

1.3.1	Captopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Kaptopril Krka 12,5 mg tablete
Kaptopril Krka 25 mg tablete
Kaptopril Krka 50 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 12,5 mg ali 25 mg ali 50 mg kaptoprila.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat.

	12,5 mg tablete	25 mg tablete	50 mg tablete
laktoza	23,75 mg/tableto	47,50 mg/tableto	95,00 mg/tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete po 12,5 mg so bele, okrogle, rahlo izbokle tablete s posnetimi robovi.

Tablete po 25 mg so bele, okrogle, rahlo izbokle tablete s posnetimi robovi in zarezo na eni strani. Zareza ni namenjena delitvi tablete.

Tablete po 50 mg so bele, okrogle, rahlo izbokle tablete s posnetimi robovi in zarezo na eni strani. Zareza ni namenjena delitvi tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kaptopril Krka je namenjeno zdravljenju:

- vseh oblik arterijske hipertenzije,
- srčnega popuščanja,
- disfunkcije levega prekata po infarktu srčne mišice

in preprečevanju ledvične odpovedi pri bolnikih z diabetično nefropatijo ali drugo kronično ledvično boleznijo (s hipertenzijo ali brez nje).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Arterijska hipertenzija:

Priporočeni začetni odmerek je 12,5 mg do 25 mg dvakrat do trikrat na dan. Hipovolemičnim ali hiponatremičnim bolnikom je treba, če je mogoče, zdravljenje z diuretikom prekiniti dva do tri dni pred začetkom zdravljenja s kaptoprilom. Odmerke prilagajamo glede na doseženo zmanjšanje krvnega tlaka po 2 do 4 tednih. Navadno zadostuje 25 mg dvakrat do trikrat na dan. Če ne dosežemo ustreznega učinka tudi s po 50 mg dvakrat do trikrat na dan, dodamo diuretik. Največji priporočeni dnevni odmerek je 150 mg.

Priporočeni začetni odmerek za bolnike z močno aktiviranim reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskim sistemom (npr. pri renovaskularni hipertenziji, hipovolemiji, srčnem popuščanju) je enkratni odmerek

1.3.1	Captopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

12,5 mg kaptoprila na dan. Zdravljenje začnemo pod strogim zdravniškim nadzorom. Nadalje odmerjamo kaptopril dvakrat na dan. Odmerek lahko postopno povečamo na 50 mg na dan, ki ga bolnik vzame v enem ali v dveh odmerkih. Po potrebi lahko odmerek povečamo na 100 mg na dan v enem ali v dveh odmerkih.

Priporočeni začetni odmerek za bolnike z maligno hipertenzijo je 12,5 mg ali 25 mg kaptoprila dvakrat do trikrat na dan, odmerke povečujemo vsakih 24 ur (ali pogosteje), dokler ne dosežemo ustreznega zmanjšanja krvnega tlaka.

Za zdravljenje akutnih povečanj krvnega tlaka (hipertenzivne krize) priporočamo 25 mg kaptoprila. Bolnik naj tableto zgrize in jo pusti pod jezikom, dokler se ne raztopi. Učinek je viden čez 15 do 30 minut, če pa ni, lahko odmerek po eni uri ponovimo.

Srčno popuščanje:

Običajni začetni odmerek je 12,5 mg kaptoprila dvakrat do trikrat na dan. Odmerke prilagajamo glede na bolnikovo stanje in njegove potrebe po 2 do 4 tednih. Navadno zadostuje 25 mg do 50 mg dvakrat do trikrat na dan. Največji priporočeni dnevni odmerek je 150 mg.

Disfunkcija levega prekata:

Zdravljenje klinično stabilnih bolnikov navadno začnemo med 3. in 16. dnevom po infarktu s po 12,5 mg kaptoprila trikrat na dan. Odmerek postopno povečujemo na 50 mg kaptoprila trikrat na dan. Ta odmerek naj bi dosegli po nekaj tednih. Zdravljenje začnemo v bolnici ob skrbnem spremljanju krvnega tlaka.

Diabetična nefropatija:

Običajni odmerek za bolnike z diabetično nefropatijo in sladkorno boleznijo tipa I je 25 mg kaptoprila trikrat na dan.

Prilagajanje odmerka pri ledvični okvari:

Pri bolnikih z ledvičnim odpovedovanjem je priporočljivo zmanjšanje odmerkov in podaljšanje presledkov med odmerki, saj se kaptopril izloča predvsem preko ledvic.

Pri bolnikih z blagim ledvičnim odpovedovanjem (očistek kreatinina je od 60 do 89 ml/min/1,73 m² (1 do 1,49 ml/s/1,73 m²)) prilagajanja odmerka in razmika med odmerki ni potrebno.

Odmerek za bolnike z zmernim ledvičnim odpovedovanjem (očistek kreatinina je od 30 do 59 ml/min/1,73m² (0,5 do 0,99 ml/s/1,73 m²)) znaša 75% običajnega odmerka na 12 do 18 ur, za bolnike s hudim ledvičnim odpovedovanjem (očistek kreatinina je od 15 do 29 ml/min/1,73m² (0,25 do 0,49 ml/s/1,73 m²)) pa 50% običajnega odmerka na 24 ur.

Če je pri bolnikih s hudo ledvično odpovedjo potrebno dodatno diuretično zdravljenje, je bolj primerno uporabiti diuretik zanke (na pr. furosemid) kot pa tiazid, katerega uporabi se je potrebno izogibati.

Hemodializa:

Po 4-urni hemodializi je treba nadomestiti približno 50% odmerka kaptoprila.

Starejši bolniki:

Zdravilo Kaptopril Krka dajemo previdno starejšim bolnikom, saj je pri njih tveganje nekaterih neželenih učinkov povečano.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kaptoprila pri otrocih in mladostnikih do 18. leta nista popolnoma preizkušeni. Otrokom in mladostnikom ga dajemo le, če zdravljenje z drugimi antihipertenzivi ni bilo dovolj učinkovito. Priporočeni začetni odmerek za otroke je 0,3 mg na kilogram telesne mase trikrat na dan. Odmerek postopno povečujemo do doseganja optimalnega terapevtskega odziva ali največjega priporočenega odmerka po 6 mg na kilogram telesne mase. Z obstoječimi tabletami ni mogoča

1.3.1	Captopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

prilagoditev odmerjanja za otroke lažje od 40 kg.

Način uporabe

Zdravilo Kaptopril Krka se jemlje pred jedjo. Jemanje kaptoprila sočasno s hrano upočasni absorpcijo in zmanjša biološko uporabnost.

Če damo kaptopril pod jezik, je absorpcija hitrejša kot po peroralnem jemanju.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, za druge zaviralce ACE ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- anamneza o angioedemu po jemanju drugih zaviralcev ACE, anamneza o angioedemu zaradi drugih vzrokov,
- obojestranska hemodinamično pomembna zožitev ledvičnih arterij ali hemodinamično pomembna zožitev arterije pri eni sami delujoči ledvici,
- porfirija,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- sočasna uporaba zdravila Kaptopril Krka in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1),
- sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Kaptopril Krka se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipotenzija

Pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov so hipotenzijo redko opazili. Verjetnost, da se bo pojavila simptomatska hipotenzija, je večja pri hipertenzivnih bolnikih z zmanjšanim volumnom ali izgubo natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve količine soli v hrani, driske, bruhanja ali hemodialize. Pred dajanjem zaviralca ACE je treba uravnati izgubo volumna in presoditi o smiselnosti uvedbe manjšega začetnega odmerka. Kot pri vseh antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično srčno-žilno boleznijo ali boleznijo možganskih žil poveča tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap. Če se razvije hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležec položaj. Včasih je treba volumne uravnati z intravenskim dajanjem fiziološke raztopine. Simptomatska hipotenzija z vsemi kliničnimi posledicami (od omedlevice in slabosti do akutne ledvične odpovedi, možganske kapi ali srčnega infarkta in/ali smrti) se lahko pojavi tudi več ur po prvem odmerku. Hipotenzija po prvem odmerku je nevarna za bolnike z ishemično boleznijo srca ali možganskega ožilja in za starejše bolnike.

Hipotenzija in njene hujše posledice so redke in prehodne. Izognemo se jim tako da, če je mogoče, že pred začetkom zdravljenja z zdravilom Kaptopril Krka prekinemo zdravljenje z diuretiki in dieto z manj soli. Če zdravljenja z diuretiki ni mogoče prekiniti, svetujemo začetek zdravljenja z najmanjšim odmerkom zdravila Kaptopril Krka (6,25 mg).

Prehodna hipotenzija ni kontraindikacija za zdravljenje z zdravilom Kaptopril Krka. Po korekciji tlaka in volumna plazme bolniki navadno dobro prenašajo nadaljnje odmerke.

Pri ponavljajoči se simptomatični hipotenziji je treba zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

1.3.1	Captopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija, kardiogeni šok
Zaviralce ACE je treba previdno uporabljati pri bolnikih z motnjo dotoka v levi prekat ali iztoka iz njega. Uporabi zaviralcev ACE se je potrebno izogibati v primeru kardiogenega šoka in hemodinamsko pomembne zožitve srčnih zaklopk.

Renovaskularna hipertenzija

Tveganje za hipotenzijo in okvaro ledvičnega delovanja med zdravljenjem z zaviralci ACE je povečano pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvičnih arterij ali zožitvijo arterije ene same delujoče ledvice. Ledvično delovanje se lahko poslabša že pri majhnih spremembah serumskih koncentracij kreatinina. Te bolnike je treba na začetku zdravljenja nadzorovati, zdravljenje začeti z majhnim odmerkom, odmerek previdno povečevati in med zdravljenjem spremljati ledvično delovanje.

Angioedem

Med zdravljenjem z zdravilom Kaptopril Krka se lahko pojavi angioedem obraza in vratu, jezika, glotisa, grla in udov. Če se pojavi angioedem, običajno zadostuje, če zdravljenje prekinemo in bolnikovo stanje nadzorujemo, dokler ne izginejo vsi simptomi. Angioedema, ki je omejen na obraz in ustnice, običajno ni treba zdraviti in izgine sam, bolnikove težave pa lahko ublažimo z antihistaminiki. Angionevrotični edem, povezan z angioedemom grla, je lahko smrten. Angioedem jezika, glotisa in grla je treba takoj zdraviti z adrenalinom (0,3 ml do 0,5 ml raztopine adrenalina 1:1000, subkutano), prehodnost dihalnih poti pa vzdrževati z intubacijo in po potrebi tudi z laringotomijo. Med bolniki črne rase je angioedem, ki ga povzročajo zaviralci ACE, pogostejši kot pri bolnikih drugih ras. Tveganje za angioedem zaradi jemanja zaviralcev ACE je lahko povečano pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti angioedem, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralcem ACE (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so redko opažali angioedem črevesja. Bolniki so tožili o trebušnih bolečinah (s slabostjo ali bruhanjem ali brez njiju), nekateri predhodno niso imeli angioedema obraza in njihove vrednosti esteraze C1 so bile normalne. Angioedem so odkrivali s preiskavami, ki so vključevale računalniško tomografijo trebuha ali ultrazvočni pregled oz. med kirurškim posegom. Simptomi so izginili po ukinitvi zaviralca ACE. Če bolniki, ki jemljejo zaviralce ACE, tožijo o trebušnih bolečinah, morate pri diferencialni diagnozi upoštevati angioedem črevesja (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kaptoprila. Zdravljenja s kaptoprilom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR - mammalian Target of Rapamycin) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) ali vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) ali vildagliptina potrebna previdnost.

Kašelj

Ob jemanju zaviralcev ACE so poročali o kašlju. Zanj je značilno, da je neproduktiven in trdovraten in da izgine po prekinitvi zdravljenja.

Serumski kalij

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Vendar je potrebno upoštevati, da se medzdravljenjem z zdravilom Kaptopril Krka lahko pojavi hiperkaliemija, zlasti pri bolnikih z

1.3.1	Captopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

okvarjenim delovanjem ledvic, bolnikih s sladkorno boleznijo, bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diuretiki, ki zadržujejo kalij v telesu (npr. spironolaktonom, amiloridom, triamterenom) ali jemljejo prehranska dopolnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), bolnikih, ki jemljejo druga zdravila, ki lahko zvišajo raven kalija v serumu, kot so npr. heparin, trimetoprim ali kotrimoksazol, imenovan tudi trimetoprim/sulfametoksazol in zlasti antagonisti aldosterona ali antagonisti angiotenzinskih receptorjev). Zato se odsvetuje sočasno jemanje zdravila Kaptopril Krka in naštetih zdravil. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagoniste angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Nevtropenija in agranulocitoza

Med zdravljenjem z zaviralci ACE, vključno s kaptoprilom, se lahko pojavi nevtropenija, agranulocitoza, trombocitopenija in anemija. Pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem in brez drugih oteževalnih dejavnikov je nevtropenija redka. Izjemno previdni morate biti pri predpisovanju kaptoprila bolnikom s kolagensko žilno boleznijo, pri imunosupresivnem zdravljenju, pri bolnikih, ki jemljejo alopurinol ali prokainamid ali imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti če imajo tudi okvarjeno ledvično delovanje. Pri nekaterih od njih so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Zaradi tega je treba že pred začetkom zdravljenja s kaptoprilom, nato prve tri mesece vsaka dva tedna in v nadaljevanju v rednih presledkih spremljati belo krvno sliko in bolnike opozoriti, naj se ob pojavu bolezenskih znakov okužbe (npr. vročinskih stanj, bolečin v grlu) takoj zgledajo pri zdravniku. Če ugotovimo ali sumimo, da gre za nevtropenijo (manj kot 1000/mm³ nevtrofilcev), mora bolnik prenehati jemati kaptopril in druga zdravila, ki jih jemlje sočasno (glejte 4.5). Pri večini bolnikov se po prenehanju jemanja kaptoprila število nevtrofilcev hitro vrne na normalno raven.

Proteinurija

Proteinurija se lahko najpogosteje pojavi pri bolnikih z motnjami v ledvičnem delovanju ali pri jemanju relativno velikih odmerkov zaviralcev ACE. Pri 0,7 % bolnikov, zdravljenih s kaptoprilom, so v urinu ugotovili več kot 1 g beljakovin na dan. Pri večini prizadetih bolnikov so bile že ugotovljene motnje ledvične funkcije, ali so jemali relativno velike odmerke kaptoprila (več kot 150 mg na dan), ali pa oboje. Pri bolnikih s proteinurijo se je v petini primerov pojavil nefrotični sindrom. V večini primerov se proteinurija umiri ali preneha najkasneje v šestih mesecih, ne glede na to, ali smo zdravljenje s kaptoprilom nadaljevali ali ne. Parametri ledvičnega delovanja, kot sta sečninski dušik in kreatinin v krvi, se pri bolnikih s proteinurijo le redko spreminjajo. Pri bolnikih s predhodno ugotovljenimi motnjami v ledvičnem delovanju bi morali pred začetkom jemanja in nato v rednih presledkih spremljati beljakovine v urinu (merilna palčka v prvem jutranjem urinu).

Bolniki s sladkorno boleznijo

Kaptopril previdno dajemo bolnikom s sladkorno boleznijo. Pri sladkornih bolnikih, ki so se že zdravili z antidiabetiki za peroralno jemanje ali inzulinom, moramo prvi mesec zdravljenja z zaviralcem ACE skrbno spremljati ravni glukoze v krvi. Pri nekaterih bolnikih bo verjetno treba zmanjšati odmerke inzulina ali peroralnih antidiabetičnih zdravil.

Kirurgija in anestezija

Pri bolnikih po večjem kirurškem posegu in pri bolnikih, ki so med anestezijo dobivali sredstvo, ki povzroča hipotenzijo, kaptopril lahko zavre tvorbo angiotenzina II. Hipotenzijo, ki je po zdravnikovi oceni posledica opisanega mehanizma, lahko pozdravimo tako, da povečamo količino tekočine v obtoku.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo

Dolgotrajne in smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije pri bolnikih, ki se zdravijo z drugim zaviralcem ACE in so v postopku desenzibilizacije proti strupu *Hymenoptera*, so redke. Pri njih so tovrstne reakcije preprečili z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE, vendar so se pri nehoteni ponovni izpostavljenosti spet pojavile. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci ACE in so v postopku

1.3.1	Captopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

desenzibilizacije, je potrebna previdnost.

Anafilaktoidne reakcije pri bolnikih na hemodializi ali med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL)

Anafilaktoidne reakcije so opazili pri bolnikih, ki so bili podvrženi dializi z visokopretočnimi membranami ali aferezi lipoproteina majhne gostote z absorpcijo dekstranovega sulfata. V takšnih primerih se moramo odločiti za zamenjavo vrste membran ali za izbiro drugega zdravila.

Okvarjeno jetrno delovanje

V redkih primerih so zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se začne z akutno okvaro jeter s holestatsko zlatenico, fulminantno jetrno nekrozo in (v nekaj primerih) s smrtjo bolnika. Mehanizem tega sindroma ni znan. Če se med zdravljenjem s kaptoprilom pojavi zlatenica ali poveča aktivnost jetrnih encimov, je treba zdravljenje takoj prekiniti in bolnika skrbno spremljati ter po potrebi tudi zdraviti.

Tveganje za hipokaliemijo

Kombinacija zaviralca ACE in tiazidnega diuretika ne izključuje pojava hipokaliemije. Redno je treba spremljati vrednosti kalija.

Kombinacija z litijem

Kombinacija litija in zdravila Kaptopril Krka ni priporočljiva, ker dodatno okrepi povečano tveganje za toksičnost litija (glejte poglavje 4.5).

Etnične razlike

Kot velja za preostale zaviralce ACE, lahko zdravilo Kaptopril Krka manj učinkovito znižuje krvni tlak pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras, verjetno zaradi večje prevalence stanj z majhno vrednostjo renina pri bolnikih črne rase s hipertenzijo.

Pediatrična populacija

Ker učinkovitost in varnost kaptoprila pri otrocih še nista dovolj raziskani, ga novorojenčkom in otrokom dajemo le, če zdravljenje z drugimi antihipertenzivi ni bilo dovolj učinkovito (glejte poglavje 4.2).

Nosečnost

Zdravljenje z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Laktoza

Zdravilo Kaptopril Krka vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Jemanje kaptoprila sočasno s hrano ali antacidi upočasnijo absorpcijo kaptoprila. Med zdravljenjem s kaptoprilom odsvetujemo pitje alkoholnih pijač, ker alkohol okrepi hipotenzivni učinek kaptoprila.

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s kaptoprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Sočasno jemanje diuretikov, ki zadržujejo kalij (spironolakton, amilorid ali triamteren), prehranskih dopolnil s kalijem ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij se odsvetuje, ker lahko to povzroči znatno povišanje kalija v serumu. Pri sočasni

1.3.1	Captopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

uporabi kaptoprila z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija kaptoprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je zaradi hipokalemije zdravljenje z naštetimi zdravili nujno, jih dajemo previdno ob pogostem preverjanju koncentracije serumskega kalija (glejte poglavje 4.4).

Sočasno jemanje kaptoprila in digitalisovih glikozidov ne povzroča klinično pomembnega škodljivega medsebojnega delovanja.

Antihipertenzivni učinek kaptoprila oslabijo analgetiki, epoetin, estrogeni in kombinirani peroralni kontraceptivi, karbenoksolon, kortikosteroidi in nalokson.

Diuretiki (tiazidi ali diuretiki zanke)

Predhodno zdravljenje z velikimi odmerki diuretikov lahko povzroči zmanjšanje prostornine tekočin v obtoku in tveganje za pojav hipotenzije ob začetku zdravljenja s kaptoprilom (glejte poglavje 4.4).

Hipotenzivni učinek lahko zmanjšamo tako, da ukinemo diuretik ali povečamo vnos soli ali tekočine ali začnemo zdravljenje z majhnim odmerkom kaptoprila. Vendar pa v specifičnih raziskavah s klorotiazidom ali furosemidom niso odkrili klinično pomembnega medsebojnega delovanja zdravil.

Druga antihipertenzivna zdravila

Kaptopril je varen za jemanje z drugimi običajnimi antihipertenzivi (npr. zaviralci receptorjev beta in dolgodelujočimi zaviralci kalcijevih kanalčkov).

Sočasno jemanje teh zdravil lahko poveča hipotenzivni učinek kaptoprila. Pri zdravljenju z nitroglicerinom in drugimi nitrati ali drugimi vazodilatatorji je potrebna previdnost.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa

Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev alfa lahko poveča antihipertenzivni učinek kaptoprila in tveganje za ortostatsko hipotenzijo.

Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta

Bolniki z akutnim miokardnim infarktom lahko kaptopril jemljejo sočasno z acetilsalicilno kislino (v kardioloških odmerkih), trombolitiki, blokatorji receptorjev beta in/ali nitrati.

Triciklični antidepresivi in/ali antipsihotiki

Sočasna uporaba določenih tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zaviralci ACE lahko povzroči nadaljnje zniževanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4). Lahko se pojavi ortostatska hipotenzija.

Nesteroidna protivnetna zdravila

Ob sočasni uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAR) in zaviralcev ACE se dodatno povečajo koncentracije kalija in tveganje za poslabšanje ledvičnega delovanja. Učinka sta v glavnem reverzibilna. Redko se lahko pojavi akutna ledvična odpoved, še posebej pri bolnikih s slabim ledvičnim delovanjem, npr. pri starejših ali dehidriranih bolnikih. Kronična uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralca ACE.

Probenecid

Probenecid zmanjša ledvični očistek kaptoprila in poveča njegovo serumsko koncentracijo.

Litij

Sočasno jemanje zaviralcev ACE in litija lahko povzroči reverzibilno povečanje serumske

1.3.1	Captopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

koncentracije litija in zastrupitve z litijem.

Sočasno jemanje tiazidnih diuretikov in zaviralcev ACE lahko dodatno poveča koncentracijo litija in tveganje za toksičnost litija. Kombinacija kaptoprila in litija zato ni priporočljiva, če pa je potrebna, se priporoča skrbno spremljanje ravni litija v serumu.

Alopurinol, prokainamid, citostatiki ali imunosupresivne učinkovine

Alopurinol, prokainamid, citostatiki ali imunosupresivne učinkovine lahko povzročijo povečano tveganje za levkopenijo, kadar se uporabljajo sočasno z zaviralci ACE. To velja še posebej, kadar so odmerki večji od priporočenih. V literaturi so poročali tudi o preobčutljivostnih reakcijah (Stevens-Johnsonov sindrom, artralgiya, mialgiya in povišana temperatura) med sočasnim jemanjem alopurinola in kaptoprila.

Simpatikomimetiki

Simpatomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivno delovanje zaviralcev ACE; bolnike je treba skrbno spremljati.

Antidiabetiki

Farmakološke raziskave so pokazale, da lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE (vključno s kaptoprilom) okrepi učinek inzulina in peroralnih antidiabetikov (npr. sulfonilsečnine) na zmanjševanja koncentracije glukoze v krvi. Če pride do medsebojnega delovanja, ki je sicer zelo redko, bo pri nekaterih bolnikih verjetno treba zmanjšati odmerke inzulina ali peroralnih antidiabetikov.

Sakubitril/valsartan

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Racekadotril, zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) in vildagliptin

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) ali vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), lahko obstaja povečano tveganje za hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4).

Ciklosporin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Heparin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Klinična kemija

Kaptopril lahko pokaže lažno pozitivne rezultate testov urina na aceton.

Aldeslevkin, dopaminergiki in mišični relaksanti prav tako lahko okrepijo antihipertenzivni učinek kaptoprila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in

1.3.1	Captopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano ledvično delovanje, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati, saj lahko pride do hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Omejeni farmakokinetični podatki kažejo zelo nizke koncentracije v materinem mleku (glejte poglavje 5.2). Čeprav se zdi, da te koncentracije niso klinično pomembne, pri nedonošenčkih in prvih nekaj tednov po porodu uporabe zdravila Kaptopril Krka v obdobju dojenja ne priporočamo zaradi domnevnega tveganja za srčnožilne učinke in učinke na ledvice ter zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj.

Ko je dojenček starejši, lahko razmislimo o zdravljenju doječe matere z zdravilom Kaptopril Krka, če je takšno zdravljenje nujno in če otroka opazujemo zaradi morebitnih neželenih učinkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kaptopril ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri posameznikih povzroči čezmerno zmanjšanje krvnega tlaka in omotico, zlasti na začetku zdravljenja, ob spremembi odmerka ali če bolnik med zdravljenjem pije alkohol. Ti učinki so odvisni od posameznikove občutljivosti in prehodno posredno zmanjšajo psihofizično sposobnost za upravljanje vozil ali strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Kaptopril Krka, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Preiskave				proteinurija, hiponatremija, povečana serumska koncentracija kalija, sečnine, kreatinina in bilirubina, zmanjšana serumska koncentracija

1.3.1	Captopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

				hemoglobina, zmanjšan hematokrit, levkopenija, trombocitopenija, eozinofilija povečanje titra protijedrnih protiteles (ANA), pospešena sedimentacija eritrocitov
Presnovne in prehranske motnje			anoreksija	hiperkalemija, hipoglikemija (glejte poglavje 4.4)
Srčne bolezni		tahikardija, tahiaritmija, angina pectoris, palpitanje		srčni zastoj, kardiogeni šok
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				Nevtropenija ali agranulocitoza (glejte poglavje 4.4), pancitopenija (zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro (glejte poglavje 4.4)), anemija (aplastična ali haemolitična), trombocitopenija, limfadenopatija, eozinofilija, avtoimunske bolezni in/ali povečanje titra protijedrnih protiteles (ANA)
Bolezni živčevja	motnje okusa, omotica		zaspanost, glavobol in parestezija	možganskožilni dogodki, vključno z možgansko kapjo, sinkopa
Očesne bolezni				zamegljen vid
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	suh, dražeč (neproduktiven) kašelj (glejte poglavje 4.4) in dispneja			bronhospazem, rinitis, alergijski alveolitis ali eozinofilni pnevmonitis
Bolezni prebavil	slabost, bruhanje, gastritis, trebušne bolečine, driska, zaprtje, suha usta		aftozne razjede v ustni votlini in na jeziku intestinalni angioedem (glejte poglavje 4.4)	glositis, peptična razjeda, pankreatitis
Bolezni sečil			ledvična okvara, vključno z ledvično odpovedjo, s poliurijo, z oligurijo, s pogostejšim	nefrotski sindrom

1.3.1	Captopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

			mokrenjem	
Bolezni kože in podkožja	srbenje z izpuščajem ali brez njega, izpuščaj in plešavost	angioedem (glejte poglavje 4.4)		urtikarija, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, fotosenzitivnost, eritroderma, pemfigoidne reakcije in ekfoliantni dermatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				mialgija, artralgija
Žilne bolezni		hipotenzija (glejte poglavje 4.4), Raynaudov sindrom, rdečica, bledica		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		bolečine v prsih, utrujenost, šibkost		povišana temperatura
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				jetrna okvara, holestaza (vključno z zlatenico), hepatitis vključno z nekrozo, povečano aktivnostjo jetrnih encimov in povečano koncentracijo bilirubina
Motnje reprodukcije in dojk				impotenca, ginekomastija
Psihiatrične motnje	motnje spanja			zmedenost, depresija

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

1.3.1	Captopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Znaki prevelikega odmerjanja so hipotenzija, šok, stupor, bradikardija, motnje elektrolitskega ravnovesja in ledvično odpovedovanje. Potrebni so ukrepi za zmanjšanje absorpcije (izpiranje želodca, administracija adsorbentov in natrijevega sulfata do pol ure po zaužitju) in pospešena eliminacija. Pri hipotenziji moramo bolnika poleči vodoravno z nizkim vzglavjem in po potrebi uravnati volumen plazme z infuzijo fiziološke raztopine (9 mg/ml raztopine natrijevega klorida). Spremljati moramo bolnikov krvni tlak, dihanje, koncentracijo sečnine, kreatinina in kalija v serumu ter diurezo. Razmisliti moramo o uporabi angiotenzina II. Bradikardija ali znatna vagalna reakcija se zdravi z atropinom. Presoditi moramo tudi, ali bolnik potrebuje srčni spodbujevalnik. V hujših primerih lahko kaptopril odstranimo iz krvnega obtoka s hemodializo. Hemodializni očistek je od 1,33 ml/s do 2 ml/s, odvisno od uporabljenih hemodializatorjev.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C09AA01.

Mehanizem delovanja

Kaptopril zavira encim angiotenzinsko konvertazo, ki spreminja angiotenzin I v angiotenzin II. Posledica zaviranja angiotenzinske konvertaze je zmanjšanje koncentracije angiotenzina II, povečanje plazemske reninske aktivnosti in zmanjšano izločanje aldosterona. Največji učinek na reninsko-angiotenzinski sistem nastopi po 1 uri in traja 6 do 8 ur, delovanje serumske angiotenzinske konvertaze pa se obnovi po 12 do 14 urah.

Farmakodinamični učinki

Kaptopril pri *bolnikih z arterijsko hipertenzijo* razširja uporovne žile in zmanjšuje celotni periferni upor. Zmanjšata se tudi pljučni zagozditveni tlak in srednji tlak v pljučni arteriji, medtem ko pljučni žilni upor ostane nespremenjen. Po enkratnem peroralnem odmerku ali po večkratnem odmerjanju se sistemni periferni upor zmanjša za okrog 10 % do 30 %. Sistolični in diastolični krvni tlak se po enkratnem odmerku zmanjšata za približno 10 % do 20 %. Srčna frekvenca in utripni volumen sta ob tem navadno nespremenjena. Po enkratnem odmerku kaptoprila je hemodinamični učinek očiten že po 20 do 30 minutah, najmočnejši pa je po 1 uri. Učinek navadno traja 4 do 6 ur, po večjih odmerkih pa tudi 8 do 12 ur. Po nekajtedenskem zdravljenju s kaptoprilom se krvni tlak še dodatno zmanjša. Po prekinitvi zdravljenja s kaptoprilom navadno ne pride takoj do ponovnega povečanja tlaka.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem se po kratkotrajnem dajanju kaptoprila (zaradi že naštetih učinkov na ožilje) povečata iztisni volumen srca (za 25 do 30 %) in srčni indeks (za 15 % do 40 %), zmanjšajo pa se: sistemski žilni upor (za 20 % do 45 %), pljučni žilni upor (za 35 % do 45 %), celotni žilni upor (za 25 % do 35 %), pljučni arterijski tlak (za 15 % do 35 %), pljučni zagozditveni tlak (za 25 % do 50 %), tlak v desnem preddvoru (za 25 % do 45 %) ter srednji arterijski tlak (za 7 % do 25 %). Srčna frekvenca je navadno nespremenjena ali nekoliko (klinično nepomembno) upočasnjena. Po enkratnem odmerku kaptoprila se hemodinamični učinek pojavi po 30 minutah, najmočnejši je po 60 do 90 minutah, navadno traja 3 do 8 ur. Po prekinitvi zdravljenja se nekoliko poveča srčna frekvenca, ne da bi se takoj poslabšala hemodinamika.

Kaptopril ima posebno mesto v preprečevanju srčnega popuščanja in ponovnega infarkta pri bolnikih, ki so preboleli miokardni infarkt. *Po miokardnem infarktu* zmanjšuje miokardno nekrozo, izboljša presnovo in zmanjša pogostost aritmij po reperfuziji srčne mišice, zmanjšuje hipertrofijo prekata, razrast kolagena, preprečuje poškodbo srčnih mišičnih celic. Klinične raziskave so pokazale, da zgodaj začeto (med 3. in 16. dnevom po infarktu) in dolgotrajno zdravljenje bolnikov z asimptomatsko disfunkcijo levega prekata po miokardnem infarktu podaljša preživetje bolnikov in zmanjša umrljivost

1.3.1	Captopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

(zaradi obolenj srca in ožilja, miokardnega infarkta in kongestivnega srčnega popuščanja za 24 %, zaradi ponovnega miokardnega infarkta za 32 %), obolevnost (zaradi ponovnega miokardnega infarkta za 25 %, zaradi kongestivnega srčnega popuščanja za 37 %) in število bolnišničnih zdravljenj zaradi srčnega popuščanja (za 22 %).

Zaviralci angiotenzinske konvertaze so med zdravili, ki jih uporabljamo za zdravljenje hipertenzije, najbolj uporabni ravno zaradi delovanja na ledvice. Kaptopril zmanjšuje upor v ledvičnem ožilju, povečuje pretok krvi skozi ledvice, glomerulno filtracijo, izločanje natrija in vode, ohranja kalij, zmanjšuje izločanje beljakovin, kopičenje makromolekul v mezangiju ter tako preprečuje okvaro mezangija in razvoj glomeruloskleroze. Na tak način ohranja in tudi izboljšuje delovanje ledvic in upočasnjuje razvoj kroničnih napredujočih bolezni ledvic (zlasti diabetične nefropatije) tudi pri bolnikih, ki še nimajo hipertenzije.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinične raziskave so pokazale, da kaptopril *pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1* zmanjšuje proteinurijo (za 30 % v prvih treh mesecih), upočasnjuje napredovanje diabetične nefropatije (zmanjša tveganje za simptomatsko nefropatijo za 67 % do 76 %) in zmanjšuje pogostnost končne ledvične odpovedi (hemodializa ali presaditev ledvice) ali smrti (tveganje zmanjša za 51 %). Ta učinek kaptoprila je neodvisen od njegovega antihipertenzivnega delovanja.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študiji ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Kaptopril se iz prebavil hitro absorbira. Absorpcija je 70-odstotna. Pri bolnikih s povečanim krvnim tlakom je povprečna razpolovna doba absorpcije 0,45 ure. Biološka uporabnost je približno 60-odstotna.

Če damo kaptopril pod jezik, je absorpcija hitrejša kot po peroralnem jemanju. Jemanje kaptoprila sočasno s hrano upočasni absorpcijo in zmanjša biološko uporabnost.

V serumu se pojavlja že po 15 minutah, 50 odstotkov največje serumske koncentracije doseže po 30 minutah, največjo pa v 1 uri. Po eni uri se začne serumska koncentracija kaptoprila eksponentialno zmanjševati, 8 ur po zaužitju je že zanemarljiva.

1.3.1	Captopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Porazdelitev

Kaptopril in njegovi presnovki se hitro razporejajo po tkivih, vendar ne prehajajo skozi krvno-možgansko pregrado. Okrog 25% do 30% kaptoprila se kovalentno, toda prehodno veže na serumske beljakovine, v glavnem na albumin. Uravnovešena prostornina razporeditve kaptoprila je okrog 0,7 l/kg.

Biotransformacija

Kaptopril se hitro in ekstenzivno presnavlja v jetrih. Glavna presnovna pot je oksidacija in tvorba disulfidnih dimerov in drugih mešanih disulfidov s tiolnimi snovmi, kot sta glutation in cistein, ter s serumskimi beljakovinami. Disulfidni presnovki kaptoprila so neaktivni, vendar obstajajo dokazi *in vivo* o spremembah teh presnovkov v aktivno obliko. To pri kaptoprilu pojasnjuje odsotnost razmerja med koncentracijo in učinkom in daljše hipotenzivno delovanje (kot bi ga pričakovali na podlagi farmakokinetike), ker so presnovki lahko zaloga, iz katere se na novo tvori kaptopril.

Izločanje

Kaptopril se izloča hitro, v glavnem nespremenjen, skozi ledvice. Glavni mehanizem izločanja je tubulna sekrecija, v manjši meri tudi glomerulna filtracija. Povprečni celotni telesni očistek je 0,8 l/kg/uro, povprečni ledvični očistek pa 0,4 l/kg/uro. Ker je presnova kaptoprila nelinearna in zapletena, razpolovne dobe izločanja ni bilo mogoče natančno ugotoviti, menijo pa, da traja okrog 1,9 ure.

Dojenje

V poročilu o dvanajstih ženskah, ki so trikrat na dan jemale 100-mg peroralni odmerek kaptoprila, je bila zabeležena povprečna največja koncentracija kaptoprila v mleku 4,7 µg/l in je nastopila 3,8 ure po zaužitju. Na podlagi teh podatkov je največji dnevni odmerek, ki bi ga prejel dojeni dojenček, manj kot 0,002% dnevnega materinega odmerka.

Kaptopril lahko odstranimo iz krvnega obtoka s hemodializo in peritonealno dializo. Hemodializni očistek je od 1,33 ml/s do 2 ml/s, odvisen je od uporabljenih filtrov. Med 4-urno hemodializo se iz krvi odstrani 30 % do 40% kaptoprila, manj učinkovito je izločanje presnovkov.

Disulfidni presnovki kaptoprila se skozi ledvice izločajo počasneje kot kaptopril. Ker so disulfidni presnovki zaloga za tvorbo kaptoprila v organizmu, lahko *pri bolnikih z ledvično okvaro* pričakujemo kopičenje kaptoprila. Zaradi kopičenja kaptoprilovih presnovkov pri bolnikih z ledvičnim odpovedovanjem je farmakodinamični učinek močnejši, delovanje pa podaljšano. Zato je treba odmerke kaptoprila pri teh bolnikih prilagoditi dejanski stopnji ledvičnega delovanja.

Pri bolnikih z *jetrno okvaro* deluje reninsko-angiotenzinski sistem normalno. Ker je kaptopril zdravilo in ne predzdravilo, je tudi učinek kaptoprila primerljiv s tistim pri hipertenzivnih bolnikih brez jetrne okvare.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je izločanje kaptoprila upočasnjeno. Zato bolnike s srčnim popuščanjem zdravimo z manjšim začetnim odmerkom kaptoprila in odmerke prilagajamo glede na doseženi terapevtski učinek.

Farmakokinetika kaptoprila pri *starejših* zdravih prostovoljcih je enaka kot pri mlajših zdravih prostovoljcih. Starejšim bolnikom s hipertenzijo in normalnim ledvičnim delovanjem torej lahko dajemo običajne dnevne odmerke kaptoprila.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

1.3.1	Captopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
koruzni škrob
stearinska kislina

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (aluminijaska folija, PVC folija): 20 tablet (2 pretisna omota po 10 tablet) po 12,5 mg, v škatli.

Pretisni omot (aluminijaska folija, PVC folija): 20 tablet (2 pretisna omota po 10 tablet) po 25 mg, v škatli.

Pretisni omot (aluminijaska folija, PVC folija): 20 tablet (2 pretisna omota po 10 tablet) po 50 mg, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/94/00830/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. 9. 1994
Datum zadnjega podaljšanja: 16. 7. 2010

1.3.1	Captopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.5.2019