

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Каптоприл Софарма 25 mg таблетки
Captopril Sopharma 25 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа активно вещество каптоприл (*captopril*) 25 mg.

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат (*lactose monohydrate*) 25 mg, пшенично нишесте (*wheat starch*) 32 mg.

За пълния списък на помощните вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Кръгли, плоски таблетки с фасета и делителна черта от едната страна, диаметър 7 mm, цвят – бял до почти бял, със слаб специфичен мирис.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Есенциална хипертония.

Хронична застойна сърдечна недостатъчност (обикновено в комбинация с диуретици и когато е необходимо с дигиталис и бета-блокери, вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Миокарден инфаркт:

- за краткотрайно лечение (4 седмици), започващо 24 часа след настъпването на инфаркта при клинично-стабилни пациенти;
- за продължителна профилактика на симптоматична сърдечна недостатъчност при клинично-стабилни пациенти с асимптоматична левокамерна дисфункция и фракция на изтласкване $\leq 40\%$.

Диабетна нефропатия при пациенти с инсулинзависим захарен диабет тип I.

4.2 Дозировка и начин на приложение

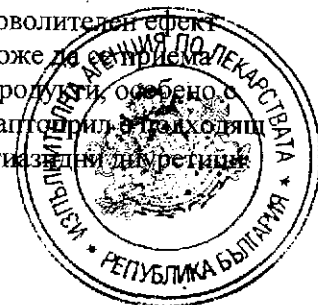
Дозировка

Дозата трябва да бъде индивидуализирана спрямо състоянието на пациента (вж. точка 4.4). Препоръчаната максимална дневна доза е 150 mg.

Артериална хипертония

Препоръчаната начална доза е 12,5 - 25 mg 2 пъти дневно. При липса на удовлетелен ефект дозата се повишава през 2 седмици, до 50 mg 2-3 пъти дневно. Каптоприл може да се приема самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни лекарствени продукти, особено с тиазидни диуретици (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Еднократният прием на каптоприл е подходящ при едновременно приложение с други антихипертензивни продукти, като тиазидни диуретици.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20010877
Разрешение №	BG1MACHP-47161
Одобрение №	15-PR-2019



При пациенти със силно изразена активност на ренин-ангиотензин-алдостеронова система (РААС) (хиповолемия, реноваскуларна хипертония, сърдечна декомпенсация) за предпочитане е да се започне с еднократна доза от 6,25 mg или 12,5 mg. Препоръчително е лечението да започне под лекарски контрол. След това дозата може да се удвои. Дозата може постепенно да се увеличи до 50 mg дневно, в един или два приема. При необходимост дозата може да се увеличи до 100 mg дневно в един или два приема.

Сърдечна недостатъчност

Лечението на сърдечна недостатъчност с каптоприл, трябва да бъде провеждано под строг медицински контрол.

Обичайната начална доза на каптоприл е 6,25 mg - 12,5 mg два или три пъти дневно. Титриране на дозата до поддържащата дневна доза (75 mg – 150 mg на ден) трябва да бъде извършена на база индивидуалния отговор на пациента, клиничния статус и толерантността. Дозата се повишава постепенно през 2 седмици. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 150 mg.

Миокарден инфаркт

- *за краткотрайно лечение (4 седмици):* започващо 24 часа след настъпването на инфаркта при клинично-стабилни пациенти – прилага се тест-доза от 6,25 mg, последвана от 12,5 mg 2 часа по-късно и от 25 mg след 12 часа. От следващия ден лечението с каптоприл продължава в доза 50 mg 2 пъти дневно; след 4 седмици е необходимо да се преоцени състоянието на пациента, преди да се вземе решение относно схемата на терапията.

- *за профилактика на сърдечна недостатъчност при клинично-стабилни пациенти (между 3 и 16 дни след миокарден инфаркт).* Лечението трябва да започне в болнична обстановка, под строг медицински контрол (особено на кръвното налягане), до достигане на доза от 75 mg. Началната доза трябва да бъде ниска (вж. точка 4.4), особено ако пациентът е с нормално или ниско кръвно налягане при започване на лечението. След единична начална доза от 6,25 mg се продължава с 12,5 mg 3 пъти дневно за 2 дни. След няколко дни терапията с каптоприл се повишава първоначално до 25 mg 3 пъти дневно и в зависимост от поносимостта на пациента повишаването на дозировката през следващите няколко седмици продължава до достигане на прицелната поддържаща доза от 75 mg – 100 mg дневно, в две или три дози.

В случаи на симптоматична хипотония, като при сърдечна недостатъчност, дозата на други едновременно прилагани антихипертензивни продукти (диуретици и/или вазодилатори) може да се намали, за да не се променя дозата на каптоприл. Когато е необходимо, дозата каптоприл трябва да се коригира в съответствие с терапевтичния отговор на пациента. Каптоприл може да се използва в комбинация с други продукти за лечение на инфаркт на миокарда като тромболитични агенти, бета-блокери и ацетилсалицилова киселина.

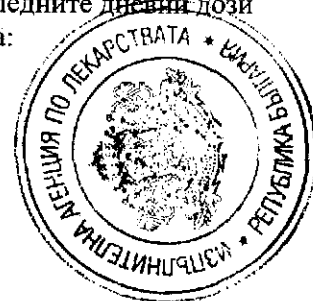
Диабетна нефропатия

Препоръчаната доза каптоприл за продължително лечение при пациенти с диабетна нефропатия е по 25 mg 3-4 пъти дневно (75 mg – 100 mg дневно). Ако е необходимо допълнително понижаване на кръвното налягане, към терапията с каптоприл могат да се включат други антихипертензивни средства.

Пациенти с нарушена бъбречна функция

При болни с нарушена бъбречна функция (понижен креатининов клирънс) е необходимо намаляване на дозата, тъй като каптоприл се екскретира предимно през бъбреците. При необходимост от едновременна терапия с диуретици при пациенти с тежки бъбречни увреждания за предпочитане са бримковите диуретици (фуросемид) пред тиазидните.

При пациенти с нарушена бъбречна функция могат да бъдат препоръчани следните дневни дози каптоприл с оглед да бъде избегнато нежеланото му натрупване в организма:



Креатининов клирънс (ml/min/1,73 m ²)	Начална дневна доза (mg)	Максимална дневна доза (mg)
> 40	25 - 50	150
21 - 40	25	100
10 - 20	12,5	75
< 10	6,25	37,5

Пациенти над 65-годишна възраст

Терапията трябва да започне (както и с други антихипертензивни лекарства) с по-ниска начална доза (6,25 mg 2 пъти дневно), тъй като подобни пациенти могат да имат намалена бъбречна функция и други органни дисфункции.

Дозата трябва да се титрира в зависимост от стойностите на кръвното налягане и да се използва възможно най-ниската доза за постигане на адекватен контрол.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на каптоприл при тези възрастови групи не е напълно изяснена. Употребата на каптоприл в детска и юношеска възраст трябва да започва под строг лекарски контрол. Началната доза е около 0,3 mg/kg телесно тегло. При пациенти, изискващи специално внимание (деца с бъбречна дисфункция, недоносени, новородени и кърмачета, тъй като бъбречната им функция не е като на по-големите деца или възрастните), началната доза каптоприл трябва да бъде само 0,15 mg/kg телесно тегло. Обикновено каптоприл се прилага 3 пъти дневно при деца, но дозата и интервалите на приема е необходимо да бъдат адаптирани съобразно индивидуалните потребности на пациента.

Начин на приложение

Каптоприл Софарма се приема перорално преди, по време или след хранене.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1, или към друг АСЕ-инхибитор;
- Анамнеза за ангиоедем при предшестващо лечение с АСЕ-инхибитори;
- Вроден/идиопатичен ангионевротичен едем;
- Едновременната употреба на каптоприл с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Бременност – втори и трети триместър (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Кърмене (вж. точка 4.6).
- Едновременната употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Каптоприл не трябва да се приема по-рано от 36 часа след последната доза на сакубитрил/валсартан (вж. раздели 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Симптоматична хипотония

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при хипертоници без усложнения. При хипертоници, лекувани с каптоприл, рискът от възникване на хипотония е по-висок при състояния на хиповолемия в резултат на диуретична терапия, ограничаваща солта диета, диария или повръщане. Преди началото на терапията с АСЕ инхибитор се препоръчва корекция на хиповолемията/хипонатриемията и започване на лечението с по-ниска доза.

При пациенти със сърдечна недостатъчност съществува по-висок риск от възникване на хипотония. При тези пациенти се препоръчва по-ниска начална доза и повишено внимание при всяка промяна в дозата на АСЕ инхибитора или диуретика.

При повишен риск от хипотонични реакции (исхемична болест на сърцето, мозъчно-съдова болест) съществува риск от рязко понижаване на кръвното налягане и развитие на миокарден инфаркт или нарушение на мозъчното кръвообращение. Ако при пациента настъпи хипотония, той трябва да се постави в хоризонтално положение; при необходимост може да се назначи интравенозна инфузия с изотоничен солеви разтвор.

Бебета, особено новородени, могат да бъдат по-податливи на нежеланите хемодинамични ефекти на каптоприл. Съобщават се прекомерни, продължителни и непредсказуеми спадове в кръвното налягане и такива, асоциирани с усложнения, включително олигурия и припадъци.

Бъбречно-съдова хипертония

При пациенти с билатерална бъбречна артериална стеноза или стеноза на артерията към единствен функциониращ бъбрек, лекувани с АСЕ инхибитори, съществува повишен риск от възникване на хипотония и бъбречна недостатъчност. Загуба на бъбречна функция може да се получи само с леки промени в серумния креатинин. При тези пациенти лечението трябва да започне под непосредствен лекарски контрол с ниски дози, внимателно титриране и проследяване на бъбречната функция.

Нарушена бъбречна функция

При болни с нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс < 40 ml/min), началната доза каптоприл се определя от креатининовия клирънс (вж. точка 4.2) и след това от терапевтичния отговор. Необходимо е периодично проследяване нивото на уреята, креатинина и калия в плазмата и количеството белтък в урината.

Ангиоедем

Има съобщения за ангиоедем на лицето, устните, лигавиците, езика, глотиса, ларинкса или крайниците на тялото при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, особено през първите седмици на терапията. Но в отделни случаи ангиоедем може да се появи и след продължителна употреба на АСЕ инхибитор. При поява на ангиоедем АСЕ инхибиторът трябва да бъде преустановен незабавно. Когато са засегнати езикът, глотисът или ларинксът, е възможно да настъпи остра обструкция на дихателните пътища с възможен фатален изход. Трябва да се приложат спешни терапевтични мерки, вкл. прилагане на 1:1 000 (0,3 ml – 0,5 ml) разтвор на адреналин и/или мерки за освобождаване на дихателните пътища. Пациентът трябва да бъде хоспитализиран и наблюдаван в продължение на поне 12-24 часа до пълно изчезване на симптомите.

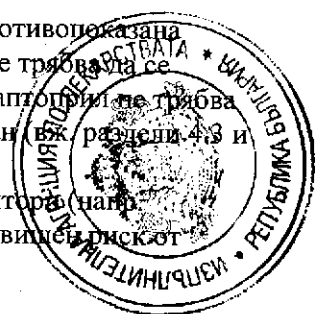
Съобщава се, че при чернокожи пациенти, които приемат АСЕ-инхибитори, честотата на ангиоедем е по-висока в сравнение с нечернокожи.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем, който не е свързан с приложението на АСЕ-инхибитори, са изложени на по-висок риск от развитие на ангиоедем при прием на АСЕ-инхибитор (виж точка 4.3).

Има редки съобщения за интестинален ангиоедем при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори. Тези пациенти се оплакват от коремни болки (с или без гадене и повръщане); в някои случаи няма предшестваш лицев ангиоедем и С-1 естеразните нива са нормални. Ангиоедемът е диагностициран с процедури, включващи абдоминална компютърна томография, ултразвук или по време на хирургична интервенция, като симптомите отзвучават след спиране на АСЕ инхибитора. Чревният ангиоедем трябва да бъде включен в диференциалната диагноза на пациенти, третирани с АСЕ инхибитори, които имат коремни болки (вж. точка 4.8).

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишения риск от ангиоедем. Лечението със сакубитрил/валсартан не трябва да започва по-рано от 36 часа след последната доза на каптоприл. Лечението с каптоприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза на сакубитрил/валсартан (вж. раздели 4.3 и 4.5).

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от



ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, с или без дихателна недостатъчност) (вж. раздел 4.5). Следва да се подхожда предпазливо при започването на лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациент, който вече взема ACE инхибитор.

Кашлица

При употреба на ACE инхибитор е възможна поява на кашлица, която обикновено е непродуктивна, постоянна и преминава след прекратяване на терапията.

Чернодробна недостатъчност

Рядко ACE инхибитори са били свързвани със синдром, който започва с холестатичен иктер и прогресиране до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е ясен. Пациенти, които приемат ACE инхибитор и развиват жълтеница или значително повишаване стойностите на чернодробните ензими, трябва да преустановят приема на ACE инхибитора.

Хиперкалиемия

ACE инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, понеже те възпрепятстват отделянето на алдостерон. Този ефект не е съществен при пациенти с нормална бъбречна функция. Обаче при пациенти с увредена бъбречна функция и/или при пациенти приемащи калиеви добавки (вкл. заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици, триметоприм или ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол и особено алдостеронови антагонисти или ангиотензин рецепторни блокери, може да доведе до хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин рецепторните блокери трябва да се приемат с повишено внимание от пациенти, които получават ACE инхибитори и да се следи серумното ниво на калий и бъбречната функция (вж. раздел 4.5).

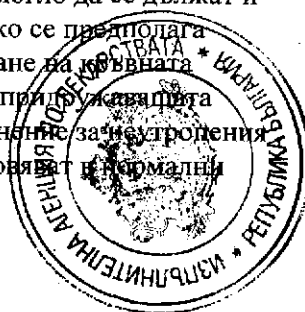
Комбиниране с литий

Не се препоръчва едновременно приложение на каптоприл и литий. Комбинирането им води до усилване на литиевата токсичност (вж. точка 4.5).

Аортна и митрална стеноза/Обструктивна хипертрофична кардиомиопатия/Кардиогенен шок
ACE инхибитори трябва да се назначават с повишено внимание на пациенти с обструкция на изходния тракт на лявата камера и да бъдат избягвани в случаи на кардиогенен шок и хемодинамичнозначима обструкция.

Неутропения/Агранулоцитоза

Има съобщения за поява на неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия при пациенти, приемащи ACE инхибитори, включително каптоприл. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори неутропения се развива рядко. Каптоприл трябва да се прилага изключително внимателно при пациенти със съдова колагеноза, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид, както и комбинация от тези усложняващи фактори, особено при предшестващо бъбречно увреждане. При такива пациенти е възможно развитие на тежки инфекции, неповлияващи се от интензивно антибиотично лечение. Ако каптоприл се прилага при такива пациенти, те трябва да се наблюдават за признаци на инфекция и да се извършва проследяване на левкоцитите в кръвта на всеки 2 седмици през първите 3 месеца от лечението, а след това по 1 път месечно. Всички пациенти на лечение с каптоприл трябва да бъдат инструктирани да съобщават на лекуващия ги лекар за всякакви прояви на инфекция (т.е. възпаление на гърлото, повишена температура), които би могло да се дължат и на изменения в кръвната картина (неутропения с миелоидна хипоплазия). Ако се предполага наличие на инфекциозен процес, трябва да се извърши без забавяне изследване на кръвната картина и евентуално да се предприемат необходимите мерки. Каптоприл и прибулсавицата терапия (вж. точка 4.5) трябва да бъдат преустановени при наличие или съмнение за неутропения (неутрофили $> 1000 \text{ mm}^3$). При повечето пациенти неутрофилите се възстановяват до нормални стойности бързо след преустановяване на лечението с каптоприл.



Протеинурия

При някои пациенти в хода на терапията с каптоприл може да бъде диагностицирана поява на протеинурия, която може да се дължи на налични функционални бъбречни нарушения или на приложението на относително високи дози АСЕ инхибитори. Протеинурия повече от 1 g на ден, се наблюдава при около 0,7% от пациентите, получаващи каптоприл. При повечето пациенти има доказателства за предшестващи бъбречни заболявания или са получавали относително високи дози каптоприл (повече от 150 mg/ден), или и двете. При около 1/5 от пациентите с протеинурия е наблюдаван нефрозен синдром. В повечето случаи протеинурията намалява или изчезва до 6 месеца, независимо дали лечението с каптоприл е спряно или продължава. Рядко е наблюдавана промяна в останалите показатели на бъбречната функция при тези пациенти. Необходимо е при пациенти с предхождащо бъбречно заболяване да бъде определен белтъка в урината преди началото на терапията с каптоприл, като това да бъде повтаряно периодично по-късно.

Анафилактична реакция при десенсибилизация

Рядко пациенти, приемащи АСЕ инхибитори по време на десенсибилизация с отрова от *hupеrрoрtеrа*, са развивали животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции са били избягвани чрез прекратяване на АСЕ-инхибиторното лечение за периода на десенсибилизацията.

Анафилактична реакция при диализа с хай-флукс мембрани/LDL (low density lipoproteins) - афереза

При пациенти, приемащи каптоприл съществува повишен риск от анафилактични реакции при провеждане на диализа с хай-флукс мембрани или по време на LDL афереза с декстран сулфат. При тези пациенти трябва да се обсъди използването на друг вид диализни мембрани или друг клас антихипертензивни лекарствени продукти.

Хирургия/анестезия

При хирургична интервенция и приложение на анестетици, предизвикващи хипотония, съществува риск от развитие на изразена хипотензивна реакция у пациенти, лекувани с каптоприл. Нейното коригиране се извършва чрез водно-солеви вливания.

Захарен диабет

При диабетно болни, предварително лекувани с перорални антидиабетни лекарствени продукти или инсулин, трябва строго да се наблюдават стойностите на кръвната захар и особено по време на първия месец от терапията с АСЕ инхибитори.

Бъбречна функция при пациенти със сърдечна недостатъчност

Около 20% от пациентите развиват стабилно повишение на BUN и серумния креатинин >20% над нормалната или изходната стойност при продължително лечение с каптоприл. При по-малко от 5% от пациентите, обикновено онези с тежки предшестващи бъбречни заболявания, се налага прекратяване на лечението поради постепенно увеличаващ се креатинин.

Риск от хипокалиемия

Комбинацията от АСЕ-инхибитор и тиазиден диуретик не изключва появата на хипокалиемия. Трябва да се извършва редовно мониториране на серумните нива на калия.

Етнически различия

Инхибиторите на ангиотензин конвертирация ензим, включително каптоприл, могат да бъдат по-малко ефективни за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при нечернокожи, вероятно поради преобладаване на по-нисък ренин сред хипертензивната чернокожа популация.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно



блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Бременност

По време на бременност не трябва да се започва лечение с АСЕ инхибитори. Освен ако не е крайно необходимо, при пациентки, планиращи да забременеят, терапията с АСЕ инхибитори трябва да бъде заменена с алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде преустановено незабавно и при необходимост, заменено с алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Лекарственият продукт съдържа като помощно вещество *лактоза*. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Лекарственият продукт съдържа *пшенично нишесте*. Пшеничното нишесте в това лекарство съдържа само много малки количества глютен, и е малко вероятно да предизвика проблеми, ако имате цьолиакия (непоносимост към глютен).

Една таблетка съдържа не повече от 2,5 микрограма глютен.

Ако имате алергия към пшеница (състояние, различно от цьолиакия), Вие не трябва да приемате това лекарство.

По време на лечение с каптоприл може да се регистрира фалшиво-положителен тест за ацетон в урината.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

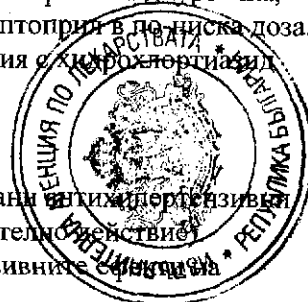
Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий
Въпреки че обикновено серумното ниво на калия се поддържа в организма в нормални граници, хиперкалиемия може да настъпи при някои пациенти, които се лекуват с каптоприл. Калий-съхраняващи диуретици (като спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, могат да доведат до значителни увеличения на серумното ниво на калия. Трябва да се внимава, когато се предписва каптоприл заедно с други агенти, които увеличават серумното ниво на калия, като например триметоприм или котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), а триметоприм е известен като калий-съхраняващ диуретик, като амилорид. Затова, комбинацията на каптоприл с гореспоменатите лекарства не се препоръчва. Ако е показана едновременна употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и често да се проверява серумното ниво на калия.

Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици)

Предшестващо лечение с високи дози тиазидни или бримкови диуретици може да предизвика хиповолемия и съответно да увеличи риска от възникване на хипотония при добавяне на каптоприл (вж. точка 4.4). Хипотензивният ефект може да се намали чрез спиране на диуретика, увеличаване на приема на течности или сол или започване на терапия с каптоприл в по-ниска доза. Въпреки това няма данни за клинично значими лекарствени взаимодействия с хидрохлоротиазид или фуросемид при конкретни клинични проучвания.

Други антихипертензивни средства

Каптоприл се прилага безопасно едновременно с други обичайно използвани антихипертензивни средства (напр. бета-блокери и блокери на калциевите канали с продължително действие). Едновременното приложение на тези продукти може да повиши хипотензивните ефекти.



каптоприл. Лечението с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори трябва да се прилага с повишено внимание.

Алфа-блокери

Едновременното приложение на алфа блокери може да повиши антихипертензивните ефекти на каптоприл и да повиши риска от ортостатична хипотония.

Лечение на остър миокарден инфаркт

Каптоприл може да се прилага едновременно с ацетилсалицилова киселина (в кардиологични дози), тромболитици, бета-блокери и/или нитрати при пациенти с инфаркт на миокарда.

Литий

При едновременно приложение с литиеви соли се повишава нивото на лития в кръвта и се появява опасност от литиева интоксикация. Едновременното приложение на тиазидни диуретици може да увеличи риска от литиева токсичност, и да повиши вече съществуващия увеличен риск от литиева токсичност при едновременно приложение с АСЕ инхибитори. Едновременното приложение на литий и каптоприл не се препоръчва, но при необходимост от използване на комбинацията серумните нива на литий трябва да се контролират внимателно (вж. точка 4.4).

Трициклични антидепресанти/Антипсихотици

АСЕ-инхибиторите могат да усилят хипотензивните ефекти на някои трициклични антидепресанти и антипсихотици (виж точка 4.4). Може да възникне постурална хипотония.

Алопуринол, прокаинамид, цитостатици, имunosупресори

Едновременното приложение на АСЕ инхибитори с алопуринол, прокаинамид, цитостатици, имunosупресори може да доведе до увеличаване на риска от хематологични усложнения (левкопения).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

При едновременно приложение на АСЕ инхибитори и НСПВС се наблюдава адитивен ефект върху увеличаване на серумните нива на калий, възможно е и влошаване на бъбречната функция. По принцип тези ефекти са обратими. Рядко при някои пациенти с увредена бъбречна функция (възрастни пациенти или пациенти с намален циркулиращ обем, вкл. и тези на диуретична терапия) може да се развие остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима. Хроничното приложение на НСПВС би могло да намали антихипертензивния ефект на каптоприл.

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да понижат антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите. Пациентите трябва да бъдат под внимателно наблюдение.

Антидиабетни лекарствени продукти

Фармакологични изследвания показват, че едновременното приложение на АСЕ инхибитори, включително каптоприл, с антидиабетни лекарствени продукти (инсулин, перорални хипогликемични средства) може да усили ефекта на понижаване на глюкозата с риск от хипогликемия. При поява на това рядко взаимодействие, може да се наложи понижаване на дозата на антидиабетния продукт при едновременно приложение с АСЕ-инхибитори.

Лекарства, които увеличават риск от ангиоедем

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като повишава риска от ангиоедем (вж. раздели 4.3 и 4.4).

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. раздел 4.4).

Циклоспорин



При едновременна употреба на АСЕ инхибитори с циклоспорин може да настъпи хиперкалиемия. Препоръчва се мониторинг на серумното ниво на калия.

Хепарин

При едновременна употреба на АСЕ инхибитори с хепарин може да настъпи хиперкалиемия. Препоръчва се мониторинг на серумното ниво на калия.

Клинична химия

По време на лечение с каптоприл, може да се регистрира фалшиво-положителен тест за ацетон в на урината.

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на АСЕ инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4) и е противопоказана през втория и третия триместър (вж. точка 4.3 и 4.4).

Няма категорични епидемиологични доказателства за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори по време на първия триместър на бременността. Въпреки това, не може да се изключи слабо увеличение на риска. Освен ако не е крайно необходимо, при пациентки, планиращи да забременеят, терапията с АСЕ инхибитори трябва да бъде заменена с алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде преустановено незабавно и при необходимост, заменено с алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с АСЕ инхибитори през втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хората (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне в осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). При употреба на АСЕ инхибитор от втория триместър на бременността се препоръчва ултразвуков контрол на бъбречната функция и черепа на фетуса. Новородени от майки, приемали АСЕ инхибитори, трябва да бъдат стриктно проследявани за поява на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Наличните лимитирани фармакокинетични данни демонстрират много ниски концентрации в майчиното мляко (вж. точка 5.2). Въпреки че ниските концентрации в кърмата изглеждат клинично нерелевантни, поради хипотетичен риск от поява на сърдечно-съдови и бъбречни ефекти и поради липса на достатъчен клиничен опит, не се препоръчва употребата на каптоприл от майки на преждевременно родени кърмачета, както и през първите няколко седмици след раждане.

При по-големи кърмачета употребата на каптоприл от майката може да се обсъди, когато е необходимо, при проследяване на детето за поява на нежелани реакции.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Каптоприл може да предизвика хипотония при някои пациенти, особено в началото на лечението, както и при съвместна употреба на алкохол, което трябва да се има предвид при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота и по система орган-клас, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$), много редки ($<1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система:

много редки – неутропения/агранулоцитоза (вж. точка 4.4), панцитопения, особено при пациенти с бъбречни нарушения (вж. точка 4.4), анемия (включително апластична и хемолитична), тромбоцитопения, лимфаденопатия, еозинофилия, аутоимунни заболявания.

Нарушения на метаболизма и храненето:

нечести – понижен апетит;

много редки – хиперкалиемия, хипонатриемия, хипогликемия (вж. точка 4.4).

Психични нарушения:

чести – безсъние;

много редки – обърканост, депресия.

Нарушения на нервната система:

чести – промени във вкуса, замаяване;

нечести – главоболие, парестезии;

редки – сънливост;

много редки – мозъчно-съдови инциденти, мозъчно-съдова инсуфициенция, синкоп.

Нарушения на очите:

много редки – замъглено виждане.

Сърдечни нарушения:

нечести – тахикардия, аритмия, стенокардия, палпитации;

много редки – сърдечен арест, кардиогенен шок.

Съдови нарушения:

нечести – хипотония (вж. точка 4.4), синдром на Raynaud, зачервяване, побледняване, ортостатична хипотония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

чести – суха, дразнеща (непродуктивна) кашлица (вж. точка 4.4) и диспнея;

много редки – бронхоспазъм, хрема, алергичен алвеолит/еозинофилни пневмонити.

Стомашно-чревни нарушения:

чести – гадене, повръщане, епигастрален дискомфорт, коремни болки, диария, констипация, сухота в устата, пептична язва, диспепсия;

редки – стоматит/афтозни улцерации, тънкочревен ангиоедем (вж. точка 4.4);

много редки – глосит, панкреатит.

Хепатобилиарни нарушения:

много редки – нарушена чернодробна функция, холестаза, жълтеница, хепатит (включително некроза), повишени чернодробни ензими, повишен серумен билирубин, повишени трансаминиази, повишена алкална фосфатаза.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

чести – сърбеж с или без обрив, обрив и алопеция;

нечести – ангиоедем (вж. точка 4.4);

много редки – уртикария, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, фоточувствителност, булезен пемфигус, екسفолитивен дерматит.



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

много редки – миалгия, артралгия.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

редки – нарушения в бъбречната функция, включително бъбречна недостатъчност, полиурия, олигурия, полакнурия;

много редки – нефротичен синдром.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

много редки – ерекtilна дисфункция, гинекомастия.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

нечести – болка в гърдите, умора, общо неразположение, астения;

много редки – повишение на телесната температура.

Изследвания:

много редки – протеинурия, еозинофилия, хиперкалиемия, хипонатриемия, повишена кръвна урея, повишен серумен креатинин, повишен серумен билирубин, понижен хемоглобин, понижен хематокрит, понижен брой на белите кръвни клетки, понижен брой на тромбоцитите, положителни антинуклеарни антитела, повишена скорост на утаяване на червените кръвни клетки (СУЕ).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8; 1303 София; тел.: +35 928903417; уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Тежка хипотония, шок, ступор, брадикардия, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност.

Лечение

При скорошно поемане на свръхдоза каптоприл се предприемат мерки за предотвратяване на резорбцията (стомашна промивка, приложение на абсорбенти и натриев сулфат до 30 минути след приема) и ускорено елиминиране на лекарството от организма. Ако настъпи хипотония, бързо трябва да се предприемат мерки за солево и обемно възстановяване на организма (интравенозна инфузия с физиологичен разтвор). Може да се има предвид и приложение на ангиотензин II. Брадикардията и изразени вагусови реакции се лекуват с атропин. Каптоприл може да бъде отстранен от циркулацията чрез хемодиализа. Каптоприл не се отстранява адекватно чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Фармакологични вещества, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, АСЕ-инхибитори. АТС код: C09AA01

Механизъм на действие



Каптоприл е силно специфичен, компетитивен инхибитор на ангиотензин-конвертирация ензим (АСЕ).

Благоприятните ефекти на АСЕ-инхибиторите са резултат основно от потискането на плазмената ренин-ангиотензин-алдостерон система (РААС). Ренинът представлява ендogenous ензим, синтезиран от бъбреците и освобождаван в кръвообращението, където той конвертира ангиотензиноген в ангиотензин-І, относително неактивен декапептид. След това ангиотензин-І се конвертира от ангиотензин-конвертиращ ензим, пептидилдипептидаза, до ангиотензин-ІІ. Ангиотензин-ІІ е силен вазоконстриктор, отговарящ за артериалната вазоконстрикция и повишеното кръвно налягане, както и за стимулирането на адреналната жлеза да секретира алдостерон. Потискането на АСЕ води до понижен плазмен ангиотензин-ІІ, което води до понижено вазопресорно действие и до понижена секреция на алдостерон. Въпреки че последното понижение е малко, може да доведе до слабо повишение на серумните концентрации на калий, наред със загуба на натрий и флуид. Прекратяването на отрицателния фийдбек на ангиотензин-ІІ върху секрецията на ренин води до увеличаване активността на плазмения ренин.

Друга функция на конвертирация ензим е да разгражда силния вазодепресивен кинин пептид брадикинин до неактивни метаболити. Следователно, инхибирането на АСЕ води до повишена активност на циркулиращата и локална каликреин-кинин-система, която допринася за периферната вазодилатация чрез активиране на простагландиновата система; възможно е този механизъм да участва във хипотензивния ефект на АСЕ-инхибиторите и да отговаря за някои нежелани реакции.

Максимално понижение на кръвното налягане обикновено се постига 60 - 90 минути след перорално приложение на индивидуална доза каптоприл. Продължителността на действието зависи от дозата. Понижаването на кръвното налягане може да е прогресиращо и затова, с цел постигане на максимален терапевтичен ефект, може да е необходимо лечение от няколко седмици. Понижаващото кръвното налягане въздействие на каптоприл и диуретиците от тиазиден тип е с добавъчен ефект.

При пациенти с хипертония, каптоприл спомага за понижаване на кръвното налягане в легнало и изправено положение, без да индуцира никакво компенсаторно повишаване на сърдечния пулс, нито задържане на вода и натрий.

При хемодинамични изследвания, каптоприл води до значително понижаване на периферната артериална резистентност. Като цяло, не се наблюдават клинично релевантни промени в бъбречния плазмен поток или скоростта на гломерулната филтрация. При повечето пациенти, антихипертензивния ефект започва около 15 до 30 минути след перорално приложение на каптоприл; пиков ефект се постига след 60 до 90 минути. Максимално понижаване на кръвното налягане от дефинирана доза каптоприл обикновено се наблюдава след три до четири седмици. При препоръчаната дневна доза, антихипертензивният ефект персистира дори при дългосрочно лечение. Временно спиране на каптоприл не причинява бързо и прекомерно повишаване на кръвното налягане (ребаунд ефект). Лечението на хипертонията с каптоприл води също до понижаване на лявокамерната хипертрофия.

Хемодинамични изследвания при пациенти със сърдечна недостатъчност, показват че каптоприл спомага за редуциране на периферната системна резистентност и повишаване на венозния капацитет. Това води до понижаване на пред-натоварването и след-натоварването на сърцето (понижаване налягането на камерното пълнене). Освен това се наблюдава повишаване работоспособността, работния индекс и работния капацитет на сърцето по време на лечение с каптоприл. При едно голямо, плацебо-контролирано проучване на пациенти с лявокамерна дисфункция ($LVEF \leq 40\%$) след миокарден инфаркт, се установява, че каптоприл (започнат между 3-ти до 16-ти ден след инфаркта) удължава периода на оцеляване и намалява сърдечносъдовата смъртност. Това се проявява като забавяне развитието на симптоматична сърдечна недостатъчност и намаляване на необходимостта от хоспитализация поради сърдечна недостатъчност в сравнение с плацебо. Има също намаляване на повторните инфаркти и на процедурите за сърдечна реваскуларизация и/или необходимостта от допълнително лечение с диуретици и/или повишаване на тяхната доза в сравнение с плацебо.

Ретроспективен анализ показва, че каптоприл намалява повтарящите се инфаркти и процедурите за сърдечна реваскуларизация (никое от тях не е било целеви критерий на изследването). Друго голямо, плацебо-контролирано проучване при пациенти с миокарден инфаркт показва, че каптоприл (приложен в рамките на 24 часа от събитието и в продължение на един месец)

значително понижава общата смъртност след 5 седмици спрямо плацебо. Благоприятният ефект на каптоприл върху общата смъртност се открива дори и след една година. Не се установяват данни за отрицателен ефект по отношение на ранна смъртност през първия ден от лечението. Кардиозащитните ефекти на каптоприл се наблюдават независимо от възрастта или пола на пациента, мястото на инфаркта и съпътстващото лечение с доказана ефективност през периода след инфаркта (тромболитични средства, бета-блокери и ацетилсалицилова киселина).

Диабетна невропатия тип I:

При плацебо-контролирано, мултицентрово двойно-сляпо клинично проучване на инсулин-зависим (тип I) диабет с протеинурия, с или без хипертония (с допустимо съпътстващо приложение на други антихипертензивни средства за контролиране на кръвното налягане), каптоприл значително понижава (с 51%) времето за удвояване на изходната концентрация на креатинин в сравнение с плацебо; честотата на терминална бъбречна недостатъчност (диализа, трансплантация) или смърт е значително понижена при каптоприл спрямо плацебо (51%). При пациенти с диабет и микроалбуминурия, лечението с каптоприл понижава екскрецията на албумин в рамките на две години.

Ефектите от лечението с каптоприл върху запазването на бъбречната функция са в допълнение към всяка друга полза от понижаването на кръвното налягане.

Две големи рандомизирани, контролирани проучвания (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) проучват приложението на комбинацията от АСЕ-инхибитор с ангиотензин II рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване проведено при пациенти с анамнеза за сърдечносъдово или цереброваскуларно заболяване или захарен диабет тип 2, придружено от доказателства за увреждане на крайните органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не демонстрират значителен благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечносъдови резултати и смъртността, като същевременно се наблюдава повишен риск от хиперкалиемия, остра бъбречна травма и/или хипотония в сравнение с монотерапия. Като се имат предвид техните сходни фармакодинамични свойства, тези резултати са релевантни също и за други АСЕ-инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери.

АСЕ-инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Проучване на алискирен при диабет тип 2 с използване на сърдечносъдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, чиято цел е да се изпита ползата от добавяне на алискирен към стандартна терапия с АСЕ-инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокер при пациенти с захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено по-рано поради повишен риск от нежелани резултати. Сърдечно-съдова смърт и удар са по-чести в алискирен групата, отколкото в плацебо групата, а нежелани реакции и сериозни нежелани реакции, които представляват интерес (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в алискирен групата, отколкото в плацебо групата.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Каптоприл се резорбира добре (около 75%) в стомашно-чревния тракт при перорален прием на терапевтични дози. Наличието на храна в стомашно-чревния тракт намалява резорпцията на лекарствения продукт с 30-40%.

Разпределение:

Свързва се 25-30% с плазмените протеини. Максимални плазмени концентрации се достигат 60-90 минути след перорален прием. Проучвания при животни посочват, че каптоприл преминава през кръвно-мозъчната бариера в някаква значителна степен.



Биотрансформация:

Каптоприл се метаболизира 50-60% в черния дроб.

Елиминиране:

Елиминационният полуживот на непроменен каптоприл в кръвта е около 2 часа. Повече от 95% от абсорбираната доза се елиминира в урината в рамките на 24 часа; 40-50% представляват непроменено лекарство, а останалото са неактивни дисулфидни метаболити (каптоприл дисулфид и каптоприл цистеин дисулфид).

Кърмене

В проучване при 12 жени, приемали каптоприл 100 mg 3 пъти дневно перорално, е установено средно максимално ниво в майчиното мляко 4,7 µg/l 3,8 часа след приема. Въз основа на тези данни максималната дневна доза, която би се приела от кърмачето, е под 0,002% от майчината дневна доза.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания върху животни, проведени в периода на органогенеза, не са установени данни за тератогенен ефект на каптоприл. Но при няколко животински вида каптоприл е предизвикал фетална токсичност, включително фетална смърт в късния период на бременността, забавяне на растежа и постнатална смъртност при плъхове. Предклиничните данни не разкриват други специфични рискове за хора при конвенционални проучвания за безопасност, хронична токсичност, генотоксичност и карциногенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Пшенично нишесте
Целулоза, микрокристална (тип 101)
Хидроксипропилцелулоза
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен

6.2 Несъвместимости

Не са установени.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

По 10 таблетки в блистер от твърдо, безцветно, прозрачно PVC/алуминиево фолио, 4 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.



Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010874

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

29.08.2001/12.04.2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли, 2019

