

## КРАТКА ХАРАКТЕРИТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Captopril-EGIS® tablets 12.5 mg, 25 mg and 50 mg  
Каптоприл-Егис® таблетки 12.5 mg, 25 mg и 50 mg

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Captopril-EGIS® от 12.5 mg, 25 mg, и 50 mg съдържа като активна субстанция съответно 12.5 mg, 25 mg и 50 mg captopril.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки, за перорално приложение.

### 4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1 Терапевтични приложения

*Хипертония:* (есенциална хипертония, ренопаренхимна хипертония, автоимунна нефропатия, хипертония свързана със захарен диабет, реноваскуларна хипертония)

*Застойна сърдечна недостатъчност*

*След инфаркт на миокарда:* в случаите със симптомна или асимптомна левокамерна дисфункция при стабилна хемодинамика.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дневната доза трябва да бъде индивидуално определена според състоянието на всеки пациент.

*Есенциална хипертония:* началната доза е обикновено 12.5 mg captopril два пъти дневно. При необходимост дозата може да бъде постепенно увеличена след 1-2 седмици до максимално 50 mg три пъти дневно.

Обикновено поддържащата доза е 25 mg три пъти дневно.

Максималната дневна доза е 150 mg. Надвишаването ѝ води до нарастване на честотата на нежеланите ефекти без подобряване на терапевтичния ефект. Ето защо при необходимост от допълнително понижаване на кръвното налягане е уместно комбинирането на captopril с други антихипертензивни средства (диуретици,  $\beta$ -блокери, калциеви антагонисти).

*Реноваскуларна и ренопаренхимна хипертония:* препоръчителната начална доза е 6.25 mg три пъти дневно. Поддържащата доза може да бъде постепенно увеличена до максимум 25 mg три пъти дневно. Рядко се налага използването на по-високи дози.

*При нарушение на бъбречната функция:* лечението се започва с ниски дози (6.25 mg три пъти дневно). Тази доза може да бъде постепенно и много внимателно увеличавана до достигане на максимална доза, която зависи от креатининовия клирънс на пациента, както следва:

Креатининов клирънс ml/sec (SI)	Доза mg/дневно
> 1,18	150
0,61-1,15	75 – 150
0,31-0,57	50 - 75
<0,29	37,5
При пациенти на хемодиализа	12.5 mg в дните без хемодиализа и 25 mg/дн в дните с хемодиализа, непосредствено след нея.

*Застойна сърдечна недостатъчност:* по време на лечението с captopril, тези пациенти трябва да бъдат под стриктен лекарски контрол. Препоръчва се начална доза от 6.25 mg три пъти дневно, като е възможно постепенно увеличаване през 2-3 седмици до достигане на поддържаща доза от 25 mg 2-3 пъти дневно.

*След инфаркт на миокарда:* лечението с captopril трябва да започне не по-рано от три дни след острия миокарден инфаркт при достигане на стабилна хемодинамика. Началната доза е 6.25 mg/дн. Увеличаването трябва да става постепенно в зависимост от състоянието на пациента до достигане на доза от 25 mg три пъти дневно. По-късно в хода на лечението и в зависимост от индивидуалната чувствителност дозата може да бъде увеличена до 3 x 50 mg.

*В педиатрията:* няма достатъчно данни за ползата от captopril при деца. Медикаментът трябва да се прилага с голяма предпазливост при прецизно диагностицирани случаи (предимно при реноваскуларна и ренопаренхимна хипертония). Лечението се започва с ниски дози, които постепенно се увеличават до достигане на 1-2 mg/kg телесна маса дневно при стриктно лекарско наблюдение.

При пациенти на диуретично лечение: виж точка 4.4 Специални предупреждения и препоръки при употреба.

Таблетките трябва да се приемат един час преди хранене!

При лечение на амбулаторно болни е много важно да се прецени ефектът от първата доза. По-късно е необходим стриктен лекарски контрол до

установяване на индивидуалната поддържаща доза. Дозите на другите медикаменти, употребявани в комбинация с *sartopril*, също трябва да бъдат индивидуално определяни.

*При пациенти в напреднала възраст:* няма специфика в дозировката на *Sartopril-EGIS* при тези пациенти, освен в случаите с нарушена бъбречна функция. Тогава първоначално трябва да бъде изследвана бъбречната функция (виж точка 4.4 Специални предупреждения и препоръки при употреба) и след това да се прилага минималната ефективна доза за поддържане на съответното артериално налягане.

### 4.3 Противопоказания

Лечението с *Sartopril-EGIS* е противопоказано в случаите на:

- свръчувствителност към *sartopril*, към някои от другите АСЕ-инхибитори или към някои от другите съставки на таблетката
- бременност или кърмене
- при пациенти с неутропения, агранулоцитоза или тромбоцитопения
- при случаи с хипертрофична кардиомиопатия с намален сърдечен ударен обем
- стеноза на аортата или тежка стеноза на митралната клапа
- първичен хипералдостеронизъм
- данни за прекаран ангионевротичен едем след лечение с АСЕ-инхибитори
- двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия на едностранно функциониращ бъбрек

При гореспоменатите случаи след употребата на АСЕ-инхибитори се установява увеличение на серумната концентрация на креатинина и остра бъбречна недостатъчност.

### 4.4 Специални предупреждения и препоръки при употреба

При пациенти с *тежки нарушения на бъбречната функция* е необходимо повишено внимание. Лечението се започва с ниски дози, обикновено 6.25 mg 2-3 пъти дневно, а увеличението им трябва да бъде постепенно. Преди започване на лечението и след това ежесечно трябва да се следят стойностите на белтък в урината. Ако екскрецията на белтък надвиши 1 g/дн. или прогресивно се увеличава при всяко следващо изследване, се препоръчва преоценка на лечението. Появата на протеинурия може да се очаква в първите 8 месеца от започването на лечението, поради което от 9-тия месец нататък наличието на белтък в урината се контролира на всеки 3-6 месеца.

Антихипертензивният ефект на *sartopril* е значително по-силно изразен при случаите с реноваскуларна хипертония отколкото при тези с есенциална.

Ето защо оценката на хипотензивният ефект може да се използва като диагностичен тест.

Сарторил не е ефективен при пациенти със синдром на Сопп и това може да бъде от полза при диагностициране на това заболяване.

При пациенти на хемодиализа, които използват високоскоростни полиакрилонитрилни металилсулфонатни мембрани има повишен риск от анафилактоидни реакции по време на лечението с АСЕ-инхибитори (зачервяване на лицето, хипотония и диспнея), които могат да прогресират до шок. Ето защо при тези пациенти се препоръчва използването на алтернативен тип мембрани или на други антихипертензивни медикаменти.

При болни с *ниски* стойности на серумния натрий и/или *намален* обем на циркулиращата кръв, както и при *реноваскуларна хипертония*, препаратът трябва да се прилага с изключително внимание поради нарастване на хипотензивния ефект.

При започване на лечението, хипотония от първата доза се получава по-често при пациенти със *застойна сърдечна недостатъчност*. Ето защо при тях се препоръчва хоспитализация, а ако това е невъзможно – стриктен лекарски контрол.

*Пациенти* с предшестващо диуретично лечение могат да започнат приема на сарторил не по-рано от три дни след спиране на диуретика. Ако това е невъзможно, лечението с сарторил трябва да бъде започнато с ниски дози – 6.25 mg три пъти дневно.

*Броят на левкоцитите* трябва да се контролира веднъж месечно през първите три месеца, а след това на всеки три месеца. При болни с автоимунни заболявания или с цитостатично и имunosупресивно лечение броят на левкоцитите трябва да се контролира два пъти седмично през първите три месеца, а след това - всеки втори месец. При стойности по-ниски от  $4 \times 10^9/l$  се налага диференциално броене на левкоцитите, и ако броят на гранулоцитите спадне под  $1 \times 10^9/l$  се налага спиране на лечението.

Евентуална хипотония по време на *хирургична интервенция* може да бъде коригирана чрез вливане на разтвори.

При пациенти с белези на *ангионевротичен (Квинке)* оток се налага незабавно прекратяване на лечението и при необходимост - прилагане на поддържаща терапия.

Пациентите с *автоимунни заболявания* имат склонност за по-често развитие на нежелани реакции от останалите болни, поради което се налага редовно следене на техните кръвни клетки и бъбречната им функция.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие

Препоръчва се, да се избягва едновременното приложение на сартоприл със следните медикаменти:

- лекарства, повишаващи серумното ниво на калия (калий-съхраняващи диуретици като спиронолактон, триамтерен или амилорид), поради риск от хиперкалиемия.

Може да се комбинира с повишено внимание с :

- диуретици при болни с намален обем на циркулиращата кръв
- вазодилатори, поради риск от хипотония
- нестероидни противовъзпалителни средства, поради риск от намаление на антихипертензивния ефект
- имunosуpresори, цитостатици и/или алопуринол, главно поради риск от развитие на левкопения
- литий, АСЕ-инхибиторите намаляват литиевата екскреция
- пробенецид, тъй като едновременната употреба на двете лекарствени средства води до намалена екскреция на сартоприл
- анестетици, поради усилване на хипотензивния им ефект. Това може да бъде коригирано със заместителни разтвори
- наркотични средства/антипсихотици, поради риск от ортостатична хипотония
- антихипертензивни агенти, главно поради риск от потенциране на хипотензивния ефект на сартоприл. Този ефект обаче може да се забави при смяна на лечението от клонидин с сартоприл
- алкохол, поради потенциране на хипотензивния ефект на сартоприл

#### 4.6 Бременност и кърмене

Употребата на АСЕ-инхибитори е противопоказана през целия период на бременността.

Жени, забременели по време на прием на АСЕ-инхибитори трябва да бъдат информирани за техния тератогенен ефект.

Сартоприл преминава през плацентарната бариера и може да причини фетална и неонатална заболяемост и смърт, когато се прилага на бременни.

Въздействието на АСЕ-инхибиторите върху плода през втория и третия триместър на бременността се свързва с появата на неонатална хипотония, бъбречна недостатъчност, лицево-черепни малформации и смърт. Често се установява олигохидрамнион поради намалена бъбречна функция на плода. Олигохидрамнион се свързва с контрактури на крайниците, лицево-черепни малформации, хипоплазия на белия дроб и изоставане в интраутеринното развитие.

При новородените, подложени на въздействието на АСЕ-инхибитори през *вътреутробното* си развитие, може да се очаква появата на хипотония, олигурия и хиперкалиемия. Олигурията се лекува с подобряване на кръвното налягане и оттам на бъбречния кръвоток.

Описани са случаи на изоставане в интраутеринното развитие, преждевременно раждане, персистиращ артериален проток и фетална смърт, без обаче да е доказана ясната им връзка с употребата на ACE-инхибитори или със скрито заболяване на майката.

Сарторил преминава в майчиното мляко, но ефектите му върху кърмачето не са достатъчно добре изяснени. Независимо от това сарторил е противопоказан при кърмачки и се препоръчва спиране на кърменето, ако лечението с ACE-инхибитор е необходимо.

#### **4.7 Влияние върху способността за шофиране и работата с машини.**

При започване на лечението трябва да се има предвид възможността за появата на световъртеж или слабост, поради което пациентите трябва да избягват шофирането, работата с опасни машини или в условията на повишен риск от инциденти.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Могат да се появят следните нежелани реакции: анорексия, сухота в устата, промени във вкуса (метален или солен вкус, който изчезва спонтанно 2-3 месеца след спиране на лечението), афтозни промени върху букалната лигавица, гадене и повръщане, пептична язва, холестаза, коремни болки, диария или запек.

- Преходна тежка хипотония (ефект на първата доза), която се наблюдава по-често при пациенти с предшестващо диуретично лечение, както и при такива с реноваскуларна хипертония и сърдечна недостатъчност
- Главоболие, замаяност, смущения в съня и парестезии
- Много рядко тахикардия, болки в гръдния кош, палпитации (главно при дехидратирани болни)
- Зачервяване или обриви по лицето, ангионевротичен (Квинке) едем на лицето, устните, езика, както и появата на периферни отоци
- Суха кашлица, която обаче рядко е причина за спиране на лечението
- Протеинурия в комбинация с мембранозен гломерулонефрит или нефрозен синдром
- Неутропения и/или агранулоцитоза, поради костномозъчна хипоплазия, проявяващи се с чести инфекциозни заболявания
- Повишени стойности на чернодробните ензими, уреята, креатинина и калия в серума или фалшиво положителни тестове за кетотела в урината

#### **4.9 Предозиране**

Основните симптоми при предозиране на медикамента са хипотония, шок, ступор, брадикардия, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност. При поемане на по-голяма доза от препарата пациентите трябва да бъдат под стриктен лекарски контрол, с често следене стойностите на електролитите и креатинина. При скоростна интоксикация за намаляване

резорбцията се прилагат активен въглен или стомашна промивка. При развитие на хипотония пациентът се поставя в легнало положение и се правят вливания на заместителни разтвори, а при по-тежките случаи може да се обсъди и прилагане на ангиотензин II. За овладяване на брадикардията и другите вагусови реакции се прилага атропин или при по-тежките случаи се поставя пейсмейкър. Сарторил може да бъде отстранен от организма чрез хемодиализа, като обаче трябва да се избягват високоскоростни полиакрилонитрилни мембрани.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамика

Основните ефекти на АСЕ-инхибиторите върху артериалното налягане и сърдечната недостатъчност са резултат от подтискане на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Ренинът, отделян от бъбреците, превръща ангиотензиногена в ангиотензин I, който под влияние на ангиотензин конвертирацията ензим (АСЕ) се превръща в ангиотензин II. Последният представлява мощен вазоконстриктор, отговорен за артериалния спазъм и повишеното артериално налягане, както и за стимулацията на надбъбречната секреция на алдостерон. Потискането на АСЕ води до намаляване на плазмената концентрация на ангиотензин II и съответно на вазоконстриктивния му ефект върху съдовете и отделянето на алдостерон. Въпреки, че алдостероновата секреция се повлиява по-слабо, е възможно увеличение на серумните нива на калия, съпроводено със загубата на натрий и вода. На принципа на отрицателната обратна връзка намаленото ниво на ангиотензин II води до увеличение на плазмената концентрация на ренина.

АСЕ има значение и за метаболизирането на брадикинина до неактивни субстанции. Ето защо подтискането на АСЕ води до повишена активност на циркулаторната и локална каликреин-кининова система, която повлиявайки простагландиновата система спомага за периферната вазодилатация. Възможно е този механизъм също да има значение за хипотензивният ефект на АСЕ-инхибиторите и да е отговорен за проявите от страна на ЦНС.

При пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, се установява намаление на артериалното налягане в легнало и изправено положение, без да има компенсаторно увеличение на сърдечната честота, а периферната артериална резистентност намалява без клинично значими промени в сърдечният ударен обем.

След продължително приложение при хора с есенциална хипертония се наблюдава слабо намаление на бъбречния кръвоток, докато при пациенти с реноваскуларна хипертония той е значително ограничен откъм стенозираната, но не е променен от другата страна.

Възможно е при някои болни да са необходими няколко седмици за постигане на желания ефект. Антихипертензивният ефект се поддържа при

продължителна терапия. Не се наблюдава рязко покачване на артериалното налягане при внезапно спиране на captopril.

АСЕ-инхибиторите са ефективни и при хипертоници с ниски нива на ренина. Редица изследвания обаче показват, че хипотензивният им ефект е по-слабо изразен при черната раса (които по-често са с хипертония и ниски ренинови концентрации), отколкото при останалите пациенти. Тези различия изчезват при добавяне на диуретик.

Хемодинамичните ефекти на АСЕ-инхибиторите при пациенти със сърдечна недостатъчност са резултат от артериолна и венозна дилатация и намаляване на преднатоварването и следнатоварването на сърцето. В следствие на това се увеличава левокамерното пълнещо налягане и сърдечният ударен обем с подобряване на симптомите на сърдечната недостатъчност и устойчивостта на сърцето към физическо натоварване. Тези ефекти се запазват при продължителна терапия.

## 5.2 Фармакокинетика

При здрави индивиди след перорално приложение на медикамента се резорбират около 70% от дозата и абсолютната му бионаличност е 60%. В интервала от дози между 10 mg и 100 mg, приложени еднократно, съществува линейна зависимост между дозата от една страна и максималната плазмена концентрация и площта под кривата плазмена концентрация/време, от друга. След единична перорална доза от 100 mg  $C_{max}$  е 1.6 до 1.9 mg/ml и  $T_{max}$  е 0.8 до 1 час. Плазменото време на полуелиминиране е около 2 часа. Ефектът на лекарството се появява 30 мин. след пероралния му прием и достига своя максимум след 1-2 часа. Антихипертензивният ефект не нараства при увеличаване на дозата над 150 mg/дневно.

Приложението на Captopril-EGIS по време на хранене води до намаляване на бионаличността му с 25-50%, но не повлиява хипотензивния му ефект. Едновременното му приложение с антиацидни средства обаче намалява бионаличността му с 45%, забавя  $T_{max}$  с 1.5 часа и антихипертензивния му ефект.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Captopril се използва в клиничната практика от 1981 г. и опитът получен чрез прилагането му върху хора през годините е с по-голямо значение от експерименталните изследвания върху животни. При опити с мишки и плъхове не е установен канцерогенен ефект, дори и при многократно надвишаване на максимално допустимите дози.

Тератогенният ефект на captopril е описан по-горе (виж точка 4.6 Бременност и лактация).



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1 Съдържание**

Освен активната субстанция, Sartopril-EGIS таблетки съдържат още:  
Lactose monohydrate Ph. Eur., Cellulose microcrystalline Ph. Eur., Maize starch  
Ph. Eur., Hydrogenated castor oil USP, Silica anhydrous colloidal Ph. Eur., and  
Magnesium stearate Ph. Eur.

### **6.2 Несъвместимости**

Не са известни

### **6.1 Срок на годност**

4 години

### **6.4 Препоръки за съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

### **6.5 Вид и съставки на опаковката**

Таблетките се намират в блистери от PVC + PVDC и алуминиево фолио.  
Блистерите са поставени в картонена опаковка заедно с листовката за  
пациента.

### **6.6 Начин на употреба и съхранение**

Виж точка 6.4

## **7. ПРОИЗВОДИТЕЛ:**

EGIS PHARMACEUTICALS LTD.  
1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38, Hungary  
Phone: ( 36-1 ) 265-5555  
Fax.: ( 36-1 ) 265-5529

## **8. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:**

EGIS PHARMACEUTICALS LTD.  
1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38, Hungary  
Phone: ( 36-1 ) 265-5555  
Fax.: ( 36-1 ) 265-5529

## **9. СТРАНИ, В КОИТО Е РЕГИСТРИРАН ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Сарторил-EGIS 12,5 mg е регистриран в: Армения, Азербайджан, Беларус, Чехия, Унгария, Казахстан, Грузия, Литва, Молдова, Полша, Русия, Румъния, Словакия, Украйна, Узбекистан, Франция, Ирландия, Туркменистан, Великобритания и САЩ.

Сарторил-EGIS 25 mg е регистриран в: Армения, Азербайджан, Беларус, Чехия, Унгария, Казахстан, Грузия, Литва, Молдова, Полша, Русия, Румъния, Словакия, Украйна, Узбекистан, Франция, Ирландия, Туркменистан, Великобритания, САЩ, Ирак, Ямайка, Малайзия, Пакистан, Сирия, Тайланд, Тринидад и Тобаго и Виетнам.

Сарторил-EGIS 50 mg е регистриран в: Армения, Азербайджан, Беларус, Чехия, Унгария, Казахстан, Грузия, Литва, Молдова, Полша, Русия, Румъния, Словакия, Украйна, Узбекистан, Франция, Ирландия, Туркменистан, Великобритания, САЩ, Ирак, Ямайка, Малайзия, Пакистан, Сирия, Тайланд, Тринидад и Тобаго и Виетнам.

## **10. ПЪРВА РЕГИСТЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ**

Унгария, 1985 год. (25 mg и 50 mg таблетки), 1989 год. (12,5 mg таблетки).

## **11. ДАТА НА ( ЧАСТИЧНА ) ПРОВЕРКА НА ТЕКСТА**

Януари, 2002 год.