

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kaptopril 12,5 mg comprimate

Kaptopril 25 mg comprimate

Kaptopril 50 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține 12,5 mg, sau 25 mg, sau 50 mg captopril.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat.

	comprimate 12.5 mg	comprimate 25 mg	comprimate 50 mg
Lactoză	23.75 mg/ comprimat	47.50 mg/ comprimat	95.00 mg/ comprimat

Pentru lista tuturor excipienților a se vedea pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Comprimate 12,5 mg

Comprimate rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, de culoare albă.

Comprimate 25 mg

Comprimate rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, de culoare albă, cu linie de divizare pe una din fețe. Linia de divizare nu este destinată ruperii comprimatului în doze egale.

Comprimate 50 mg

Comprimate rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, de culoare albă, cu linie de divizare pe una din fețe. Linia de divizare nu este destinată ruperii comprimatului în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kaptopril este indicat pentru tratamentul:

- tuturor formelor de hipertensiune arterială,
- insuficienței cardiace în combinație cu diuretice și, dacă este cazul, digitalice și beta-blocante,
- infarct miocardic sting,
 - tratament de scurtă durată (4 săptămâni): Kaptopril este indicat la orice pacienți stabili din punct de vedere clinic în primele 24 de ore de la un infarct.
 - prevenirea pe termen lung a insuficienței cardiace simptomatice: Kaptopril este indicat la pacienții stabili din punct de vedere clinic cu disfuncție ventriculară stângă asimptomatică (fracție de ejeție $\leq 40\%$).
- nefropatie diabetică de tip I: tratamentul nefropatiei diabetice macroproteinurice la pacienții cu diabet zaharat tip I.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozarea este întotdeauna ajustată la starea pacientului (vezi pct. 4.4) și la necesități.

Doza maximă recomandată zilnic este de 150 mg.

Hipertensiune arterială:

Doza inițială recomandată constituie 12,5 - 25 mg de 2-3 ori pe zi. La pacienții cu hipovolemie sau cu hiponatremie, tratamentul cu diuretic trebuie întrerupt, dacă este posibil, cu două-trei zile înainte de tratamentul cu captopril. Dozele trebuie ajustate în funcție de reducerea tensiunii arteriale atinsă după 2 până la 4 săptămâni. O doză de 25 mg de 2-3 ori pe zi este, în general, suficientă. Dacă nu se obține un răspuns satisfăcător la doza de 50 mg de 2-3 ori pe zi, se recomandă adăugarea unui diuretic. Doza maximă recomandată este de 150 mg pe zi.

Doza inițială recomandată pentru pacienții cu sistemul renină-angiotensină-aldosteron puternic activat (de exemplu, în hipertensiune renovasculară, hipovolemie, insuficiență cardiacă) este de o singură doză 12,5 mg captopril pe zi. Tratamentul trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală. Captopril este administrat ulterior de 2 ori pe zi. Doza poate fi crescută treptat până la 50 mg pe zi, în una sau două prize și, dacă este necesar, până la 100 mg pe zi în una sau două prize.

La pacienții cu hipertensiune arterială malignă doza inițială recomandată este de 12,5 mg sau 25 mg captopril de 2-3 ori pe zi; dozele se majorează la fiecare 24 de ore (sau mai puțin) până când se obține un răspuns satisfăcător al tensiunii arteriale.

Pentru tratamentul creșterii acute a tensiunii arteriale (crize hipertensive), se recomandă o doză de 25 mg captopril. Pacientul trebuie să mestece comprimatul și să-l țină sub limbă până la dizolvare. Efectul poate fi observat în 15-30 minute; dacă nu se observă un efect, doza poate fi repetată peste o oră.

Insuficiență cardiacă:

Doza inițială uzuală este de 6,25 mg până la 12,5 mg captopril de 2-3 ori pe zi. Doza trebuie ajustată în funcție de starea și necesitățile clinice ale pacientului după 2-4 săptămâni. O doză de 25 mg până la 50 mg de 2-3 ori pe zi este, în general, suficientă. Doza maximă recomandată este de 150 mg pe zi.

Infarct miocardic:

- *tratament de scurtă durată:* Tratamentul cu captopril trebuie să înceapă în spital cât mai curând posibil după apariția semnelor și / sau simptomelor la pacienții cu hemodinamică stabilă. Trebuie administrată o doză de test de 6,25 mg, cu o doză de 12,5 mg după 2 ore și o doză de 25 mg 12 ore mai târziu

Din ziua următoare, captopril trebuie administrat în doză de 100 mg / zi, în două administrări zilnice, timp de 4 săptămâni, dacă se justifică prin absența reacțiilor adverse hemodinamice. La sfârșitul celor 4 săptămâni de tratament, starea pacientului trebuie reevaluată înainte de a lua o decizie privind tratamentul pentru stadiul de post-infarct miocardic.

- *tratament cronic:* dacă tratamentul cu captopril nu a început în primele 24 de ore din stadiul de infarct miocardic acut, se sugerează ca tratamentul să fie instigat între a treia și a 16-a zi după infarct, după ce au fost atinse condițiile de tratament necesare (hemodinamică stabilă și gestionarea oricărei ischemii reziduale)

Tratamentul trebuie început în spital sub supraveghere strictă (în special a tensiunii arteriale)

până la atingerea dozei de 75 mg. Doza inițială trebuie să fie scăzută (vezi pct. 4.4), în special dacă pacientul prezintă o tensiune arterială normală sau scăzută la inițierea terapiei.

Tratamentul trebuie inițiat cu o doză de 6,25 mg urmată de 12,5 mg, de 3 ori pe zi timp de 2 zile și apoi de 25 mg de 3 ori pe zi, dacă este justificat de absența reacțiilor hemodinamice adverse.

Doza recomandată pentru cardioprotecție eficientă în timpul tratamentului de lungă durată este de 75 până la 150 mg zilnic în două sau trei doze. În cazurile de hipotensiune arterială simptomatică, ca în cazul insuficienței cardiace, doza de diuretice și / sau alte vasodilatatoare concomitente poate fi redusă pentru a atinge doza constantă de captopril.

Dacă este necesar, doza de captopril trebuie ajustată în conformitate cu reacțiile clinice ale pacientului. Captopril poate fi utilizat în combinație cu alte tratamente pentru infarctul miocardic, cum ar fi agenți trombolitici, beta-blocante și acid acetilsalicilic.

Nefropatie diabetică de tip I

La pacienții cu nefropatie diabetică de tip I, doza zilnică recomandată de captopril este de 75-100 mg în doze divizate. Dacă se dorește scăderea suplimentară a tensiunii arteriale, se pot adăuga medicamente antihipertensive suplimentare.

Insuficiență renală:

Deoarece captoprilul este excretat în principal prin rinichi, la pacienții cu insuficiență renală doza trebuie redusă, iar intervalul între administrări trebuie majorat.

Dacă pacienții cu insuficiență renală severă necesită tratamentul concomitent cu diuretice, utilizarea unui diuretic de ansă (de exemplu, furosemid) este preferabilă unui diuretic tiazidic, care ar trebui evitat.

La pacienții cu insuficiență renală, poate fi recomandată următoarea doză zilnică pentru a evita acumularea de captopril.

Clearance-ul creatininei (ml/min/1.73 m ²)	Doza inițială zilnică (mg)	Daily maximum dose (mg)
>40	25-50	150
21-40	25	100
10-20	12.5	75
<10	6.25	37.5

Hemodializă

După o ședință de hemodializă cu durată de 4 ore, aproximativ 50% din doza de captopril trebuie administrată repetat.

Pacienți vârstnici:

La fel ca și în cazul altor agenți antihipertensivi, la pacienții vârstnici care pot avea o funcție renală redusă și alte disfuncții ale organelor, trebuie luată în considerare inițierea terapiei cu o doză inițială mai mică (6,25 mg de două ori pe zi). Doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale și menținută cât mai jos posibil pentru a obține un control adecvat.

Copii și adolescenți:

Eficacitatea și siguranța captoprilului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost pe deplin stabilite. Captoprilul poate fi administrat la copii și adolescenți numai dacă tratamentul

cu alte antihipertensive nu a fost destul de eficient. Utilizarea captoprilului la copii și adolescenți trebuie inițiată sub o supraveghere medicală atentă.

Doza inițială recomandată pentru copii este de 0,3 mg/kg de greutate corporală

Doza inițială de captopril este de aproximativ 0,3 mg / kg greutate corporală. Pentru pacienții care necesită precauții speciale (copii cu disfuncție renală, copii prematuri, nou-născuți și sugari, deoarece funcția lor renală nu este aceeași ca la copiii mai mari și adulții), doza inițială trebuie să fie de 0,15 mg captopril / kg greutate corporală. În general, captopril este administrat la copii de 3 ori pe zi, dar doza și intervalul de doză trebuie să fie adaptate în mod individual în funcție de răspunsul pacientului.

Ajustarea dozei la copii cu greutate mai mică de 40 kg nu este posibilă cu comprimatele disponibile în prezent.

Mod de administrare

Kaptopril trebuie administrat înainte de mese. Administrarea captoprilului concomitent cu alimente încetinește absorbția și reduce biodisponibilitatea.

Dacă captoprilul este plasat sub limbă, acesta este absorbit mai rapid, decât după administrarea orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, alți inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de angioedem la tratamentul anterior cu inhibitori ai ECA sau din alte cauze.
- Stenoză bilaterală de arteră renală hemodinamic semnificativă sau stenoză hemodinamic semnificativă a arterei pe rinichi solitar.
- Porfirie.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Administrarea concomitentă a Kaptopril cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Utilizarea concomitentă în terapia cu sacubitril / valsartan. Tratamentul cu Kaptopril nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril / valsartan (vezi și secțiunile 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială

Hipotensiunea arterială se observă rar la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată. Hipotensiunea arterială simptomatică este mai probabil să apară la pacienții hipertensivi cu hipovolemie și/sau hiponatremie în urma terapiei diuretice intensive, respectării unei diete hiposodate, în urma diareei, vărsăturilor, sau hemodializei. Depleția de volum și/sau hiponatremia trebuie corectate înainte de administrarea unui inhibitor al ECA și trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică. Ca și în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu boli cardiovasculare ischemice sau cerebrovasculare poate crește riscul de infarct miocardic sau accident vascular cerebral. Dacă se dezvoltă hipotensiune arterială pacientul trebuie așezat în poziția culcat pe spate. Poate fi necesară repleția de volum cu soluție salină izotonică administrată intravenos. Hipotensiunea arterială simptomatică cu toate consecințele sale clinice (de la sincopă și greață până la insuficiență renală acută, accident vascular cerebral sau infarct miocardic și/sau deces) poate să apară chiar și peste câteva ore după prima doză. Hipotensiunea arterială apărută după prima doză este periculoasă pentru pacienții cu boală cardiacă ischemică sau boală cerebrovasculară, de asemenea, pentru pacienții vârstnici.

Hipotensiunea arterială și consecințele sale grave sunt rare și tranzitorii. Acestea pot fi evitate prin suspendarea tratamentului cu diuretice și a dietei hiposodate înainte de inițierea tratamentului cu Kaptopril, dacă este posibil. Dacă tratamentul cu diuretic nu poate fi suspendat, se recomandă ca terapia să fie inițiată cu cea mai mică doză de Kaptopril (6,25 mg).

Hipotensiunea arterială tranzitorie nu reprezintă o contraindicație pentru tratamentul cu Kaptopril. După ce tensiunea arterială și volumul plasmatic au fost corectate, dozele ulterioare sunt, de obicei, bine tolerate.

Dacă apare hipotensiune arterială simptomatică recurentă, se recomandă reducerea dozei sau suspendarea tratamentului.

Blocul dublu al sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II sau aliskiren crește riscul de hipotensiune arterială, hiperkaliemie și scădere a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocul dublu al SRAA prin utilizarea combinată de inhibitori ai ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II sau aliskiren (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia prin blocul dublu este considerată absolut necesară, aceasta trebuie efectuată doar sub supraveghere de specialitate și sub rezerva monitorizării atente frecvente a funcției renale, electroliților serici și a tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocantele receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizate concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Stenoza aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, șoc cardiogen

Inhibitorii ECA trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu insuficiență valvulară a ventriculului stâng și obstrucția tractului de ejeție și trebuie evitați în caz de șoc cardiogen și obstrucție semnificativă hemodinamic.

Hipertensiune renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială și insuficiență renală atunci când pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză a arterei renale pe rinichiul solitar funcțional sunt tratați cu inhibitori ai ECA. Pierderea funcției renale poate fi însoțită doar de modificări minore ale creatininemiei. La acești pacienți tratamentul trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală, cu doze mici, cu titrare atentă și monitorizarea funcției renale.

Hipersensibilitate/Angioedem

În timpul tratamentului cu Kaptopril poate apărea angioedem al feței și gâtului, limbii, glotei, laringelui și extremităților. În caz de apariție a angioedemului, de obicei, este suficientă suspendarea medicamentului și monitorizarea stării pacientului până la dispariția completă a simptomelor. În cazurile când edemul a fost limitat la nivelul feței și buzelor, starea generală se ameliorează fără tratament, deși antihistaminicele sunt utile în ameliorarea simptomelor. Angioedemul asociat cu edem laringian poate fi fatal. Angioedemul limbii, glotei și laringelui trebuie tratat imediat cu adrenalină (0,3 ml până la 0,5 ml soluție adrenalină 1: 1000, subcutanat). Se recomandă menținerea permeabilității căilor respiratorii prin intubare și, dacă este necesar, prin laringotomie.

La pacienții de rasă negroidă tratați cu inhibitori ai ECA a fost raportată o incidență mai mare a angioedemului, comparativ cu alte rase. Pacienții cu antecedente de angioedem fără legătură cu tratamentul cu inhibitori ai ECA pot avea un risc crescut de angioedem în timpul tratamentului cu un inhibitor 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, fără prezența unui angioedem facial și niveluri

normale de esterază C-1. Angioedemul a fost diagnosticat prin proceduri speciale, inclusiv tomografie computerizată abdominală, examen cu ultrasunete sau prin intervenție chirurgicală, iar simptomele s-au rezolvat după sistarea inhibitorului ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților tratați cu inhibitori ai ECA, care prezintă dureri abdominale (vezi pct. 4.8).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril / valsartan este contraindicată datorită riscului crescut de angioedem. Tratamentul cu sacubitril / valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de captopril. Tratamentul cu captopril nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril / valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate duce la un risc crescut de angioedem (de exemplu, edemul căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără insuficiență respiratorie) (vezi pct. 4.5). Este necesară precauție la începutul tratamentului cu racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin la un pacient care ia deja un inhibitor ECA.

Tuse

Tusea a fost raportată la utilizarea inhibitorilor ECA. Caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispare după întreruperea tratamentului.

Hiperkaliemie

Inhibitorii ECA pot provoca hiperkalemie, deoarece inhibă eliberarea de aldosteron. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. În timpul tratamentului cu Kaptopril poate să apară hiperkaliemie, în special la pacienții cu insuficiență renală cronică, pacienții cu diabet zaharat care administrează concomitent diuretice care economisesc potasiul (cum ar fi spironolactona, amilorid, triamteren), comprimate cu conținut de potasiu sau care iau alte medicamente asociate cu creșteri ale potasiului seric (de exemplu, heparină trimetoprim sau co-trimoxazol cunoscut și sub denumirea de trimetoprim / sulfametoxazol și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocați ai receptorilor angiotensinei). Diureticele care economisesc potasiu și blocantele receptorilor de angiotensină trebuie utilizate cu precauție la pacienții care primesc inhibitori ECA, iar potasiul seric și funcția renală trebuie monitorizate (vezi pct. 4.5).

Neutropenie și agranulocitoză

La pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv captopril, au fost raportate neutropenie, agranulocitoză, trombocitopenie și anemie.

La pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori de risc neutropenia apare rar.

Captoprilul trebuie utilizat cu precauție deosebită la pacienții cu colagenoze vasculare, care administrează terapie imunosupresoare, alopurinol sau procainamidă sau în prezența unei asocieri a acestor factori de risc, în special în caz de absență a insuficienței renale pre-existente. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții grave, care în câteva cazuri nu au răspuns la tratamentul intensiv cu antibiotice. Prin urmare, se recomandă efectuarea leucogramei înainte de tratament, la fiecare 2 săptămâni în primele 3 luni de tratament cu captopril și apoi periodic, iar pacienții trebuie sfătuiți să contacteze imediat medicul dacă observă orice semne de infecție (de ex., stări febrile, dureri în gât). Captoprilul și altă medicație concomitentă (vezi pct. 4.5) trebuie sistate dacă se constată sau se presupune prezența unei neutropenii (număr de neutrofile sub $1000/\text{mm}^3$). La majoritatea pacienților după sistarea captoprilului numărul de neutrofile a revenit rapid la valorile normale.

Proteinurie

Proteinuria poate apărea în special la pacienții cu insuficiență renală existentă sau la doze relativ mari de inhibitori ai ECA. Valoarea proteinelor urinare totale mai mare de 1 g pe zi a fost observată la aproximativ 0,7% dintre pacienții tratați cu captopril. Majoritatea pacienților au prezentat dovezi de boala renală pre-existentă sau au administrat doze relativ mari de captopril (peste 150 mg/zi), sau ambele. Sindromul nefrotic a fost determinat la aproximativ 1/5 dintre pacienții cu proteinurie. În majoritatea cazurilor, proteinuria s-a diminuat sau a dispărut pe parcursul a 6 luni, chiar dacă tratamentul cu captopril a fost sau nu continuat. Parametrii funcției renale, inclusiv azotul ureic și creatinina serică, au fost modificate în rare cazuri la pacienții cu proteinurie. La pacienții cu boală renală pre-existentă ar trebui determinate proteinele în urină (dip-stick în prima urină de dimineață) înainte de tratament și periodic ulterior.

Pacienții cu diabet zaharat

Captoprilul trebuie administrat cu precauție pacienților cu diabet zaharat. Nivelurile glicemiei trebuie monitorizate cu atenție la pacienții cu diabet zaharat tratați anterior cu medicamente antidiabetice orale sau insulină, în special în prima lună de tratament cu un inhibitor ECA. Poate fi necesară o reducere a dozei de insulină sau de antidiabetice orale la unii pacienți.

Intervenții chirurgicale și anestezie

La pacienții care au suportat intervenții chirurgicale majore și la cei care au administrat un medicament antihipertensiv în timpul anesteziei, captoprilul poate inhiba formarea angiotensinei II. Hipotensiunea arterială, care este considerată de către medic de a fi cauzată de acest mecanism, poate fi corectată prin creșterea volumului de lichid circulant.

Reacții anafilactice în timpul desensibilizării

Reacții anafilactice care au pus viața în pericol au fost raportate rar la pacienții care au administrat tratament de desensibilizare cu venin de himenoptere în timpul tratamentului cu un alt inhibitor ECA. La aceiași pacienți asemenea reacții pot fi evitate dacă administrarea inhibitorului ECA este întreruptă temporar, dar reapar la reluarea accidentală a administrării. Prin urmare, este necesară prudență la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA supuși procedurii de desensibilizare.

Reacții anafilactice la pacienții supuși hemodializei sau în timpul aferezei lipoproteinelor de densitate joasă (LDL)

Reacții anafilactice au fost raportate la pacienții supuși hemodializei cu utilizarea membranelor de dializă cu flux crescut sau pe parcursul aferezei lipoproteinelor cu densitate joasă cu absorbție de dextran sulfat. La acești pacienți trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a altei clase de medicamente antihipertensive.

Insuficiență hepatică

Rar, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care debutează cu insuficiență hepatică acută cu icter colestatic și progresează spre necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul acestui sindrom nu este elucidat. Dacă apare icter sau creșteri ale valorilor enzimelor hepatice în timpul tratamentului cu captopril, tratamentul trebuie întrerupt imediat, iar pacientul trebuie monitorizat atent și tratat, dacă este necesar.

Risc de hipokaliemie

Asocierea dintre un inhibitor al ECA cu un diuretic tiazidic nu exclude apariția hipokaliemiei. Trebuie efectuată monitorizarea periodică a kaliemiei.

Asociere cu litiu

Kaptopril nu este recomandat în asociere cu litiu, datorită potențării toxicității litiului (vezi pct. 4.5).

Diferențe etnice

Ca și în cazul altor inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, Kaptopril este aparent mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de rasă negroidă, decât la cei din alte rase, probabil datorită prevalenței mai mari a valorilor scăzute ale reninei în populația hipertensivă de rasă negroidă.

Copii și adolescenți

Având în vedere că eficacitatea și siguranța captopril la copii nu au fost pe deplin stabilite, medicamentul ar trebui administrat nou-născuților și copiilor numai dacă tratamentul cu alte antihipertensive nu a fost suficient de eficient (vezi pct. 4.2).

Sarcina

Tratamentul cu inhibitori ai ECA nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu un inhibitor al ECA este considerată esențială, pacientele care planifică să rămână gravide trebuie trecute cât mai curând posibil pe tratamente antihipertensive alternative cu un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Când sarcina este diagnosticată, tratamentul cu inhibitorii ECA trebuie întrerupt imediat, și, dacă este cazul, trebuie inițiată terapie alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Kaptopril conține ca excipient lactoza 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.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a captoprilului cu alimente sau antiacide încetinește absorbția captoprilului. Nu se recomandă consumul de alcool în timpul tratamentului cu captopril, deoarece alcoolul potențează efectul antihipertensiv al acestuia.

Diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu

Deși potasiul seric rămâne, de obicei, în limite normale, hiperkalemia poate apărea la unii pacienți tratați cu captopril.

Nu se recomandă administrarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul (spironolactonă, amilorid sau triamteren), suplimentelor de potasiu sau substituenților de sare care conțin potasiu, deoarece poate provoca hiperkaliemie. De asemenea, este necesară precauție, atunci când captopril este administrat concomitent cu alți agenți care cresc potasiul seric, cum ar fi trimetoprimul și cotrimoxazolul (trimetoprim / sulfametoxazol), deoarece trimetoprimul este cunoscut ca acționând ca un diuretic care economisește potasiu precum amilorida. Prin urmare, combinația de captopril cu medicamentele menționate mai sus nu este recomandată. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu precauție și cu monitorizarea frecventă a kaliemiei, datorită hipokaliemiei demonstrate (vezi pct. 4.4). Administrarea concomitentă a captoprilului cu glicozide digitale nu provoacă interacțiuni periculoase relevante clinic.

Efectul antihipertensiv al captoprilului este redus de către analgezice, epoetină, estrogeni și contraceptive orale combinate, carbenoxolonă, corticosteroizi și naloxonă.

Diuretice (tiazide sau diuretice de ansă)

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 suspendarea diureticului, prin creșterea aportului de volum sau de sare sau prin inițierea tratamentului cu o doză mică de captopril. Cu toate acestea, în studii specifice cu hidroclorotiazidă sau furosemid nu au fost stabilite interacțiuni medicamentoase semnificative clinic.

Alte antihipertensive

Captopril a fost administrat în condiții de siguranță concomitent cu alte medicamente antihipertensive utilizate în mod obișnuit (de exemplu, beta-adrenoblocante și blocante ale canalelor de calciu cu acțiune prelungită).

Administrarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensive ale captoprilului. Tratamentul concomitent cu nitroglicerină, alți nitrați sau alte vasodilatatoare, ar trebui administrat cu prudență.

Datele din studiile clinice au demonstrat că blocul dublu al sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) prin utilizarea combinată a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II sau aliskiren este asociat cu o incidență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiune arterială, hiperkaliemie și insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu utilizarea unui singur medicament cu acțiune asupra RAAS (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente alfa-adrenoblocante

Utilizarea concomitentă cu alfa-adrenoblocante poate crește efectele antihipertensive ale captoprilului și riscul de hipotensiune arterială ortostatică.

Tratamentul infarctului miocardic acut

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

Antidepresive și/sau antipsihotice triciclice

Inhibitori ECA pot crește efectul hipotensiv al unor antidepresive triciclice și antipsihotice (vezi pct. 4.4). Poate apărea hipotensiune arterială posturală.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

S-a demonstrat ca medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și inhibitori ECA exercită un efect aditiv asupra creșterii potasemiei, în timp ce funcția renală poate scădea. Aceste efecte sunt, în principiu, reversibile. Rar, poate apărea insuficiență renală acută, în special la pacienții cu funcție renală compromisă, cum ar fi persoanele în vârstă sau deshidratate. Administrarea cronică a AINS poate diminua efectul antihipertensiv al unui inhibitor al ECA.

Probenecid

Probenecidul reduce clearance-ul renal al captoprilului și crește nivelurile sale serice.

Litiu

Creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice și toxicității litiului au fost raportate în timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ai ECA.

Adminstrarea concomitentă de diuretice tiazidice poate crește riscul de toxicitate a litiului și spori riscul deja crescut de toxicitate a litiului indus de inhibitorii ECA. Prin urmare, asocierea de captopril cu litiu nu este recomandată și trebuie efectuată o monitorizare atentă a litemiei în cazul în care asocierea se dovedește necesară.

Alopurinol, procainamidă, citostatice sau imunosupresive

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA poate conduce la un risc crescut de leucopenie, mai ales atunci când ultimele sunt administrate în doze superioare celor recomandate în prezent. Au existat, de asemenea, rapoarte în literatura de specialitate despre reacții de hipersensibilitate (sindromul Stevens-Johnson, artralgii, mialgii și febră) în timpul administrării concomitente de alopurinol și captopril.

Simptomimetice

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

Antidiabetice

Studiile farmacologice au demonstrat ca inhibitori ai ECA (inclusiv captopril) pot potența efectele hipoglicemizante ale insulinei și antidiabeticelor orale (cum ar fi derivații de sulfoniluree). În caz de aceste interacțiuni foarte rare, poate fi necesară reducerea dozei de insulină sau antidiabetice orale la unii pacienți.

Medicamente care cresc riscul de angioedem

Utilizarea concomitentă de inhibitori ECA cu sacubitril / valsartan este contraindicată, deoarece aceasta crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Pacienții care iau inhibitori ECA concomitenți cu racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin pot determina un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

Co-trimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol)

Pacienții care iau co-trimoxazol concomitent (trimetoprim / sulfametoxazol) pot avea un risc crescut de hiperkaliemie (vezi pct. 4.4).

Ciclosporină

În timpul utilizării concomitente de ciclosporină și inhibitori de ECA poate apărea hipercalemia. Se recomandă monitorizarea potasiului seric.

Heparina

Hipercalemia poate apărea în timpul utilizării concomitente de inhibitori de ECA cu heparină. Se recomandă monitorizarea potasiului seric.

Biochimie clinică

Captopril poate provoca pozitivarea testului de determinare a acetonei în urină.

Aldesleukina, medicamentele dopaminergice și relaxantele musculare pot potența efectul antihipertensiv al captoprilului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Administrarea inhibitorilor ECA nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (a se vedea pct. 4.1).

Utilizarea inhibitorilor ECA este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru (a se vedea pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice cu privire la riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu sunt concludente. Cu toate acestea, nu se poate exclude o ușoară creștere a riscului. Cu excepția cazurilor de urgență, la pacientele care planifică o sarcină tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie înlocuit cu medicamente

antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit în timpul sarcinii. După diagnosticarea unei sarcini tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie sistat imediat și, dacă este necesar, se va iniția tratament alternativ.

Este cunoscut faptul că expunerea la inhibitori ai ECA în al doilea și al treilea trimestru induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (a se vedea pct. 5.3).

La administrarea unui inhibitor al ECA în al doilea trimestru de sarcină se recomandă monitorizarea cu ajutorul examenului cu ultrasunete a funcției renale și a craniului fătului.

Nou-născuții de la mame care au administrat inhibitori ai ECA trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția hipotensiunii arteriale (a se vedea pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Datele farmacocinetice limitate existente indică o concentrație foarte scăzută în laptele uman (a se vedea pct. 5.2). Deși concentrațiile scăzute în laptele matern par irelevante din punct de vedere clinic, din cauza riscului ipotetic de efecte cardiovasculare și renale și în lipsa experienței clinice suficiente, nu se recomandă administrarea de captopril mamelor sugarilor născuți prematur, de asemenea în primele câteva săptămâni după naștere.

În cazul sugarilor mai mari, poate fi luată în considerare utilizarea Kaptopril de către mamele care alăptează, dacă este cazul, cu monitorizarea apariției efectelor adverse posibile la sugar.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Captoprilul are o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Mai ales la inițierea tratamentului, la modificarea dozei, sau atunci când este administrat în asociere cu alcool, provoacă o scădere excesivă a tensiunii arteriale și amețeli la unii pacienți.

Aceste efecte depind de susceptibilitatea individuală și, indirect, reduc temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse care pot apărea pe parcursul tratamentului cu Kaptopril sunt prezentate în următoarele grupe, conform frecvenței:

- Foarte frecvente ($>1/10$),
- frecvente ($>1/100$ și $<1/10$),
- mai puțin frecvente ($>1/1000$ și $<1/100$),
- rare ($>1/10000$ și $<1/1000$),
- foarte rare ($<1/10000$),
- cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimate din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile adverse sunt enumerate în ordinea descrescătoare a severității.

Frecvența reacțiilor adverse enumerate conform sistemelor individuale de organe:

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
<i>Investigații diagnostice</i>				proteinurie, eozinofilie, hiponatriemie, creșterea nivelului seric de potasiu, uree, creatinină și bilirubină, scăderea nivelului seric de hemoglobină, scăderea hematocritului, leucopenie,

				trombocitopenie, eozinofilie, titru crescut de
				anticorpi antinucleari (ANA), creșterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>			anorexie	hiperkaliemie, hyponatremie, hipoglicemie (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări cardiace</i>		tahicardie, tahiaritmii, angină pectorală, palpitații		stop cardiac, șoc cardiogen
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>				neutropenie sau agranulocitoză (vezi pct. 4.4), pancitopenie (în special la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4)), anemie (aplastică sau hemolitică), trombocitopenie, limfadenopatie, eozinofilie, maladii autoimune și/sau titru crescut de anticorpi antinucleari (ANA)
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	disgeuzie, amețeli	cefalee și parestezie	somnolență,	evenimente cerebrovasculare, inclusiv accident vascular cerebral, sincopă
<i>Tulburări oculare</i>				Vedere încețoșată
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	tuse uscată, iritantă, neproductivă (vezi pct. 4.4) și dispnee			bronhospasm, rinită, alveolită alergică sau pneumonită eozinofilică
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	greață, vărsături, gastrită, dureri abdominale, diaree, constipație, xerostomie, ulcer peptic, dispepsie		ulcere aftoase în cavitatea bucală și pe limbă, angioedem intestinal (vezi pct. 4.4)	glosită, pancreatită
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			tulburări ale funcției renale, inclusiv insuficiență renală, poliurie, oligurie și poliachiurie	sindrom nefrotic

<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului</i>	prurit cu sau fără erupții cutanate	angioedem (vezi pct. 4.4)		urticarie, sindrom Stevens-Johnson, eritem multiform,
<i>subcutanat</i>	tranzitorii, erupții cutanate tranzitorii și alopecie			fotosensibilizare, eritrodermie, reacții pemfigoide și dermatită exfoliativă
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>				mialgie, artralgie
<i>Tulburări vasculare</i>		hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4), sindrom Raynaud, eritem, paliditate hipotensiune ortostatică		
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		dureri toracice, fatigabilitate, slăbiciune		febră
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				insuficiență hepatică, colestază (inclusiv icter), hepatită, inclusiv necroză hepatică, creșterea valorilor enzimelor hepatice și a bilirubinei, creșterea nivelului fosfatazei alcaline din sânge
<i>Tulburări ale sistemului reproductiv și sânelui</i>				impotență, ginecomastie
<i>Tulburări psihice</i>	tulburări de somn			confuzie, depresie

Dacă apar reacții adverse severe, tratamentul trebuie sistat.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după punerea pe piață a medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea echilibrului risc/beneficiu al medicamentului.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul Agenției

Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradozaj

Simptome: hipotensiune arterială severă, șoc, stupoare, bradicardie, dezechilibre electrolitice și insuficiență renală.

Tratament: se recomandă măsuri pentru prevenirea absorbției (lavaj gastric, administrarea de enterosorbenți și sulfat de sodiu, dacă au trecut până la 30 de minute de la ingerare) și de eliminare rapidă a medicamentului din organism. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul

trebuie plasat în poziție supină, cu capul mai jos. Volumul plasmatic trebuie corijat prin perfuzii intravenoase cu soluție clorură de sodiu 9 mg/ml, la necesitate. Tensiunea arterială, respirația, ureea, creatinina serică și nivelul seric de potasiu trebuie monitorizate. Poate fi luată în considerare utilizarea de angiotensină II. Bradicardia și reacțiile vagale pronunțate trebuie tratate prin administrarea de atropină. Poate fi luată în considerare utilizarea unui pacemaker. În cazuri severe captoprilul poate fi îndepărtat din circuitul sanguin prin hemodializă. Clearance-ul prin dializă constituie 1,33-2 ml/s, în funcție de membranele de dializă utilizate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente cu acțiune asupra sistemului renină-angiotensină. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, simpli. Cod ATC: C09AA01.

Mecanism de acțiune

Captopril inhibă enzima de conversie a angiotensinei, care transformă angiotensina I în angiotensină II. Rezultatul inhibării ECA se manifestă prin reducerea concentrației de angiotensină II, creșterea activității reninei plasmatice și reducerea secreției de aldosteron. Efectul maxim asupra sistemului renină-angiotensină apare peste 1 oră și durează 6-8 ore; activitatea enzimei de conversie a angiotensinei în serul sanguin se restabilește peste 12-14 ore.

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu hipertensiune arterială, captoprilul dilata vasele rezistive și reduce rezistența periferică totală. Presiunea de încărcare pulmonară și tensiunea arterială pulmonară medie sunt, de asemenea, reduse, în timp ce rezistența vasculară pulmonară rămâne nemodificată. După o doză orală unică sau după administrarea dozelor repetate rezistența periferică sistemică se reduce cu aproximativ 10-30%. După o doză unică tensiunea arterială sistolică și diastolică se reduc cu aproximativ 10-20%. Frecvența contracțiilor cardiace și volumul de accident vascular cerebral, de obicei, rămân nemodificate. După o singură doză de captopril efectul hemodinamic este deja vizibil în 20-30 minute și este mai pronunțat după 1 oră. Acest efect persistă, de obicei, timp de 4-6 ore, iar după administrarea dozelor mari - chiar și timp de 8-12 ore. După câteva săptămâni de tratament cu captopril, tensiunea arterială se reduce suplimentar. După suspendarea tratamentului cu captopril, de obicei, nu se observă o creștere imediată a tensiunii arteriale.

La pacienții cu insuficiență cardiacă tratamentul pe termen scurt cu captopril (datorită efectelor asupra sistemului vascular descrise mai sus) determină o creștere a debitului cardiac (cu 25-30%) și a indicelui cardiac (cu 15-40%), în timp următorii indici scad: rezistența vasculară sistemică (cu 20-45%), rezistența vasculară pulmonară (cu 35-45%), rezistența vasculară totală (cu 25-35%), presiunea arterială pulmonară (cu 15-35%), presiunea de încărcare pulmonară (cu 25-50%), presiunea în atriul drept (cu 25-45%) și tensiunea arterială medie (cu 7-25%).

Frecvența contracțiilor cardiace, de obicei, rămâne nemodificată sau este ușor redusă (nesemnificativ din punct de vedere clinic). După o doză unică de captopril efectul hemodinamic se instalează după 30 minute, însă acesta este cel mai pronunțat după 60-90 minute; efectul persistă, de obicei, 3-8 ore. După întreruperea tratamentului frecvența contracțiilor cardiace este ușor crescută, fără a exista o agravare imediată a hemodinamicii.

Captopril are un loc special în profilaxia insuficienței cardiace și recurenței infarctului miocardic la pacienții post-infarct miocardic. După un infarct miocardic captoprilul reduce necroza miocardică, ameliorează metabolismul și reduce incidența aritmiilor apărute în urma reperfuziei mușchiului cardiac, reduce hipertrofia ventriculară, proliferarea excesivă a collagenului și previne lezarea celulelor musculare cardiace. Studiile clinice au demonstrat că inițierea precoce (între zilele 3 și 16 post-infarct) a terapiei pe termen lung la pacienții post-infarct miocardic cu disfuncție ventriculară stângă asimptomatică prelungește timpul de supraviețuire și reduce mortalitatea (mortalitatea din cauza bolilor cardiovasculare, infarct miocardic și insuficiență cardiacă congestivă cu 24%, mortalitatea datorată unui infarct miocardic recurent – cu până 32%), morbiditatea (morbiditya prin infarct miocardic recurent cu până 25%, morbiditatea prin insuficiență cardiacă congestivă cu 37%) și a numărului de spitalizări din cauza insuficienței cardiace (cu 22%).

Deoarece inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei acționează asupra rinichilor, acestea se poziționează printre medicamentele antihipertensive cele mai utile. Captoprilul scade rezistența vasculară renală, crește fluxul sanguin renal, filtrarea glomerulară, excreția de sodiu și apă, economisește potasiul, reduce eliminarea de proteine, acumularea de macromolecule mezangiale și previne, astfel, lezarea mezangiului și dezvoltarea glomerulosclerozei. Astfel, captoprilul păstrează și ameliorează, de asemenea, funcția renală și încetinește dezvoltarea bolilor renale progresive cronice (în special, nefropatie diabetică), inclusiv la pacienții fără hipertensiune arterială.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile clinice au demonstrat că la pacienții cu diabet zaharat de tip I, captoprilul reduce proteinuria (cu 30% în primele trei luni), încetinește progresia nefropatiei diabetice (reduce riscul de nefropatie simptomatică cu 67-76%) și reduce incidența stadiului terminal al insuficienței renale (hemodializă sau transplant de rinichi) sau deces (reduce riscul cu 51%). Acest efect al captoprilului este independent de activitatea sa antihipertensivă.

Două studii clinice mari randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) au examinat utilizarea combinației unui inhibitor al ECA cu un blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET a fost un studiu efectuat la pacienți cu antecedente de boli cardiovasculare sau cerebrovasculare sau diabet zaharat de tip 2 însoțit de dovezi de afectare a organelor-țintă. VA NEPHRON-D a fost un studiu efectuat la pacienți cu diabet zaharat tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii au demonstrat că nu există nici un efect benefic semnificativ asupra rinichilor și/sau rezultatelor cardiovasculare și mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, leziuni renale acute și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Având în vedere proprietățile farmacodinamice similare ale acestor grupe de medicamente, aceste rezultate sunt, de asemenea, relevante pentru alți inhibitori ai ECA și blocante ale receptorilor de angiotensină II.

Inhibitorii ECA și blocantele receptorilor angiotensinei II nu ar trebui administrate concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Altitudine (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a fost un studiu conceput pentru a testa beneficiul asocierii aliskiren la o terapie standard cu un inhibitor ECA sau un blocant al receptorilor angiotensinei II, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiuni renale cronice, boli cardiovasculare, sau ambele. Studiul a fost oprit anticipat, din cauza unui risc crescut de rezultate negative. Atât decesul din cauză cardiovasculară și accidentul vascular cerebral au fost numeric mai frecvente în grupul cu

aliskiren, decât în grupul placebo, cât și reacțiile adverse și reacțiile adverse grave (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală) au fost raportate mai frecvent în grupul cu aliskiren, decât în grupul placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Captoprilul este absorbit rapid din tractul gastrointestinal. Absorbția este de 70%. La pacienții hipertensivi timpul de înjumătățire plasmatică mediu prin absorbție este de 0,45 ore.

Biodisponibilitatea este de aproximativ 60%.

Dacă captoprilul este plasat sub limbă, acesta se absoarbe mai rapid decât după administrare orală. Administrarea concomitentă cu alimentele încetinește absorbția și reduce biodisponibilitatea captoprilului.

Captoprilul se determină în serul sanguin deja după 15 minute; 50% din concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în 30 minute, iar concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în 1 oră. După o oră, nivelurile serice ale captoprilului încep să scadă exponențial, iar la 8 ore după administrare sunt deja neglijabile.

Distribuție

Captoprilul și metaboliții săi sunt distribuiți rapid în toate țesuturile, însă nu traversează bariera hemato-encefalică. Aproximativ 25- 30% din captopril este covalent, însă tranzitoriu, legat de proteinele serice, în special de albumină. Volumul de distribuție la starea de echilibru al captoprilului este de aproximativ 0,7 l/kg.

Biotransformare

Captoprilul este ușor și extensiv metabolizat în ficat. Principalele sale cai metabolice sunt oxidarea și formarea dimerilor disulfidici și a altor disulfuri mixte cu tioli, cum ar fi glutatiónul și cisteina, și cu proteinele serice. Metaboliți disulfurați ai captoprilului sunt inactivi, însă există unele dovezi *in vivo* cu privire la conversia acestor metaboliți în formă activă. Aceasta explică absența corelației concentrație-efect între captopril și efectul său hipotensiv prelungit (mai prelungit decât ar fi anticipat pe baza parametrilor farmacocinetici), deoarece metaboliții pot fi reconvertiți în captopril.

Eliminare

Captoprilul este eliminat rapid din organism, în principal în stare nemodificată, prin rinichi. Principalul mecanism de eliminare este secreția tubulară și, într-o măsură mai mică, filtrarea glomerulară. Valoarea medie a clearance-ului total este de 0,8 l/kg/oră, iar clearance-ul renal mediu 0,4 l/kg/oră. Deoarece metabolismul captoprilului este neliniar și complex, timpul de înjumătățire plasmatică nu a putut fi determinat cu precizie, dar se presupune a fi de aproximativ 1,9 ore.

Lactația

Într-un raport care a inclus date parvenite de la 12 femei care au administrat pe cale orală 100 mg captopril de 3 ori pe zi, nivelul mediu al concentrației maxime în lapte a fost de 4,7 mcg/l și s-a determinat la 3,8 ore după administrare. Pe baza acestor date doza zilnică maximă pe care ar primi-o un sugar este mai mică de 0,002% din doza zilnică maternă.

Captoprilul poate fi eliminat din circuitul sanguin prin hemodializă și dializă peritoneală. Clearance-ul prin hemodializă este 1,33-2 ml/s, în funcție de filtrele utilizate. În timpul unei ședințe de hemodializă cu durată de 4 ore, 30-40% din captopril este eliminat din sânge, în timp ce clearance-ul metaboliților săi este mai puțin eficace.

Metaboliții disulfurați ai captoprilului sunt excretați mai lent prin rinichi decât captoprilul. Având în vedere că metaboliții disulfurați sunt reconvertiți în captopril în organism, poate fi

de anticipată o cumulare a captoprilului la pacienții cu insuficiență renală. Cumularea metaboliților captoprilului la pacienții cu insuficiență renală produce un efect farmacodinamic mai puternic și acțiune prelungită. La acești pacienți dozele de captopril trebuie ajustate în funcție de nivelul real al funcției renale. La pacienții cu insuficiență hepatică sistemul renină-angiotensină funcționează în mod normal. Deoarece captoprilul este un medicament și nu un pro-medicament, efectul său este comparabil cu cel observat la pacienții hipertensivi care nu au insuficiență hepatică.

La pacienții cu insuficiență cardiacă eliminarea captoprilului este mai lentă. Prin urmare, pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu o doză inițială mai mică de captopril, iar dozele trebuie ajustate în funcție de efectul terapeutic atins.

Farmacocinetica captoprilului la voluntari vârstnici sănătoși este aceeași ca la voluntarii tineri sănătoși. Prin urmare, pacienților vârstnici cu hipertensiune arterială și funcție renală normală se pot administra doze zilnice uzuale de captopril.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicității după doze repetate, genotoxicității, carcinogenității, toxicității asupra funcției reproductive.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină (E 460)

Amidon de porumb

Acid stearic

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (folie de aluminiu, folie din PVC): 20 comprimate (2 blistere a câte 10 comprimate) a câte 12,5 mg în cutie.

Blister (folie de aluminiu, folie din PVC): 20 comprimate (2 blistere a câte 10 comprimate) a câte 25 mg în cutie.

Blister (folie de aluminiu, folie din PVC): 20 comprimate (2 blistere a câte 10 comprimate) a câte 50 mg în cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice produs neutilizat trebuie nimicit în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

26928

26929

26930

9. DATA AUTORIZĂRII

05.07.2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>