

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

CAPTOPRIL POLFARMEX; 12,5 mg; tabletki

CAPTOPRIL POLFARMEX; 25 mg; tabletki

CAPTOPRIL POLFARMEX; 50 mg; tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletki zawiera 12,5 mg; 25 mg lub 50 mg kaptoprylu (*Captoprilum*).

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- nadciśnienie tętnicze,
- przewlekła niewydolność serca z osłabieniem czynności skurczowej komór, w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i, jeśli jest to właściwe, z glikozydami naparstnicy i beta-adrenolitykami,
- bezobjawowe zaburzenia czynności lewej komory (frakcja wyrzutowa $\leq 40\%$) po zawale mięśnia sercowego u pacjentów z ustabilizowanym stanem klinicznym,
- nefropatia cukrzycowa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ściśle wg zaleceń lekarza; dawkę preparatu należy określić indywidualnie, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Zalecana, maksymalna dawka dobową wynosi 150 mg na dobę.

Preparat może być podawany przed, podczas i po posiłku.

Nadciśnienie tętnicze:

Zalecana dawka początkowa wynosi 25-50 mg, podawana dwa razy na dobę. Dawka może być stopniowo zwiększana, w odstępach co najmniej dwutygodniowych do dawki 100-150 mg/dobę w

dwóch dawkach podzielonych by osiągnąć docelowe ciśnienie krwi. Kaptopryl może być stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) bądź z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi na przykład z tiazydami (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Dawka kaptoprylu podawana raz na dobę może być stosowana w leczeniu skojarzonym z preparatami przeciwnadciśnieniowymi takimi jak tiazydowe leki moczopędne (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

U pacjentów z dużą aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (hiperwoleミア, nadciśnienie nerkowo-naczyniowe, dekompensacja sercowa) zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 6,25 mg lub 12,5 mg podawanej raz na dobę. Rozpoczęcie leczenia powinno być ściśle kontrolowane. Następnie dawki podawane są 2 razy na dobę. Dawka może być stopniowo zwiększana do 50 mg lub 100 mg na dobę i podawana w jednej lub dwóch dawkach.

Niewydolność serca:

Leczenie niewydolności serca kaptoprylem powinno być ściśle kontrolowane.

Dawkowanie przeważnie zaczyna się od 6,25 mg do 12,5 mg podawanych dwa lub trzy razy na dobę. Przejście z dawki podtrzymującej do maksymalnej dawki 150 mg na dobę w dawkach podzielonych powinno odbywać się w zależności od odpowiedzi klinicznej danego pacjenta. Dawka powinna być zwiększana stopniowo, w odstępach co najmniej 2 tygodniowych o ile pacjent ją toleruje.

Zawał serca:

Krótkotrwałe leczenie: leczenie preparatem Captopril Polfarmex powinno zacząć się w szpitalu tak szybko jak to możliwe do momentu gdy pacjent będzie stabilny.

Początkowa dawka wynosi 6,25 mg następnie po 2 godzinach należy podać 12,5 mg i 25 mg 12 godzin później.

Następnie należy podawać 100 mg kaptoprylu w dwóch dawkach podzielonych przez 4 tygodnie pod warunkiem, że nie występowały niekorzystne reakcje hemodynamiczne.

Pod koniec 4 tygodnia leczenia, przed decyzją o podjęciu leczenia pozawałowego należy określić stan pacjenta.

Długotrwałe leczenie: jeżeli leczenie kaptoprylem nie zostało podjęte w czasie 24 godzin po ciężkim zawale serca, zaleca się rozpocząć leczenie pomiędzy 3 a 16 dniem, pod warunkiem, że przed rozpoczęciem leczenia spełnione będą odpowiednie warunki (stabilna hemodynamika, pełna diagnoza szcążkowego niedokrwienia). Leczenie powinno zacząć się w szpitalu pod ścisłą kontrolą lekarską aż do osiągnięcia dawki 75 mg. Dawka początkowa musi być niewielka, szczególnie gdy pacjent wykazuje normalne albo obniżone ciśnienie krwi podczas początkowego stadium leczenia. Leczenie

powinno zacząć się od dawki 6,25 mg do 12,5 mg 3razy na dobę podawanej przez 2 dni, następnie 25 mg 3 razy na dobę o ile nie wystąpiły niekorzystne zmiany hemodynamiczne. Dla osiągnięcia efektu kardioprotekcyjnego podczas leczenia długotrwałego zaleca się dawkę 75 mg do 150 mg na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych. W przypadku objawowego niedociśnienia, jak występuje w niewydolności serca, dawka diuretyku i (lub) innego towarzyszącego leku rozszerzającego naczynia może być zmniejszona w odniesieniu do określonej stałej dawki kaptoprylu.

Kaptopryl może być stosowany w połączeniu z innymi preparatami stosowanymi w niewydolności serca takimi jak preparaty trombolityczne, beta-blokery albo kwas acetylosalicylowy.

Nefropatia cukrzycowa typu I:

Zalecana dawka wynosi 75 mg do 100 mg w dawkach podzielonych.

Jeżeli dodatkowo wskazane jest obniżenie ciśnienia można zastosować preparat przeciwnadciśnieniowy.

Niewydolność nerek:

Z uwagi na to, że kaptopryl jest wydalany głównie przez nerki, dawkowanie powinno być zredukowane bądź przerwy w dawkowaniu powinny być zwiększone u pacjentów z zaburzoną funkcją nerek. Jeżeli terapia towarzysząca diuretykami jest konieczna u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, preferowana są diuretyki pętlowe (na przykład furosemid) zamiast tiazydowych leków moczopędnych.

U pacjentów z niewydolnością nerek dawka dobową może być ustalona tak aby unikać odkładania się kaptoprylu.

Klirens kreatyniny (ml/min/1.73 m ²)	Dobowa dawka początkowa (mg)	Maksymalna dawka dobową (mg)
>40	25-50	150
21-40	25	100
10-20	12,5	75
<10	6,25	37,5

Pacjenci w podeszłym wieku:

Tak jak w przypadku innych preparatów przeciwnadciśnieniowych, terapia powinna zacząć się od najniższej dawki początkowej (6,25 mg 2 razy na dobę) u pacjentów w podeszłym wieku z możliwą zaburzoną funkcją nerek i dysfunkcją innych organów (patrz punkt 4.4).

Dawka powinna być ustalona w zależności od ciśnienia krwi pacjenta i powinna być stosowana jak najniższa dawka podtrzymująca.

Dzieci i młodzież:

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kaptoprylu nie zostało dokładnie ocenione. Stosowanie tego preparatu u dzieci i młodzieży powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarską. Początkowa dawka powinna wynosić 0,3 mg/kg mc. Dla pacjentów wymagających szczególnej uwagi (dzieci z zaburzoną czynnością nerek, u wcześniaków, noworodków i niemowląt, ponieważ ich czynność nerek jest inna niż u dzieci starszych i dorosłych) dawka początkowa powinna wynosić 0,15 mg/kg mc. Zazwyczaj kaptopryl jest podawany dzieciom 3 razy na dobę, ale dawka i odstępy między dawkami powinny być ustalane indywidualnie w zależności od stanu pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na kaptopryl lub inny inhibitor konwertazy angiotensyny lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- obrzęk naczynioruchowy spowodowany leczeniem inhibitorami konwertazy angiotensyny,
- dziedziczny bądź samoistny obrzęk angioneurotyczny,
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6),
- karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Captopril Polfarmex z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie:

Rzadko obserwowano niedociśnienie u pacjentów z niewyrównanym nadciśnieniem. Objawowe niedociśnienie jest częstsze u pacjentów z nadciśnieniem, którzy przyjmują diuretyki zmniejszające reabsorpcję sodu, na diecie niskosodowej, z biegunką, wymiotami lub poddawanych hemodializie. Poziom sodu powinien być wyrównany przed podaniem inhibitora konwertazy angiotensyny a także powinna być rozważona niższa dawka początkowa.

Pacjenci z niewydolnością serca są bardziej narażeni na niedociśnienie i dlatego zalecana jest niższa dawka początkowa podczas rozpoczynania terapii inhibitorami ACE.

Zalecana jest szczególna ostrożność podczas zwiększania dawki kaptoprylu lub diuretyku u pacjentów z niewydolnością serca.

W przypadku preparatów przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z niewydolnością sercowo-naczyniową lub chorobą naczyniowo-mózgową może zwiększać ryzyko zawału serca lub udaru. Jeżeli niedociśnienie pogłębia się, pacjenta należy położyć na plecach. Może być konieczne podanie dożylnie roztworu soli fizjologicznej.

Nadciśnienie nerkowo-naczyniowe:

Istnieje duże ryzyko niedociśnienia i niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, przyjmujących inhibitory ACE. Utrata funkcji nerek może objawiać się tylko łagodnymi zmianami kreatyniny w osoczu. U tych pacjentów leczenie powinno rozpocząć się pod ścisłą kontrolą, od niskich dawek, ostrożnego dawkowania i kontrolowania funkcji nerek.

Niewydolność nerek:

W przypadku upośledzenia funkcji nerek (klirens kreatyniny ≤ 40 ml/min), dawka kaptoprylu musi być dostosowana do klirensu kreatyniny pacjenta (patrz punkt 4.2), a dawkowanie w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie. U tych pacjentów należy kontrolować stężenie potasu i kreatyniny.

Obrzęk naczynioruchowy:

Obrzęk naczynioruchowy kończyn, twarzy, ust, błony śluzowej, języka, głośni, krtani może pojawić się u pacjentów leczonych inhibitorami ACE w pierwszym tygodniu leczenia. Nie mniej jednak w rzadkich przypadkach ciężki obrzęk naczynioruchowy może pojawić się po długoterminowym leczeniu inhibitorami ACE. Leczenie w takim wypadku powinno być natychmiast przerwane. Obrzęk języka, głośni lub krtani może mieć skutek śmiertelny. Pomoc powinna być natychmiastowa. Pacjent powinien znaleźć się w szpitalu i być obserwowany przez 12 do 24 godzin, wypis jest możliwy dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

Kaszel:

Zanotowano przypadki kaszlu podczas stosowania inhibitorów ACE, który ustępował po zaprzestaniu terapii.

Niewydolność wątroby:

Rzadko stosowanie inhibitorów ACE było związane z wystąpieniem żółtaczki cholestatycznej i postępującej piorunującej martwicy wątroby i (czasami) śmierci. Mechanizm tych objawów nie jest do końca wyjaśniony. U pacjentów przyjmujących ACE inhibitory, u których rozwinęła się żółtaczka albo zanotowano podwyższony poziom enzymów wątrobowych, powinno przerwać się leczenie inhibitorami ACE i obserwować pacjenta.

Hiperkaliemia:

Podniesiony poziom potasu zaobserwowano u pacjentów leczonych inhibitorami ACE w tym kaptoprylem. Do pacjentów szczególnie narażonych na wystąpienie hiperkaliemii należą pacjenci z niewydolnością nerek, cukrzycą, oraz pacjenci przyjmujący diuretyki oszczędzające potas, preparaty potasu oraz produkty zawierające sole potasu, albo inne leki które podwyższają poziom potasu we krwi (np. heparyna). Jeśli zażywanie wyżej wymienionych preparatów jest konieczne, należy kontrolować stężenie potasu w osoczu surowicy krwi.

Lit:

Nie należy łączyć litu z kaptoprylem (patrz punkt 4.5).

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej/ kardiomiopatia przerostowa:

Inhibitory konwertazy angiotensyny powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej i zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Neutropenia/agranulocytoza:

Neutropenia/agranulocytoza, trombocytopenia i anemia były obserwowane u pacjentów leczonych inhibitorami ACE w tym kaptoprylem. U pacjentów z normalną funkcją nerek i bez innych czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z kolagenozą naczyń, leczonych preparatami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem lub ich kombinacji, w szczególności jeśli wcześniej występowała u nich niewydolność nerek. U niektórych pacjentów rozwinęły się poważne infekcje, na które w kilku przypadkach nie działała silna terapia antybiotykowa. Jeśli u tych pacjentów stosowany jest kaptopryl zaleca się aby przed rozpoczęciem terapii zbadać liczbę białych krwinek. Badania te należy przeprowadzać co 2 tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia kaptoprylem, a następnie okresowo. Podczas stosowania kaptoprylu pacjenci powinni notować wszelkie oznaki infekcji (ból gardła, gorączkę). Kaptopryl i inne współtowarzyszące leki (patrz punkt 4.5) nie powinien być stosowany u pacjentów

u których występuje lub podejrzewa się występowanie neutropenii (liczba białych krwinek krwi mniejsza niż 1000/mm³).

U większości pacjentów liczba białych krwinek szybko powraca do normalnego poziomu po odstawieniu kaptoprylu.

Białkomocz:

Białkomocz może występować u pacjentów z niewydolnością nerek lub u pacjentów przyjmujących stosunkowo wysokie dawki inhibitorów ACE.

Całkowitą liczbę białek w moczu wyższą niż 1 g na dzień zaobserwowano u 0,7% pacjentów przyjmujących kaptopryl. U większość pacjentów występowała choroba nerek i (lub) przyjmowali oni stosunkowo wysokie dawki kaptoprylu (nadmiar 150 mg/dzień). Zespół nerczycowy występował u około 1/5 pacjentów z białkomoczem. W większości przypadków białkomocz zmniejszał się lub ustępował po 6 miesiącach od zaprzestania przyjmowania kaptoprylu. Parametry obrazujące działanie nerek, takie jak BUN i kreatynina rzadko zmieniają się u pacjentów z białkomoczem.

Pacjenci z chorobą nerek powinni kontrolować poziom białek w moczu podczas leczenia, a następnie co jakiś czas wykonywać testy z użyciem porannego moczu.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania:

Długotrwałe zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne były rzadko odnotowywane u pacjentów poddających się odczulaniu za pomocą jadu owadów błonoskrzydłych, zawierającego inny inhibitor ACE. U tych samych pacjentów, reakcji takich uniknięto poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE, ale pojawiały się ponownie po nieumyślnym wznowieniu leczenia. Dlatego, należy zachować ostrożność w stosowaniu inhibitorów ACE, u pacjentów którzy poddają się odczulaniu.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas dializy z użyciem błon filtracyjnych o dużej przepuszczalności/ aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL):

U pacjentów dializowanych z użyciem błon filtracyjnych o dużej przepuszczalności albo podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. W tej grupie pacjentów należy rozważyć zastosowanie innego rodzaju dializy, innej membrany lub leku z innej grupy.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie:

U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu z zastosowaniem środków znieczulających powodujących obniżenie ciśnienia krwi może dochodzić do niedociśnienia. Ciśnienie można skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

Pacjenci z cukrzycą:

U pacjentów z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle kontrolować stężenie glukozy we krwi podczas pierwszego miesiąca stosowania inhibitora ACE.

Laktoza:

Captopril Polfarmex zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany w przypadku wrodzonej galaktozemii, złego wchłaniania glukozy i galaktozy oraz niedoboru laktazy (rzadziej w chorobach metabolicznych).

Różnice etniczne:

Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, kaptopryl jest mniej efektywny przy niższym ciśnieniu krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów rasy białej. Prawdopodobnie spowodowane jest to małą aktywnością reninową osocza charakteryzującą populację rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS).

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub a liski ren u zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**Leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu:**

Inhibitory ACE łagodzą obniżenie stężenia potasu wywołane środkami moczopędnymi. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas, mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Gdy jednoczesne stosowanie kaptoprylu z tymi środkami jest wskazane z powodu

stwierdzonej hipokaliemii, należy stosować je ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne:

Tiazydy lub diuretyki pętlowe u pacjentów wcześniej leczonych wysokimi dawkami leków moczopędnych, na początku leczenia kaptoprylem, może dojść do obniżenia poziomu płynów co może doprowadzić do hipotonii (patrz punkt 4.4). Efekt hipotonii można zmniejszyć przez przerwanie przyjmowania leku moczopędnego, zwiększenie objętości płynów lub spożycie soli lub przez rozpoczęcie terapii od zastosowania małej dawki kaptoprylu. Jakkolwiek, żadnych znaczących klinicznie interakcji nie zaobserwowano podczas badań z hydrochlorotiazydami czy furosemidem.

Inne przeciwnadciśnieniowe leki:

Kaptopryl może być bezpiecznie stosowany razem z powszechnymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. z beta-blokerami i długodziałającymi blokerami kanału wapniowego). Wspólne stosowanie tych leków może powodować wzrost efektu podciśnieniowego kaptoprylu. Należy ostrożnie stosować kaptopryl łącznie z nitrogliceryną i innymi azotanami lub z innymi środkami rozszerzającymi naczynia.

Leczenie ostrego zawału mięśnia sercowego:

Kaptopryl może być stosowany łącznie z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach kardiologicznych), trombolitami, beta-blokerami i (lub) azotanami u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego.

Lit:

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE obserwowano odwracalne zwiększenie stężeń litu w surowicy oraz zwiększenie jego toksyczności. Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych z grupy tiazydów może zwiększać ryzyko toksycznego działania litu oraz nasilać już zwiększone ryzyko toksycznego działania litu przy przyjmowaniu inhibitorów ACE. Nie zaleca się stosowania kaptoprylu z litem, jeżeli jednak stosowanie tych leków łącznie jest konieczne, należy często oznaczać stężenia litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/ leki przeciwpsychotyczne:

Inhibitory ACE mogą zwiększać działanie podciśnieniowe pewnych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych (patrz punkt 4.4). Może dochodzić do podciśnienia posturalnego.

Allopurynol, prokainamid, cytostatyk oraz leki immunosupresyjne:

Wspólne stosowanie tych związków z inhibitorami ACE może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia leukopenii, szczególnie kiedy drugi lek jest stosowany w większej niż powszechnie zalecanej dawce.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne:

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stosowane jednocześnie z inhibitorami ACE wykazują działanie addycyjne prowadzące do zwiększenia stężenia potasu w surowicy, co może prowadzić do pogorszenia czynności nerek. Działanie to jest zazwyczaj odwracalne. Rzadko może wystąpić ostra niewydolność nerek, przeważnie u pacjentów, u których występuje ryzyko rozwoju niewydolności nerek, to jest u pacjentów w podeszłym wieku lub odwodnionych. Przewlekłe stosowanie NLPZ może zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitora ACE.

Leki sympatykomimetyczne:

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE. Pacjenci powinni być dokładnie monitorowani.

Leki przeciwcukrzycowe:

Badania farmakologiczne wykazały, że inhibitory ACE, włączając kaptopryl, mogą wspólnie z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, takimi jak sulfonilomocznik, spowodować nasilone obniżenie stężenia glukozy we krwi u cukrzyków. W przypadku wystąpienia tej rzadkiej interakcji, konieczne może być zmniejszenie dawki leku przeciwcukrzycowego podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE.

Chemia kliniczna (analitka lekarska):

Kaptopryl może spowodować, że test na obecność acetonu w moczu będzie fałszywie dodatni.

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

4.6 Cięża lub laktacja

Ciąża:

Nie zaleca się stosowania preparatu Captopril Polfarmex podczas pierwszego trymestru ciąży. Kiedy ciąża jest planowana lub jest już stwierdzona, należy najszybciej jak to możliwe, zastosować inne leczenie. Nie przeprowadzono badań kontrolnych z udziałem inhibitorów ACE na ludziach, lecz w ograniczonej liczbie przypadków ekspozycji na lek w pierwszym trymestrze ciąży nie zaobserwowano wad rozwojowych.

Leku nie należy stosować w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Wydłużona ekspozycja na kaptopryl podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest toksyczna dla płodu (zaburzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Laktacja:

Nie należy stosować preparatu Captopril Polfarmex w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Tak jak po innych lekach przeciwnadciśnieniowych, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych może być zaburzona, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia, po zmianie dawkowania, oraz po połączeniu leku z alkoholem. Zależy to od indywidualnych predyspozycji pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane odnotowane po zażyciu kaptoprylu i (lub) inhibitorów ACE:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadko: neutropenia/ agranulocytoza (patrz punkt 4.4), pancytopenia – szczególnie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.4), anemia (włączając w to anemię aplastyczną

i hemolityczną), trombocytopenia, powiększenie węzłów chłonnych, eozynofilia, choroby autoimmunologiczne i (lub) pozytywny wynik testu ANA.

Zaburzenia metabolizmu i żywienia:

Rzadko: anoreksja.

Bardzo rzadko: hiperkaliemia, hipoglikemia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia psychiczne:

Często: zaburzenia snu.

Bardzo rzadko: dezorientacja, depresja.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zaburzenie odczuwania smaku, zawroty głowy.

Rzadko: senność, bóle głowy i parestezje.

Bardzo rzadko: incydenty naczyniowo-mózgowe, tj. udar, omdlenie.

Zaburzenia oka:

Bardzo rzadko: niewyraźne widzenie.

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: tachykardia lub tachyarytmia, dławica piersiowa, palpacje.

Bardzo rzadko: zatrzymanie akcji serca, wstrząs sercowy.

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: niedociśnienie (patrz punkt 4.4), zespół Raynauda, czerwienienie się, bledność.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: suchy, irytujący (bez odkrztuszania) kaszel (patrz punkt 4.4), duszność.

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli, zapalenie śluzówki nosa, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych/ eozynofilowe zapalenie płuc.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

Często: mdłości, wymioty, podrażnienia żołądkowe, bóle brzucha, biegunka, zaparcia, suchość w ustach.

Rzadko: zapalenie jamy ustnej/ aftowe owrzodzenia.

Bardzo rzadko: zapalenie języka, wrzód trawienny, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo rzadko: zaburzenie czynności wątroby i zastój żółci (również żółtaczka), zapalenie wątroby wliczając martwicę, podwyższony poziom enzymów wątrobowych i bilirubiny.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: świąd z wysypką lub bez wysypki, wysypka i łysienie.

Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko: pokrzywka, zespół Stevensa Johnsona, rumień wielopostaciowy, uczulenie na światło, erytrodermia, pemfigoid i złuszczone zapalenie skóry.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:

Bardzo rzadko: bóle mięśniowe, bóle stawów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Rzadko: zaburzenia w funkcjonowaniu nerek, łącznie z niewydolnością, wielomocz, skąpomocz, zwiększenie częstotliwości oddawania moczu.

Bardzo rzadko: zespół nerczycowy.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Bardzo rzadko: impotencja, ginekomastia.

Zaburzenia ogólne:

Niezbyt często: ból klatki piersiowej, zmęczenie, złe samopoczucie.

Bardzo rzadko: gorączka.

Badania:

Bardzo rzadko: białkomocz, eozynofilia, zwiększenie stężenia potasu w surowicy, zmniejszenie stężenia sodu w surowicy, podwyższenie poziomu BUN, zwiększenie stężenia kreatyniny i bilirubiny w surowicy, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, leukocytów, trombocytów, zmniejszenie hematokrytu, pozytywny wynik testu ANA, podwyższony poziom OB.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel: + 48 22 49 21 301, fax: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania: ciężkie niedociśnienie, wstrząs, osłupienie, bradykardia, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek.

Jeżeli dojdzie do przedawkowania należy zapobiec absorpcji leku (np. przez wykonanie płukania żołądka, podanie w ciągu 30 minut od spożycia leku adsorbentów i siarczanu sodu). Bezpośrednio po przedawkowaniu leku należy doprowadzić do jego szybkiego wydalenia. W razie wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy położyć w pozycji jak we wstrząsie i za pomocą wlewu dożylnego szybko podać roztwór soli fizjologicznej. Należy również rozważyć podanie angiotensyny II. W razie wystąpienia bradykardii lub niepożądanych reakcji nerwu błędnego należy podać atropinę. Można również rozważyć zastosowanie rozrusznika.

Kaptopryl może być usunięty z organizmu przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory konwertazy angiotensyny.

Kod ATC: C09AA01.

Kaptopryl jest inhibitorem konwertazy angiotensyny (inhibitorem ACE), enzymu konwertującego angiotensynę I w angiotensynę II.

Inhibitory ACE powodują blokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Renina jest endogennym enzymem syntezowanym przez nerki i uwalnianym do krwiobiegu, gdzie przekształca angiotensynogen w niewykazujący żadnej aktywności biologicznej decapeptyd angiotensynę I.

Angiotensyna I jest przekształcana przez enzym konwertujący angiotensynę do angiotensyny II.

Angiotensyna II jest odpowiedzialna za zwężanie naczyń tętniczych, zwiększenie ciśnienia krwi, jak również pobudza gruczoł nadnerczowy do wydzielania aldosteronu. Zahamowanie aktywności ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zmniejszenia aktywności reninowej osocza oraz zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Obniżenie stężenia aldosteronu powoduje nieznaczny wzrost stężenia potasu w surowicy, co może prowadzić do nasilenia wydalania sodu i wody. Zahamowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego angiotensyny II na wydzielanie reniny prowadzi do wzrostu aktywności reninowej w osoczu.

Inną funkcją enzymów konwertujących jest rozkład bradykininy (peptyd kininy) do nieaktywnych metabolitów. Dlatego też, zahamowanie ACE prowadzi do zwiększenia aktywności krążących oraz miejscowych układów kalikreniny-kininy, co przyczynia się do rozszerzenia naczyń obwodowych, przez aktywację układu prostaglandyn. Prawdopodobnie, mechanizm ten jest powiązany z niedociśnieniem, wywołanym przez inhibitory ACE. Mechanizm ten jest również odpowiedzialny za pewne reakcje niepożądane.

Do maksymalnego obniżenia ciśnienia krwi dochodzi w okresie od 60 do 90 minuty po doustnym przyjęciu pojedynczej dawki kaptoprylu. Czas działania jest zależny od dawki. Aby osiągnąć maksymalny terapeutyczny efekt terapię trzeba stosować przez kilka tygodni, gdyż obniżanie ciśnienia krwi może postępować. Kaptopryl i leki moczopędne z grupy tiazydów działają addycyjnie powodując obniżanie ciśnienia krwi.

U pacjentów z niedociśnieniem kaptopryl powoduje obniżenie ciśnienia krwi, zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej, bez wpływu na częstość akcji serca i na zatrzymanie wody i sodu.

Podczas badań hemodynamicznych zaobserwowano, iż kaptopryl powoduje wyraźną redukcję obwodowego oporu tętniczego. Nie zaobserwowano istotnych zmian w przepływie krwi przez nerki czy we wskaźniku przesączania kłębuszkowego. U większości pacjentów działanie przeciwnadciśnieniowe kaptoprylu pojawia się po około 15-30 minutach od doustnego przyjęcia leku. Najlepszy rezultat osiąga się po 60-90 minutach. Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi obserwuje się po 3-4 tygodniach.

W czasie przyjmowania zalecanej dziennej dawki działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się nawet podczas leczenia długotrwałego. Czasowe zaprzestanie przyjmowania kaptoprylu nie powoduje szybkiego, nadmiernego wzrostu ciśnienia krwi (nawrotu choroby). Leczenie niedociśnienia za pomocą kaptoprylu prowadzi również do zmniejszenia przerostu lewej komory serca.

Badania hemodynamiczne u pacjentów z niewydolnością serca wykazały, że kaptopryl zmniejsza całkowity obwodowy opór naczyniowy i zwiększa pojemność żylną. Wpływa to na obniżenie ciśnienia wstępnego i następczego (zmniejszenie ciśnienia napełniania komory). Ponadto, zaobserwowano zwiększenie pojemności minutowej serca, poprawę wskaźnika sercowego i wydolności wysiłkowej. U pacjentów z zaburzeniem lewokomorowym ($LVEF \leq 40\%$), którzy brali udział w badaniu kontrolowanym za pomocą *placebo* dochodziło do zawału serca. Wykazano, że kaptopryl wydłuża czas życia oraz zmniejsza umieralność z powodów sercowo-naczyniowych (jeżeli kaptopryl zaczęto przyjmować od 3 do 16 dnia po zawale). Kaptopryl opóźnia rozwój objawowej niewydolności serca i zmniejsza liczbę pacjentów poddawanych hospitalizacji w porównaniu z *placebo*. Zmniejszyła się liczba pacjentów mających ponowny zawał serca, poddawanych zabiegowi rewaskularyzacji serca i (lub) potrzebujących dodatkowych leków, łącznie z diuretykami i (lub) naparstnicą lub potrzebujących zwiększenia dawki tych leków w porównaniu z *placebo*.

Już wcześniejsze badania wykazały, że kaptopryl zmniejsza ryzyko wystąpienia ponownego zawału serca oraz zmniejsza ilość zabiegów rewaskularyzacji serca (zaobserwowano to mimo że, nie było to przedmiotem badań).

Inne badania kontrolowane za pomocą *placebo*, na pacjentach po zawale serca, wykazały, że kaptopryl (podany w ciągu 24 godzin po zawale a następnie przyjmowany przez jeden miesiąc) znacząco zmniejsza umieralność po 5 tygodniach w porównaniu z *placebo*. Korzystne działanie kaptoprylu na zmniejszenie umieralności utrzymywało się nawet przez rok. Działanie kaptoprylu nie zależy od wieku, czy płci pacjenta, od obszaru zawału ani od równoczesnego stosowania innych tradycyjnych leków podawanych po zawale (leków przeciwplatek, beta-blokerów, kwasu acetylosalicylowego).

Nefropatia cukrzycowa u pacjentów z cukrzycą typu 1.

W kontrolowanym za pomocą *placebo*, wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym, przeprowadzonym na pacjentach z cukrzycą insulinozależną (typu 1) mających białkomocz, z lub bez nadciśnienia (jednocześnie przyjmujących inne leki przeciwnadciśnieniowe) wykazano, iż kaptopryl znacząco obniża (o prawie 51%) tempo podwajania się stężenia kreatyniny w porównaniu z *placebo*. Liczba zachorowań na końcową niewydolność nerek (prowadzącą do dializy, transplantacji) czy liczba zgonów również uległa znaczącej redukcji kiedy stosowano kaptopryl nie zaś *placebo* (51%). U pacjentów z cukrzycą i mikroalbuminurią leczonych kaptoprylem, zmniejsza się wydalanie albuminy w ciągu dwóch lat.

Kolejną korzyścią wynikającą z obniżenia ciśnienia krwi przez kaptopryl jest ochrona czynności nerek.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistaⁿ Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The 1/eterans Affairs Nefropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkalemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków ,

przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo- naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kaptopryl jest doustnym lekiem, który nie potrzebuje biotransformacji do aktywności. Średnia minimalna absorpcja wynosi około 75%. Maksymalne stężenie w osoczu pojawia się w ciągu 60-90 minut. Obecność pokarmu zmniejsza absorpcję o około 30-40%. Około 25-30% leku wiąże się z białkami osocza. Okres półtrwania kaptoprylu w krwi wynosi około 2 godzin. Więcej niż 95% zaabsorbowanego leku jest wydalane z moczem w ciągu 24 godzin. 40-50% leku pozostaje w postaci niezmienionej, reszta występuje w postaci nieaktywnych metabolitów dwusiarczku. Zaburzenie czynności nerek może być spowodowane akumulacją leku. Dlatego też pacjenci z zaburzoną czynnością nerek powinni mieć zmniejszoną dawkę leku i (lub) wydłużony odstęp czasu pomiędzy jego przyjmowaniem (patrz punkt 4.2).

Badania na zwierzętach wykazały, iż kaptopryl nie przekracza bariery krew-mózg w jakimś znaczącym stopniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przeprowadzone na zwierzętach podczas organogenezy nie wykazały teratogenicznego efektu. U niektórych gatunków kaptopryl powoduje toksyczność płodową, co może prowadzić do śmierci płodu w późnej ciąży, opóźnienia wzrostu i śmierci poporodowej.

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz rakotwórczości, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Captopril Polfarmex, 12,5 mg: blistry z folii PCV i folii aluminiowej termozgrzewalnej lub pojemniki z tworzywa sztucznego po 30 tabletek (3 blistry po 10 szt. lub 1 pojemnik po 30 szt.) w tekturowym pudełku.

Captopril Polfarmex, 25 mg: blistry z folii PCV i folii aluminiowej termozgrzewalnej po 30 tabletek (3 blistry po 10 szt. lub 1 pojemnik po 30 szt.), 40 tabletek (4 blistry po 10 szt. lub 1 pojemnik po 40 szt.), 90 tabletek (9 blistrów po 10 szt. lub 1 pojemnik po 90 szt.).

Captopril Polfarmex, 50 mg: blistry z folii PCV i folii aluminiowej termozgrzewalnej po 30 tabletek (3 blistry po 10 szt. lub 1 pojemnik po 30 szt.), 40 tabletek (4 blistry po 10 szt. lub 1 pojemnik po 40 szt.), 90 tabletek (9 blistrów po 10 szt. lub 1 pojemnik po 90 szt.).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

POLFARMEX S.A.

ul. Józefów 9

99-300 Kutno

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8308 (12,5 mg)

4952 (25 mg)

4953 (50 mg)

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**


25.09.2000 r./ 20.05.2005 r./ 14.06.2006 r. (12,5 mg)

16.05.2000 r./ 20.05.2005 r./ 14.06.2006 r. (25 mg)

16.05.2000 r./ 20.05.2005 r./ 14.06.2006 r. (50 mg)

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2014-11-17


Polfarmex S.A.
99-300 Kutno, ul. Józefów 9
tel. 24 357 44 44, fax 24 357 45 45
NIP 778-000-17-11