dozei lor, comparativ cu placebo.

O analiză retrospectivă a arătat reducerea infarctelor recurente și a procedurilor de revascularizare cardiace în cazul captoprilului (nici una nu a fost criteriu-țintă pentru studiu).

Un alt studiu amplu, controlat cu placebo la pacienții cu infarct miocardic, a arătat că pentru captopril (administrat în primele 24 de ore de la eveniment și pentru o durată de o lună) s-a redus semnificativ mortalitatea globală după 5 săptămâni, comparativ cu placebo. Efectul favorabil al captoprilului asupra mortalității totale a fost detectabilă chiar și după un an. Nu s-a găsit nici o menționare a unui efect negativ în ceea ce privește mortalitatea precoce în prima zi de tratament.

Efectele cardioprotectoare ale captopril sunt observate indiferent de vârsta pacientului sau de sex, locație de infarct și tratamente concomitente cu eficacitate dovedită în perioada post-infarct (trombolitice, beta-blocante și acid acetilsalicilic).

#### Nefropatia din diabetul tip I

Într-un studiu clinic multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo în diabetul zaharat insulino-dependent (de tip I) cu proteinurie, cu sau fără hipertensiune arterială (s-a permis administrarea simultană a altor medicamente antihipertensive pentru controlul tensiunii arteriale), captoprilul a redus semnificativ (cu 51%) timpul de dublare a concentrației de referință a creatininei, comparativ cu placebo; incidența insuficienței renale terminale (dializă, transplant) sau a decesului a fost, de asemenea, semnificativ mai puțin frecventă la captopril decât în grupul placebo (51%). La pacienții cu diabet zaharat și microalbuminurie, tratamentul cu captopril a redus albuminuria în doi ani.

Efectele tratamentului cu captopril privind conservarea funcției renale sunt aditive față de orice beneficiu care ar fi putut fi 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 blocați ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocații 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 agent activ oral care nu necesită biotransformare pentru activare. Absorbția medie minimă este de aproximativ 75%. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în 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 nemetabolizat în sânge 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 disulfidici (captopril disulfură și captopril cisteină disulfură). Insuficiența renală ar putea duce la o acumulare de medicament. De aceea, la pacienții cu insuficiență renală doza trebuie redusă și / sau intervalul de dozare prelungit (vezi pct 4.2).

Pentru captopril, studiile la animale indică faptul că nu traversează bariera hemato-encefalică în măsură semnificativă.

### Alăptarea

În cazul a 12 femei la care s-au administrat oral 100 mg captopril de 3 ori pe zi, concentrația medie maximă în lapte a fost de 4.7 μg / l la 3,8 ore după administrare. Pe baza acestor date, doza zilnică maximă pe care ar primi-o un copil alăptat este mai mică de 0,002% din doza zilnică maternă.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile efectuate la animale, în timpul organogenezei, nu au evidențiat efecte teratogene, dar captoprilul a determinat efecte fetotoxice la mai multe specii, incluzând mortalitate fetală în ultima perioadă de sarcină, întârzierea creșterii fetale și mortalitate postnatală la șobolan.

Datele non clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Amidon de porumb  
Stearat de magneziu

## **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**

25 mg

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

50 mg

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

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**

Labormed Pharma SA  
Bd. Theodor Pallady nr. 44 B,  
Sector 3, București, România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12399/2019/01

12400/2019/01-02

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației-August 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2019