

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ALKADIL®/АЛКАДИЛ® 25 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 25 mg каптоприл.

Помошни супстанции со познато дејство: 43,70 mg лактоза, монохидрат.

За целосната листа на ексципиентите, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

Бели, тркалезни, рамни таблети со карактеристичен мирис и со пресечна линија од едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНИТОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Хипертензија

Алкадил е индициран за третман на есенцијална хипертензија.

Конгестивна срцева слабост

Алкадил е индициран за третман на хронична срцева слабост.

Срцево оштетување по миокарден инфаркт

Краткотраен третман (до 4 недели): Алкадил е индициран кај клинички стабилни пациенти во првите 24 часа од појавата на инфарктот.

Долготрајна превенција на симптоматска срцева слабост: Алкадил е индициран кај клинички стабилни пациенти со асимптоматска левовентрикуларна дисфункција.

Тип 1 дијабетична нефропатија

Алкадил е индициран за третман на макропротеинурична дијабетична нефропатија кај пациенти со тип I дијабетес.

4.2. Дозирање и начин на примена

Дозата треба да се приспособи според состојбата на пациентот (видете го делот 4.4) и според одговорот на крвниот притисок.

Препорачана максимална дневна доза е 150 mg.

Лекот се зема задолжително 1 час пред или 2 часа по јадење.



Хипертензија

Препорачана почетна доза е 25 – 50 mg дневно, поделени во две дози. Дозата може да се зголемува постепено, во интервал од најмалку 2 недели, до 100 – 150 mg/дневно поделени во две дози, со цел да се постигне посакуваниот крвен притисок. Алкадил може да се употребува самостојно или со друг антихипертензив, особено со тијазидните диуретици (видете ги деловите 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Еднократниот режим на дозирање може да биде посоодветен кога е потребно додавање на друг антихипертензив како што се тијазидните диуретици.

Кај пациенти со силно активен ренин-ангиотензин-алдостерон систем (хиповолемија, реноваскуларна хипертензија, срцева декомпресија) се препорачува да се започне со една доза од 6,25 mg или од 12,5 mg. При започнување со ваков режим потребен е постојан медицински надзор. Овие дози подоцна би се аплицирале двапати на ден. Дозата постепено може да се зголемува до 50 mg дневно како една или две дози, и ако е неопходно и до 100 mg дневно како една или две дози.

Срцева слабост

Терапијата со Алкадил при срцева слабост треба да се спроведува под постојан медицински надзор. Вообичаената почетна доза е 6,25 – 12,5 mg двапати или трипати дневно. Титрацијата на дозата за одржување (75 – 100 mg дневно) се базира на одговорот на пациентот, клиничкиот статус и на толерантноста, до максимум од 150 mg дневно поделени во дози. Дозата се зголемува постепено со интервали од најмалку 2 недели сè до процена на одговорот на пациентот.

Миокарден инфаркт

Краткотрајна терапија: Терапијата со Алкадил треба да започне што е можно поскоро во болнички услови веднаш по појавата на знаците и/или на симптомите кај пациенти со стабилен хемодинамски статус. Се применува тест-доза од 6,25 mg, по 2 часа се применува доза од 12,5 mg, и 12 часа подоцна се применува доза од 25 mg. Од следниот ден, треба да се применува 100 mg дневно, во две дози, во тек на четири недели, доколку нема појава на несакани хемодинамски реакции. На крајот од 4-неделниот третман состојбата на пациентот треба повторно да се процени пред да се донесе одлука за понатамошниот третман на постинфарктната состојба.

Хронична терапија: Доколку терапијата со Алкадил не започнала во првите 24 часа од појавата на миокардниот инфаркт, се препорачува лекувањето да започне помеѓу 3-от и 16-от ден од појавата на миокардниот инфаркт, кога ќе се постигнат услови за почеток на терапијата (стабилен хемодинамски статус и справување со каква било појава на исхемија). Лекувањето треба да се започне во болнички услови под строг медицински надзор (особено треба да се следи крвниот притисок) сè додека да се постигне дозата од 75 mg. Почетната доза мора да биде ниска (видете го делот 4.4), особено ако пациентот има нормален или низок притисок на почетокот на терапијата. Лекувањето треба да започне со доза од 6,25 mg, да продолжи со 12,5 mg 3 пати дневно во тек од 2 дена, и потоа да се примени доза од 25 mg 3 пати дневно, доколку нема појава на несакани хемодинамски реакции. Препорачана доза за ефикасна заштита на срцето при долготраен третман е 75 до 150 mg дневно, поделени во две или во три дози. Во случај на симптоматска хипотензија, како при срцева слабост, дозата на диуретиците и/или на другите вазодилататори кои се даваат истовремено може да се намали со цел да се овозможи давање тераписки дози Алкадил. Каде што е неопходно, дозата Алкадил се приспособува според клиничкиот статус на пациентот. Алкадил може да се употребува во комбинација со други лекови за миокарден инфаркт како што се тромболитични



агенси, бета-блокатори и ацетилсалицилна киселина.

Тип 1 диабетична нефропатија

Кај пациенти со тип 1 диабетична нефропатија, се препорачува доза од 75 до 100 mg во поделени дози. Доколку е потребно дополнително намалување на крвниот притисок, може да се додаде и дополнителен антихипертензив.

Нарушување на бубрежната функција

Кај пациенти со намалена бубрежна функција може да се намали дозата или да се зголеми интервалот на дозирање, бидејќи каптоприлот се излачува преку бубрезите. Кај пациенти кај кои е потребна истовремена употреба на диуретска терапија, се препорачуваат диуретици на Хенлеовата петелка (на пр. фуросемид), наместо тиазидните диуретици.

Кај пациенти со намалена бубрежна функција се препорачуваат следните дози со цел да се избегне акумулација на каптоприл.

Креатинин клиренс (ml/min/1,73 m ²)	Почетна 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

Постари лица

Кај постарите лица кои имаат намалена бубрежна функција или друго нарушување на некој орган, почетната терапија треба да биде со пониски почетни дози (6,25 mg двапати дневно), како и кај другите антихипертензивни лекови.

Дозата треба да се титрира зависно од крвниот притисок и треба да се дава најниска доза со цел да се постигне адекватна контрола.

Деца и адолесценти

Ефикасноста и безбедноста не се потполно утврдени. Употребата кај деца и кај адолесценти треба да биде под постојан медицински надзор. Почетната доза каптоприл е 0,3 mg/kg телесна тежина. Кај пациентите со посебни предупредувања (деца со бубрежни нарушувања, предвремено родени доенчиња, новороденчиња и доенчиња кај кои бубрежната функција не е иста како кај постарите деца и кај возрасните), почетната доза треба да биде само 0,15 mg/kg телесна тежина. Кај децата каптоприл најчесто се применува 3 пати дневно, но дозата и дозниот интервал се приспособуваат индивидуално според одговорот на пациентот.



4.3. Контраиндикации

- Историја на преосетливост на каптоприл, на некој ексципиент или на други АКЕ-инхибитори
- Историја на Ангioneвротски едем поврзан со претходно лечење со АКЕ-инхибитори
- Херeditарен/идиопатски ангионевротски едем
- Втор и трет триместар од бременост (видете ги деловите 4.4 и 4.6)
- Доење (видете го делот 4.6)
- Истовремената примена на лекот Алкадил со лекови кои содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес мелитус или со оштетување на бубрежната функција ($\text{ГФР} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (видете ги деловите 4.5 и 5.1).

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Хипотензија

Ретко е забележана хипотензија кај некомплицирани хипертензивни пациенти. Симптоматска хипотензија почесто се појавува кај хипертензивни пациенти кои имаат намалено количество течности и/или соли при интензивна употреба на диуретска терапија, при рестрикција на сол во исхраната, при дијареја, повраќање или хемодијализа. Недостигот на течности и/или соли треба да се коригира пред примената на АКЕ-инхибиторот, со што треба да се даде пониска доза од лекот.

Пациентите со срцева слабост имаат повисок ризик од појава на хипотензија, и затоа се препорачуваат пониски почетни дози со АКЕ-инхибитор. Посебна претпазливост се применува кај пациентите со срцева слабост кај кои е потребно зголемување на дозата на каптоприл или на некој диуретик.

Како и кај другите антихипертензиви, наглото намалување на крвниот притисок кај пациенти со исхемично кардиоваскуларно и цереброваскуларно заболување може да го зголеми ризикот од миокарден инфаркт или од мозочен удар. Доколку се појави хипотензија, пациентот треба да се постави во лежечка позиција. Доколку е потребно, недостигот на течности може да се надомести со интравенски физиолошки раствор.

Реноваскуларна хипотензија

Постои зголемен ризик од хипотензија и од бубрежна инсуфициенција кај пациентите со билатерална стеноза на бубрежната артерија или кај пациентите со стеноза на бубрежната артерија кои имаат само еден функционален бубрег и кои се третирани со АКЕ-инхибитори. Бубрежната инсуфициенција може да биде придружена само со блага промена на вредностите на серумскиот креатинин. Кај овие пациенти терапијата треба да се спроведува под постојан медицински надзор, со ниски дози, со внимателна титрација и со мониторинг на бубрежната функција.

Нарушување на бубрежната функција

За пациентите со бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс $\leq 40 \text{ ml/min}$) почетната доза Алкадил мора да се приспособи според креатин клиренсот (видете го делот 4.2), а потоа и според одговорот на пациентот на терапијата. Рутинското следење на калиумот и на креатининот се дел од вообичаената медицинска пракса за овие пациенти.



Ангиоедем

Кај пациентите третирани со АКЕ-инхибитори, вклучувајќи и Алкадил, може да се појави ангиоедем на екстремитетите, лицето, усните, мукозните мембрани, јазикот, глотисот или на грлото. Овие знаци може да се појават во кое било време од третманот. Во ретки случаи, по долготраен третман со АКЕ-инхибитори може да се појави тежок ангиоедем. Во овој случај употребата на Алкадил треба веднаш да се прекине и треба да се спроведе соодветен мониторинг со цел да се постигне комплетно повлекување на симптомите. Кога постои ограничен оток на лицето и на усните, состојбата главно се решава без терапија, иако антихистамините се ефикасни за намалување на симптомите. Ангиоедемот на јазикот, глотисот или на грлото може да биде фатален. Ако се зафатени јазикот, глотисот или грлото, може е да се појави опструкција на дишните патишта, поради што ќе биде потребно веднаш супкутано да се аплицира епинефрин 1:1 000 (0,3 до 0,5 ml) и/или да се обезбеди проодност на дишните патишта. Пациентот треба да се хоспитализира и да се набљудува најмалку 12 до 24 часа, односно до целосното повлекување на симптомите.

Забележана е појава на повисока инциденца на ангиоедем кај лицата од црната раса кои примале АКЕ-инхибитори.

Пациентите со историја на ангиоедем којшто не е поврзан со терапија со АКЕ-инхибитори може да имаат зголемен ризик од појава на ангиоедем додека примаат АКЕ-инхибитори (видете го делот 4.3).

Исто така кај пациентите третирани со АКЕ-инхибитори многу ретко се забележани и случаи на интестинален ангиоедем. Кај овие пациенти се манифестира со абдоминална болка (со или без гадење и повраќање); во некои случаи без појава на ангиоедем на лицето и нормални вредности за Ц-1 естераза. Овој тип ангиоедем бил дијагностициран со абдоминален ЦТ скен, со ултразвук или за време на операција, и симптомите се повлекле по прекилот на употребата на АКЕ-инхибиторот. Интестиналниот ангиоедем треба да се вклучи во диференцијалната дијагноза кај пациентите кои примаат АКЕ-инхибитори, а истовремено имаат абдоминална болка (видете го делот 4.8).

Пациентите кои истовремено примаат mTOR-инхибитори (англиски: mammalian target of rapamycin) (на пример, сиролимус, еверолимус, темсиролимус) може да имаат зголемен ризик за појава на ангиоедем (на пример, појава на оток во дишните патишта или на јазикот, со или без тешкотии при дишењето) (видете го делот 4.5).

Кашлица

При употреба на АКЕ-инхибитори забележана е појава на кашлица. Карактеристична е појава на постојана и непродуктивна кашлица, која се повлекува по прекилот на терапијата.

Нарушување на црпдобробната функција

Ретко употребата на АКЕ-инхибитори е поврзана со појава на синдром кој започнува со холестатска жолтица и прогредира сè до појава на фулминантна хепатална некроза и (понекогаш) смрт. Механизмот на развој на овој синдром е непознат. Кај пациентите кои примаат АКЕ-инхибиторна терапија и кај кои се појавила жолтица или се покачиле хепаталните ензими треба веднаш да се прекине терапијата со АКЕ-инхибиторот и да се примени соодветна медицинска помош.



Хиперкалиемија

Зголемувањето на серумскиот калиум е забележан кај некои пациенти третирани со АКЕ-инхибитори, вклучувајќи и каптоприл. Пациенти кај кои постои ризик за развој на хиперкалиемија се пациентите со ренална инсуфициенција, дијабетес мелитус или оние кои истовремено употребуваат диуретици кои штедат калиум, суплемементи на калиум или соли кои содржат калиум; или пациенти кои земаат други лекови кои го зголемуваат серумскиот калиум (на пр. хепарин, котримоксазол, исто така познат како триметоприм/сулфаметоксазол). Ако истовремената употреба на претходно споменатите лекови е неопходна, се препорачува постојана контрола на серумскиот калиум.

Истовремена употреба со литиум

Истовремената употреба на Алкадил заедно со литиум не се препорачува поради можноста од засилување на токсичниот ефект на литиумот (видете го делот 4.5).

Аортна и митрална стеноза/Опструктивна хипертрофична кардиомиопатија

АКЕ-инхибиторите се употребуваат со претпазливост кај пациентите со левовентрикуларна валвуларна и аортна валвуларна стеноза и се избегнува во случај на кардиоген шок и хемодинамски сигнификантна опструкција.

Неутропенија/агранулоцитоза

Неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија и анемија се забележани кај пациенти кои примале АКЕ-инхибитори, вклучувајќи и каптоприл. Кај пациенти со нормална бубрежна функција и без други компликувани фактори, неутропенијата ретко се појавува. Каптоприл треба да се употребува со голема претпазливост кај пациенти со колагенско-васкуларно заболување, кои се на имunosупресивна терапија, на лекување со алопуринол или со прокаинамид или со комбинација од овие комплицирачки фактори, особено ако е присутно претходно нарушување на бубрежната функција. Некои од овие пациенти развивале сериозни инфекции кои во некои случаи не одговориле на интензивната антибиотска терапија.

Доколку Алкадил се употребува кај овие пациенти, се советува да се одреди бројот на белите крвни клетки и диференцијалната крвна слика пред да се започне со терапијата, на секои 2 недели во текот на првите 3 месеци од терапијата со каптоприл, а потоа периодично. За време на терапијата треба сите пациенти да се советуваат дека треба да пријават каков било знак на инфекција (на пр. воспалено грло, покачена температура), така што потребно е да се направи диференцијална крвна слика. Терапијата со Алкадил и со другите слични лекови (видете го делот 4.5) треба да се прекине ако се сомневате или ако докажете појава на неутропенија (неутрофили помалку од $1\,000/\text{mm}^3$).

Кај повеќето пациенти бројот на неутрофилите се нормализира брзо по прекинување на терапијата со каптоприл.

Протеинурија

Протеинурија може да се појави кај пациенти со веќе присутно бубрежно оштетување или при примена на високи дози АКЕ-инхибитори.

Вкупни уринарни протеини повеќе од 1 g дневно се појавуваат кај приближно 0,7 % од пациентите кои примаат каптоприл. Кај поголем број пациенти е евидентирано претходно ренално заболување или примаат релативно високи дози каптоприл (најмногу 150 mg/ден), или и едното и другото. Нефротски синдром се појавува кај приближно една петтина од пациентите со протеинурија. Во повеќето случаи протеинуријата се смирува или исчезнува во рок од шест месеци ако е или ако не е



прекината употребата на каптоприл.

Параметрите на реналната функција, како крвна уреа или креатинин, ретко се променети кај пациентите со протеинурија.

Пред започнување на третманот, кај пациентите со претходно бубрежно заболување треба да се одреди протеинскиот статус на урината (dip-stick на првата утринска урина), а потоа периодично.

Анафилактоидна реакција за време на десензибилизација

Ретко се забележани животозагрозувачки анафилактоидни реакции кај пациенти кои се на третман со хименоптера венон додека примале некој АКЕ-инхибитор. Кај истите пациенти овие реакции се избегнати со привремено прекинување на употребата на АКЕ-инхибиторот, но повторно се појавиле при враќање на истата терапија. Потребна е претпазливост кај пациентите кои употребувале АКЕ-инхибитори, а се подложени на десензибилизирачка процедура.

Анафилактоидна реакција за време на дијализа со високо-пропуслива/липопротеинска аферезна мембрана

Забележана е појава на анафилактоидна реакција кај пациенти кои се на хемодијализа со високопроточни мембрани или на афереза со липопротеин со ниска густина со декстран сулфатна атсорпција. Кај овие пациенти се препорачува да се употреби друг тип дијализа, мембрани или друг тип лекување.

Хирушка интервенција/Анестезија

Хипотензија може да се појави кај пациенти кај кои е направен голем хируршки зафат или за време на третман со анестетичен агенс за кои се знае дека го намалуваат крвниот притисок. Ако се појави хипотензија, таа може да се коригира со примена на волуменски експандери.

Пациенти со дијабетес

Кај пациенти со дијабетес кои претходно биле третирани со орални антидијабетици или со инсулин, нивото на гликемија треба постојано да се мониторира, особено во првиот месец на третманот со АКЕ-инхибиторот.

Ризик од хипокалиемија

Комбинацијата на АКЕ-инхибиторот со тиазидни диуретици не ја исклучува можноста од појава на хипокалиемија. Потребно е редовно следење на калиемијата.

Лактоза

Алкадил содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, дефицит на Lapp-лактоза или со гликозно-галактозна малапсорпција не треба да го употребуваат овој лек.

Пациенти од црната раса

Како и другите АКЕ-инхибитори, Алкадил е помалку ефикасен во намалувањето на крвниот притисок кај лицата од црната раса за разлика од лицата од белата раса, веројатно заради повисоката преваленца на низок ренин кај хипертензивните пациенти од црната раса.



Бременост

Употребата на АКЕ-инхибитори не се препорачува за време на бременоста. Во ситуации кога употребата на АКЕ-инхибиторот е неопходна, пациентките кои планираат да забременат треба да бидат префрлени на алтернативна антихипертензивна терапија за која се знае дека е безбедна за време на бременоста. Кога ќе се дијагностицира бременост, терапијата со АКЕ-инхибиторите треба веднаш да се прекине и, доколку е можно, треба да се започне со алтернативна терапија (видете го дел 4.3 и 4.6).

Двојна блокада на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС)

Постојат докази дека истовремената употреба на АКЕ-инхибитори, блокатори на рецепторите на ангиотензин II и на алискирен го зголемува ризикот од хипотензија, од хиперкалиемија и од намалена бубрежна функција (вклучувајќи акутна ренална инсуфициенција). Поради тоа, двојна блокада на RAAS преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, блокатори на рецепторите на ангиотензин II или алискирен не се препорачува (видете ги деловите 4.5 и 5.1).

Ако терапијата со двојна блокада се смета за апсолутно неопходна, смее да се спроведе само под надзор на доктор специјалист и со внимателно следење на бубрежната функција, електролитите и на крвниот притисок.

АКЕ-инхибитори и блокатори на рецепторите на ангиотензин II не смее да се даваат истовремено кај пациентите со дијабетична нефропатија.

4.5. Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

Диуретици кои штедат калиум или суплементи кои содржат калиум

АКЕ-инхибиторите го ублажуваат диуретски индуцираното губење калиум. Диуретиците кои штедат калиум (спиринолактон, тријамтеран или амилорид), суплементите кои содржат калиум или солите кои содржат калиум може да доведат до значајно зголемување на серумскиот калиум. Потребна е претпазливост и често следење на серумскиот калиум при истовремена употреба, заради изразена хипокалиемија (видете го делот 4.4).

Диуретици (тијазиди или диуретици на Хенлеовата петелка)

Почетниот третман со високи дози диуретици може да резултира со намалување на волуменот на екстрацелуларната течност и со ризик од хипотензија кога Алкадил се употребува како иницијална терапија (видете го делот 4.4). Хипотензивниот ефект може да се намали со прекин на терапијата со диуретици, со зголемување на волуменот на екстрацелуларниот простор или со внес на сол, или преку започнување терапија со ниски дози каптоприл. Не се пронајдени значајни интеракции со хидрохлортијазид и со фуросемид.

Други антихипертензивни

Каптоприл е безбеден при истовремена употреба со други најчесто користени антихипертензивни (на пр. бета-блокатори и долгодејствуваачки блокатори на калиумовите канали). Истовремената употреба на овие лекови може да го зголеми хипотензивниот ефект на каптоприлот. Терапијата со нитроглицерин и со другите нитрати или со другите вазодилататори треба да се употребуваат со претпазливост.



Алфа-блокатори

Истовремената употреба на алфа-блокаторите може да го зголеми антихипертензивниот ефект на каптоприл и да го зголеми ризикот од ортостатска хипотензија.

Третман на акутен миокарден инфаркт

Каптоприлот може да се употребува заедно со ацетилсалицилната киселина (во кардиолошки дози), со тромболитици, со бета-блокатори и/или со нитрати кај пациенти со миокарден инфаркт.

Литиум

Забележана е појава на реверзибилно зголемување на концентрацијата на литиум во серумот и токсичност при истовремена употреба на литиумот со АКЕ-инхибитори. Истовремената употреба на тијазидните диуретици може да го зголеми ризикот од литиумска токсичност и да го подобри веќе зголемениот ризик од литиумска токсичност предизвикан од употребата на АКЕ-инхибиторите. Не се препорачува употреба на каптоприл и на литиум, но, доколку е неопходно, потребно е внимателно следење на нивото на литиум во серумот (видете го делот 4.4).

Трициклични антидепресиви/антипсихотици

АКЕ-инхибиторите можат да го подобрат хипотензивниот ефект на одредени трициклични антидепресиви и антипсихотици (видете го делот 4.4). Можна е појава на постурална хипотензија.

Алопуринол, проканнамид, цитостатици или имunosупресиви

Истовремената примена со АКЕ-инхибиторите може да доведе до зголемен ризик од леукопенија, особено кога се употребуваат во повисоки дози од препорачаните дози.

Нестероидни антиинфламаторни лекови

Опишано е дека нестероидните антиинфламаторни лекови и АКЕ-инхибиторите имаат адитивен ефект во зголемувањето на серумскиот калиум при намалена бубрежна функција. Всушност, овие ефекти се повратни. Многу ретко може да настане акутна бубрежна инсуфициенција, особено кај пациенти со нарушена бубрежна функција, кај постари или кај дехидрирани лица. Хроничната употреба на НСАИЛ може да го намали антихипертензивниот ефект на АКЕ-инхибиторите.

Симпатикомиметици

Можно е намалување на антихипертензивниот ефект на АКЕ-инхибиторите поради што е потребно внимателно следење на пациентите.

Антидијабетици:

Фармаколошките студии покажуваат дека АКЕ инхибиторите, вклучувајќи го и каптоприлот можат да го потенцираат ефектот на инсулинот и оралните антидијабетици како сулфониуреа кај лицата со дијабет.

mTOR-инхибитори (на пример, сиролимус, еверолимус, темсиролимус)

Пациентите кои примаат истовремена терапија со mTOR-инхибитори може да имаат зголемен ризик од појава на ангиоедем (видете го делот 4.4).



Котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол)

Пациентите кои истовремено примаат котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол) може да имаат зголемен ризик од појава на хиперкалиемија (видете го делот 4.4).

Клиничка хемија

Каптоприл може да предизвика лажно позитивен тест за одредување ацетон во урината. Податоците од клиничките испитувања покажале дека двојна блокада на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС) со комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, блокатори на рецепторите на ангиотензин II или алискирен е поврзана со поголема честота на штетни појави како што се хипотензија, хиперкалиемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи акутна инсуфициенција на бубрезите) во споредба со употреба на само еден лек кој дејствува на РААС (видете ги деловите 4.3, 4.4 и 5.1).

4.6. Фертилност, бременост и лактација

Бременост

Контролираните студии со АКЕ-инхибиторите не се правени на луѓе, но ограничен број случаи на изложеност во првиот триместар не покажале малформации. Употребата на АКЕ-инхибитори не се препорачува за време на првиот триместар од бременоста (видете го делот 4.4). Употребата на АКЕ-инхибитори е контраиндицирана за време на вториот и на третиот триместар од бременоста (видете ги деловите 4.3 и 4.4).

Епидемиолошките податоци по изложеност на АКЕ-инхибитори за време на првиот триместар од бременоста не укажуваат на појава на тератоген ефект на овие лекови; но мало зголемување на ризикот не може да се исклучи. Во ситуации кога употребата на АКЕ-инхибитор е неопходна, пациентките кои планираат да забременат треба да бидат префрлени на алтернативна антихипертензивна терапија за која се знае дека е безбедна за време на бременоста. Кога ќе се дијагностицира бременост, третманот со АКЕ-инхибиторите веднаш се прекинува и, доколку е возможно, се започнува со алтернативна терапија. Се знае дека изложеноста на терапија со АКЕ-инхибитори за време на бременоста во вториот и во третиот триместар предизвикува фетотоксичност кај луѓето (намалување на бубрежната функција, олигохидроамнион, нарушена осификација на черепот) и неонатална токсичност (бубрежна инсуфициенција, хипотензија, хиперкалиемија) (видете го делот 5.3). Ако постоела изложеност на АКЕ-инхибитори во вториот триместар од бременоста, потребно е следење на бубрежната функција и на черепот со помош на ултразвук. Доенчињата чии мајки примале АКЕ-инхибитори треба постојано да се следат, заради опасност од појава на хипотензија (видете го делот 4.3 и 4.4).

Доење

Ограничените фармакокинетски податоци покажуваат многу ниска концентрација во млекото (видете го делот 5.2). Овие концентрации изгледа се клинички ирелевантни, така што употребата на Алкадил за време на доењето не се препорачува за предвремено родени и за време на првите неколку недели после породувањето, заради можниот ризик од кардиоваскуларно и бубрежно дејство како и заради недостатокот на клиничко искуство.

Доколку употребата на каптоприл кај мајката се смета за неопходна, таа може да дои постаро доенче, но доенчето ќе треба да се следи заради можна појава на каков било несакан ефект.



4.7. Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Како и со другите антихипертензивни, способноста за управување со моторно возило и со друг вид машина може да биде намалена, особено на почетокот на терапијата, при промена на дозирањето, или кога се употребува во комбинација со алкохол. Овие дејства зависат од индивидуалната осетливост на пациентот.

4.8. Несакани дејства

Фреквенцијата на несаканите дејства наведени подолу е дефинирана според следната класификација: чести ($\geq 1/100$, до $< 1/10$); не многу чести ($\geq 1/1\ 000$, до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10\ 000$, до $< 1/1\ 000$); многу ретки ($< 1/10\ 000$).

Несаканите дејства на каптоприл и/или на терапијата со АКЕ-инхибитори вклучуваат:

Нарушувања на крвта и на лимфниот систем

Многу ретки: неутропенија/агранулоцитоза (видете го делот 4.4), панцитопенија особено кај пациенти со ренална дисфункција (видете го делот 4.4), анемија (апластична и хемолитична), тромбоцитопенија, лимфаденопатија, еозонофилија, автоимуни нарушувања и/или позитивен АНА-титар.

Нарушувања на метаболизмот и на исхраната

Ретки: анорексија.

Многу ретки: хиперкалиемија, хипогликемија (видете го делот 4.4).

Психијатриски нарушувања

Чести: нарушувања на сонот.

Многу ретки: конфузија, депресија.

Нарушувања на нервниот систем

Чести: нарушување на сетилото за вкус, вртоглавица.

Ретки: сонливост, главоболка и парестезии.

Многу ретки: цереброваскуларни нарушувања, вклучувајќи мозочен удар и синкопа.

Нарушувања на сетилото за вид

Многу ретки: заматување на видот.

Кардиоваскуларни нарушувања

Не многу чести: тахикардија или тахиаритмија, ангина пекторис, палпитации.

Многу ретки: срцев застој, кардиоген шок.

Васкуларни нарушувања

Не многу чести: хипотензија (видете го делот 4.4), Рејнодов синдром, црвенило, бледило, ортостатска хипотензија.

Нарушувања на респираторниот систем, на торакалниот и на медијастиналниот простор

Чести: сува, иритантна (непродуктивна) кашлица (видете го делот 4.4) и диспнеја.

Многу ретки: бронхоспазма, ринитис, алергиски алвеолитис, еозонофилна пневмонија.



Нарушувања на гастроинтестиналниот систем

Чести: гадење, повраќање, желудочна иритација, абдоминална болка, дијареја, опстипација, сува уста, пептичен улкус, диспепсија.

Ретки: стоматитис/афтозни улцерации, интестинален ангиоедем (видете го делот 4.4).

Многу ретки: глоситис, панкреатитис.

Нарушувања на хепатобилијарниот систем

Многу ретки: нарушувања на хепаталната функција и холестаза (вклучувајќи и жолтица), хепатитис вклучувајќи и некроза, зголемени хепатални ензими и билирубин.

Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво

Чести: пруритус со или без исип, исип и алопеција.

Не многу чести: ангиоедем (видете го делот 4.4).

Многу ретки: уртикарија, Стивенс-Џонсонов синдром, мултиформна еритема, фотосензитивност, еритродермија, пемфигоидна реакција и ексфолијативен дерматитис.

Нарушувања на мускулното, на сврзното и на коскениот ткиво

Многу ретки: мијалгија, артралгија.

Нарушувања на уринарниот систем

Ретки: нарушување на реналната функција вклучувајќи и ренална инсуфициенција, полиурија, олигурија, зачестено мокрење.

Многу ретки: нефротски синдром.

Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките

Многу ретки: импотенција, гинекомастија.

Општи нарушувања и промени на местото на примена

Не многу чести: градна болка, малаксаност и замор.

Многу ретки: покачена телесна температура.

Истражувања

Многу ретки: протеинурија, еозинофилија, зголемување на серумскиот калиум, намалување на серумскиот натриум, зголемување на уреата во крвта, на серумскиот креатинин и на серумскиот билирубин, намалување на хемоглобинот, на леукоцитите, на тромбоцитите, позитивен АНА-титар, зголемено ЕСР.

Пријавување несакани дејства

Пријавувањето на сомнителните несакани реакции по пуштањето на лекот во промет е многу важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист – ризик на медицинскиот производ. Несаканите дејства на лекот може да ги пријавите до Агенцијата за лекови и медицински средства на Република Македонија (МАЛМЕД).

4.9 Предозирање

Симптомите на предозирање се тешка хипотензија, шок, ступор, брадикардија, електролитни нарушувања и ренална инсуфициенција.

Се спроведуваат мерки за превенција на апсорпција (на пр. гастрична лаважа, примена на атсорбенти и на натриум сулфат во првите 30 минути од земањето на лекот) и



забрзување на елиминацијата на лекот доколку поминало кратко време од ингестијата на лекот. Ако се појави хипотензија, пациентот треба да се постави во шок положба и треба брзо да се аплицираат електролити и инфузии раствори. Треба да се разгледа и можноста за примена на ангиотензин-II. Појавата на брадикардија или на екстензивна вагална реакција треба да се третира со атропин. Треба да се разгледа можноста за употреба на пејс-мејкер.

Каптоприлот може да се елиминира од циркулацијата со хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: АКЕ-инхибитор.

АТС код: C09AA01.

5.1. Фармакодинамски својства

Каптоприлот е високо специфичен конкуритивен инхибитор на ангиотензин I-конвертирачкиот ензим (АКЕ-инхибитори).

Неговата ефикасност произлегува од супресијата на системот ренин-ангиотензин-алдостерон. Ренинот е ендеген ензим синтетизиран од бубрезите, и ослободен во циркулацијата каде што врши конвертирање на ангиотензиногенот во ангиотензин I, релативно инактивен декапептид. Ангиотензин I потоа со помош на ангиотензин-конвертирачкиот ензим (пептидилпептидаза) се конвертира во ангиотензин II. Ангиотензин II е моќен вазоконстриктор одговорен за артериската вазоконстрикција и за зголемениот крвен притисок, како и за стимулација на адреналната жлезда којашто лачи алдостерон. Инхибицијата на АКЕ резултира со намалување на плазматскиот ангиотензин-II, што доведува до намалување на вазопресорната активност и до редукција на алдостеронската секреција. Иако ова намалување е мало, може да се случи мало зголемување на концентрацијата на калиум, придружено со губење натриум и течности. Прекилот на негативната повратна врска на ангиотензин II на ренинската секреција резултира со зголемување на ренинската активност во плазмата.

Другата функција на конвертирачкиот ензим е деградација на потентните вазодепресиви – кинин, пептид, брадикинин – до неактивни метаболити. Инхибицијата на АКЕ резултира со активност на циркулирачкиот и на локалниот каликреин-кинин-систем кој придонесува за периферната вазодилатација преку активација на простагландинскиот систем; можно е овој механизам да е вклучен во хипотензивното дејство на АКЕ-инхибиторите и да е одговорен за одредени несакани реакции.

Најголемото намалување на крвниот притисок се постигнува обично за 60 до 90 минути по перорална употреба на дозата. Времетраењето на ефектот зависи од дозата. Намалувањето на крвниот притисок може да биде прогресивно, па за да се постигнат максимални терапевтски ефекти, можно е терапијата да треба да трае неколку недели. Каптоприл и тијазидните диуретици имаат адитивен антихипертензивен ефект.

Кај пациентите со хипертензија каптоприл предизвикува намалување на крвниот притисок во лежечка и во исправена положба, без компензаторно зголемување на срцевата фреквенција, без задршка на вода и на натриум.

При хемодинамските испитувања, каптоприлот предизвикувал забележително намалување на отпорот во периферната артериска циркулација. Иако нема клинички



релевантни промени во реналниот проток или во гломеруларната филтрација. Кај повеќето пациенти антихипертензивниот ефект започнува околу 15 – 30 минути по оралната примена на каптоприл; максималното дејство се забележува по 60 до 90 минути. Максималното намалување на крвниот притисок е видно по 3 до 4 недели.

При примена на препорачаните дневни дози, антихипертензивниот ефект е присутен и во текот на долготрајниот третман. Повременото повлекување на каптоприлот не предизвикува некакви брзи и експесивни зголемувања на крвниот притисок (повратен ефект). Третманот на хипертензијата со каптоприл исто така предизвикува и намалување на левовентрикуларната хипертрофија.

Хемодинамските испитувања кај пациенти со срцева слабост покажуваат дека каптоприлот предизвикува намалување на отпорот во периферната циркулација и зголемување на венскиот капацитет. Ова резултира со намалување на систолниот и на дијастолниот проток во срцето (намалување на вентрикуларниот притисок на полнење). Во продолжение, зголемување на срцевниот волумен, на фреквенцијата и на ежекционата фракција на срцето се забележани за време на лекувањето со каптоприл.

Во големи, плацебо-контролирани студии кај пациенти со левовентрикуларна дисфункција ($LVEF \leq 40\%$) по миокарден инфаркт, се покажало дека каптоприл (примен помеѓу 3-от и 16-от ден по инфарктот) го продолжува времето на преживување и ја намалува кардиоваскуларната смртност. Со тоа се постигнува одложување на развојот на симптоматска срцева слабост и намалување на хоспитализацијата при срцева слабост споредено со плацебо. Исто така постои намалување на повторната појава на инфаркт како и кај кардијалните реваскуларизациони процедури и/или при дополнителна терапија со диуретици и/или со дигиталис или зголемување на дозата споредено со плацебо.

Ретроспективните анализи покажале дека каптоприлот ја редуцирал повторната појава на инфаркт и потребата од кардијалната реваскуларизација (не претставуваат целни критериуми за оваа студија).

Друга голема плацебо-контролирана студија кај пациенти со миокарден инфаркт покажала дека каптоприл (даден во првите 24 часа по инфарктот и во текот на еден месец) значително го намалува морталитетот по 5 недели споредено со плацебо. Позитивниот ефект на каптоприлот врз вкупниот морталитет бил видлив дури по една година.

Кардиопротективното дејство на каптоприлот е видно без разлика на возраста и на полот на пациентот, и без разлика на локализацијата на инфарктот и истовремената примена на друга терапија со докажана ефикасност за време на и во постинфарктниот период (тромболитици, бета-блокатори и ацетилсалицилна киселина).

Тип 1 дијабетична нефропатија

Во плацебо-контролираните, мултицентрични двојно слепи клинички студии за дијабетес (тип 1) зависен од инсулин со протеинурија, со или без хипертензија (била дозволена истовремена примена на други антихипертензивни за контрола на крвниот притисок), каптоприл значајно го намалува (за 51 %) времето на дуплирање на базалната концентрација на креатининот споредено со плацебо; инциденцата на терминалната бубрежна инсуфициенција (дијализа, трансплантација) или на смртноста се исто така значајно поретки при примената на каптоприл во споредба со плацебо (51



%). Кај пациентите со дијабетес и со микроалбуминурија терапијата со каптоприл во рок од две години ја намалува албуминската секреција.

Ефектите од третманот со каптоприл во однос на зачувување на реналната функција се повољна промена којашто ја следи придобивката од намалувањето на крвниот притисок.

Две големи рандомизирани, контролирани студии (ONTARGET (анг. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (анг. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ја испитувале примената на комбинацијата АКЕ-инхибитор со блокатор на рецепторите на ангиотензин II.

ONTARGET е студија спроведена кај пациенти кои во анамнезата имале кардиоваскуларна или цереброваскуларна болест, или дијабетес мелитус тип 2 придружен со докази за трајни оштетувања на органите. VA NEPHRON-D е студија спроведена кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и со дијабетичка нефропатија.

Овие студии не покажале никаков значаен поволен ефект на бубрежниот и/или на кардиоваскуларниот исход и на смртноста, а во споредба со монотерапија биле воочени зголемен ризик од хиперкалиемија, акутно оштетување на бубрезите и/или хипотензија. Со обзир на нивните слични фармакодинамски својства, овие резултати се релевантни и за другите АКЕ-инхибитори и блокатори на рецепторите на ангиотензин II.

Поради тоа АКЕ-инхибиторите и блокаторите на рецепторите на ангиотензин II не треба истовремено да се употребуваат кај пациентите со дијабетичка нефропатија.

ALTITUDE (анг. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) е студија осмислена за испитување на ползата од додавање алискирен на стандардната терапија со АКЕ-инхибитор или со блокатор на рецепторите на ангиотензин II кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и со хронична болест на бубрезите, со кардиоваскуларна болест или со двете. Испитувањето било порано прекинато поради зголемениот ризик од несакан исход. Кардиоваскуларна смрт и мозочен удар биле бројчано почести во групата која примала алискирен отколку во групата која примала плацебо, а несакани настани и сериозни несакани настани од значење (хиперкалиемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) биле почесто забележани во групата која примала алискирен отколку во групата која примала плацебо.

5.2 Фармакокинетски својства

Каптоприлот е перорално активен лек којшто не бара биотрансформација за неговото дејство. Просечната минимална апсорпција изнесува околу 75 %. Максималната плазматска концентрација се постигнува за 60 – 90 минути. Присуството на храна во гастроинтестиналниот тракт ја намалува ресорпција на каптоприлот за околу 30 – 40 %. Приближно 25 до 30 % од циркулирачкиот лек е врзан за плазма-протеините. Врзувањето за протеините се намалува со намалување на бубрежната функција.

Полуживотот на елиминација на непроменетиот каптоприл во крвта е околу 2 часа. Преку 95 % од апсорбираниот каптоприл е елиминиран преку урината за 24 часа; 40 – 50 % е непроменет лек, а остатокот се неактни дисулфидни метаболити (каптоприл дисулфид и каптоприл цистеин дисулфид). Нарушената бубрежна функција може да доведе до акумулација на лекот. Заради тоа, кај пациентите со нарушена ренална



функција потребно е да се намали дозата или да се зголеми дозниот интервал (видете го делот 4.2).

Испитувањата на животни покажале дека каптоприлот не ја минува крвно-мозочната бариера во значителни количини.

Лактација

Во извештајот за 12 жени кои перорално внесувале каптоприл 100 mg 3 пати дневно, просечната максимална концентрација на активната супстанција во млекото била 4,7 µg/l и била постигната за 3,8 часа по внесување на дозата.

Според овие резултати, максималната дневна доза којашто би ја примило доенчето е помалку од 0,002 % од дневната доза на мајката.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Студиите направени на животни спроведени за време на органогенеза при употреба на каптоприл не покажале тератоген ефект, но каптоприлот предизвикал фетална токсичност во одредени случаи како што се фетална смрт во доцна бременост, нарушување на растот и постнатална смрт кај глувци. Претклиничките податоци на основа на конвенционалните студии не откриле штетни дејства кај луѓето во однос на безбедноста, токсичноста по повторување на дозата, генотоксичноста и карциногеноста.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Листа на ексципиенти:

- магнезиум стеарат;
- лактоза монохидрат;
- талк;
- микрокристална целулоза;
- натриум скробен гликолат.

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

Пет (5) години.

6.4 Начин на чување

Овој лек не бара посебни услови за чување.

6.5 Пакување

Таблетите се спакувани во темно кафено стаклено шише од неутрално стакло, затворено со алуминиумско капаче со PE вложка. Кутијата содржи 6 шише со 40 таблети и упатство за корисникот.



6.6. Инструкции за употреба

Нема посебни барања за отстранување на лекот.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
бул. Александар Македонски 12
1 000 Скопје, Република Македонија
тел.: +389 2 31 04 000
факс: +389 2 31 04 021
www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВАТА НА РЕГИСТРАЦИЈА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Ноември, 2018 г.

