

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

KAPTOPRIL ALKALOID-INT 25 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 25 mg kaptoprila.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 41,52 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela, okrogla, ploščata tableta z razdelilno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Arterijska hipertenzija

Kaptopril je indiciran za zdravljenje bolnikov z blago do zmerno hipertenzijo, pri pazljivi uporabi pa ga lahko dajemo tudi pri hudih oblikah hipertenzije. Podobno kot ostali zaviralci ACE je kaptopril zdravilo izbora pri hipertenziji, spremljani s kongestivnim srčnim popuščanjem ali s sladkorno boleznijo s proteinurijo.

Kaptopril uporabljamo samega ali v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, predvsem s tiazidnimi diuretiki (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Srčno popuščanje

Kaptopril je indiciran za zdravljenje kongestivnega srčnega popuščanja; kombinira se z diuretiki in digitalisom.

Okvara levega prekata po miokardnem infarktu

Kaptopril zmanjšuje umrljivost po miokardnem infarktu pri klinično stabilnih bolnikih z okvaro levega prekata in zmanjšuje pogostnost manifestnega popuščanja srca, ki mu sledi hospitalizacija zaradi kongestivnega popuščanja srca.

Diabetična nefropatija

Kaptopril je indiciran za zdravljenje diabetične nefropatije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 in retinopatijo. Kaptopril zmanjšuje hitrost napredovanja renalne okvare in razvoja resnih neželenih kliničnih posledic.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Arterijska hipertenzija

Običajni začetni odmerek kaptoprila je 25 mg dva- do trikrat na dan. Če se krvni tlak po 14 dneh ne zniža dovolj, se lahko odmerek poveča na 50 mg dva- do trikrat na dan. Če tudi po tem odmerku v 14 dneh znižanje krvnega tlaka ni zadostno, se v zdravljenje doda še diuretik (tiazidni diuretik) ali kateri drug antihipertenziv (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1). Če v 14 dneh tudi kombinirano zdravljenje ni dovolj učinkovito, se izjemoma odmerek kaptoprila lahko poveča na 100 do 150 mg v treh odmerkih, vendar je v teh primerih nevarnost nastanka neželenih učinkov velika, zvečanje učinka pa rezmeroma zelo majhno.

Srčno popuščanje

Zdravljenje srčnega popuščanja s kaptoprilom naj se začne pod strogim zdravniškim nadzorom. Začetni odmerek naj bo 12,5 mg dva- do trikrat na dan. Titiranje začetnega odmerka do vzdrževalnega (75 do 150 mg na dan v deljenih odmerkih) odmerka naj temelji na bolnikovem odgovoru na zdravljenje, njegovemu kliničnemu stanju in prenosljivosti. Odmerek kaptoprila naj se povečuje postopno, v najmanj dvotedenskih intervalih.

Okvara levega prekata po miokardnem infarktu

Zdravljenje s kaptoprilom naj se ne prične prej kot tri dni po nastanku miokardnega infarkta. Zdravljenje naj se prične v bolnišnici pod strogim nadzorom (zlasti krvnega tlaka), dokler se ne doseže dnevni 75 mg odmerek. Začetni odmerek mora biti nizek, zlasti če ima bolnik ob začetku zdravljenja normalen ali nizek krvni tlak.

Če bolnik začetni nizek testni odmerek dobro prenaša, mu sledi zdravljenje z 12,5 mg odmerkom trikrat na dan dva dni in nato s 25 mg odmerkom trikrat na dan. Priporočen odmerek kaptoprila za učinkovito srčno zaščito med dolgotrajnim zdravljenjem znaša od 75 do 150 mg na dan v dveh do treh deljenih odmerkih.

Diabetična nefropatija

Odmerki kaptoprila, priporočeni za sladkorne bolnike odvisne od inzulina, se gibljejo med 75 mg do 100 mg na dan, razdeljeni na 2 do 3 odmerke.

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost uporabe kaptoprila pri otrocih in mladostnikih nista popolnoma dokazani, zato naj se kaptopril pri otrocih, mlajših od 15 let, uporablja le, če drugi ukrepi za zniževanje krvnega tlaka niso učinkoviti in pod strogim zdravniškim nadzorom.

Začetni odmerek kaptoprila je približno 0,3 mg/kg telesne mase. Pri bolnikih, kjer je potrebna posebna previdnost (otroci z ledvično disfunkcijo, nedonošenčki, novorojenčki in dojenčki, ker njihova ledvična funkcija v primerjavi s starejšimi otroki in odraslimi ni enakovredna), naj bo začetni odmerek nižji. Kaptopril se pri otrocih običajno odmerja v treh odmerkih, toda tako velikost odmerka kot interval med odmerki naj bosta prilagojena bolnikovem odgovoru na kaptopril. Največji odmerek je 3,5 mg/kg telesne mase na dan, v nujnih stanjih včasih tudi od 5 do 10 mg/kg telesne mase na dan.

Odmerjanje pri ledvičnem popuščanju

Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem je priporočljivo zmanjšanje odmerkov in podaljšanje razmikov med uporabo zdravila, saj se kaptopril izloča predvsem preko ledvic.

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

Odmerek za bolnike z zmernim ledvičnim popuščanjem (očistek kreatinina je od 30 do 59 ml/min/1,73m² (od 0,5 do 0,99 ml/s/1,73 m²)) znaša 75 % običajnega odmerka na 12 do 18 ur, za bolnike s hudim ledvičnim popuščanjem (očistek kreatinina je od 15 do 29 ml/min/1,73m² (od 0,25 do 0,49 ml/s/1,73 m²)) pa 50 % običajnega odmerka na 24 ur (glejte poglavje 5.2).

Če je pri bolnikih s hudim ledvičnim popuščanjem potrebno dodatno diuretično zdravljenje, je bolj primerno uporabiti furosemid ali drugi podobni diuretik, kot pa tiazid, katerega uporabi se je potrebno izogibati.

Kaptopril se izloči iz krvi s hemodializo. Približno 25 % do 35 % zaužitega odmerka se mora po 4 urni dializi nadomestiti.

Način uporabe

Zdravilo KAPTOPRIL ALKALOID-INT se jemlje na prazen želodec, najmanj 1 uro pred obrokom hrane. Tableta naj se pogoltne z nekaj tekočine. Ne sme se je žvečiti.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, kateri koli drugi zaviralec ACE ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- angioedem, povezan s predhodnim zdravljenjem z zaviralcem ACE v anamnezi,
- dedni/idiopatski angioedem,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- porfirija,
- sočasna uporaba zdravila KAPTOPRIL ALKALOID-INT 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 zdravila KAPTOPRIL ALKALOID-INT s kombinacijo sakubitril/valsartan. Kaptoprila 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 hipertenzivnih bolnikih brez zapletov so redko opazili hipotenzijo.

Pojav simptomatske hipotenzije je verjetnejši pri hipertenzivnih bolnikih, ki imajo zmanjšan volumen krvi in/ali pomanjkanje natrija zaradi intenzivne diuretične terapije, omejitve soli v prehrani, driske, bruhanja ali hemodialize. Hipovolemijo in/ali pomanjkanje natrija je pred uporabo zaviralca ACE potrebno uravnati. Potrebno je razmisliti o nižjem začetnem odmerku. Tako kot pri vseh antihipertenzivnih zdravilih lahko čezmerno znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično srčno-žilno ali možgansko-žilno boleznijo poveča tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap. Če se razvije hipotenzija, je potrebno bolnika namestiti v ležeč položaj. Morda bo potrebno intravensko nadomeščanje volumna s fiziološko raztopino.

Pri srčnem popuščanju, kadar je krvni tlak bodisi normalen ali nizek, so ugotovili prehodna znižanja (za več kot 20 %) povprečnega krvnega tlaka pri približno polovici bolnikov. Hipotenzija je bila pri 3,6 % bolnikov s srčnim popuščanjem vzrok za prekinitvev zdravljenja s kaptoprilom. Zmanjšanje hipotenzivnih učinkov pri zdravljenju s kaptoprilom dosežemo s prenehanjem uporabe diuretika ali s povečanjem vnosa soli približno en teden pred začetkom zdravljenja ali pa z majhnimi odmerki na začetku zdravljenja. Začetni odmerki 12,5 mg dvakrat dnevno lahko zmanjšajo hipotenzivni učinek. Bolnike moramo pazljivo spremljati v prvih dveh tednih zdravljenja in kadar koli se odmerek kaptoprila in/ali diuretika poveča.

Renovaskularna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije samo ene delujoče ledvice, ki se zdravijo z zaviralci ACE, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo in ledvično popuščanje. Izguba ledvične funkcije se lahko pojavi le z blagimi spremembami serumske koncentracije kreatinina. Pri teh bolnikih je potrebno zdravljenje začeti pod skrbnim zdravniškim nadzorom z nizkimi odmerki, s previdno titracijo in spremljanjem ledvične funkcije.

Bolniki z okvaro v delovanju ledvic

Bolnikom z motnjami ledvične funkcije (očistek kreatinina je manj kot 0,5 ml/s) se daje nižje odmerke kaptoprila. Pri bolnikih z motnjami ledvične funkcije je potrebno ugotoviti in primerjati število levkocitov pred začetkom zdravljenja ter nato v obdobju treh mesecev vsaka dva tedna, kasneje pa občasno.

Funkcija ledvic pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Pri približno 20 % bolnikov se vzpostavi stabilna, od normalnih vrednosti za več kot 20 % višja, raven sečninskega dušika v krvi in kreatinina v serumu, kot posledica dolgotrajnega zdravljenja s kaptoprilom. Pri manj kot 5 % bolnikov (na splošno le pri tistih s predhodno hudo okvaro ledvične funkcije) je potrebno prekiniti zdravljenje zaradi hitro naraščajočega kreatinina. Izboljšanje, ki sledi, je verjetno povezano z resnostjo predhodnih motenj ledvične funkcije.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija, kardiogeni šok

Zaviralce ACE je pri bolnikih z valvularno in iztočno obstrukcijo levega prekata potrebno uporabljati s previdnostjo in se jih izogibati v primerih kardiogenega šoka in hemodinamsko pomembne obstrukcije.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojno zaviranje sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljivo (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojnimi zaviranjem res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

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

Preobčutljivost/angioedem

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci encima angiotenzinske konvertaze, vključno s kaptoprilom, so poročali o angionevrotičnem edemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla. To se lahko zgodi kadar koli med zdravljenjem. V takih primerih je potrebno uporabo kaptoprila nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno spremljanje, da se zagotovi popolna izzvenitev simptomov pred odpustitvijo bolnika. V primerih, ko je bil angioedem omejen na obraz in ustnice, se je stanje običajno razrešilo brez zdravljenja, čeprav so bili antihistaminiki koristni za lajšanje simptomov. Angionevrotični edem, povezan z edemom grla, se lahko konča s smrtnim izidom. Kadar so zajeti jezik, glotis ali grlo, kar pogosto vodi v obstrukcijo dihalnih poti, je potrebno čimprej uvesti ustrezno zdravljenje, ki lahko vključuje podkožno aplikacijo 1:1000 raztopine adrenalina (od 0,3 ml do 0,5 ml) in/ali ukrepe za zagotovitev prehodnosti dihalne poti.

Pri temnopoltih bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, so opažali večjo incidenco angioedema v primerjavi z bolniki drugih ras.

Bolniki z angioedemom v anamnezi, nepovezanim z zdravljenjem z zaviralci ACE, imajo lahko povečano tveganje za angioedem medtem ko prejemajo zaviralce ACE (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, so redko poročali o intestinalnem angioedemu. Ti bolniki so imeli bolečino v trebuhu (z navzeo ali bruhanjem ali brez njiju). V nekaterih primerih ni bilo predhodnega angioedema obraza, ravni esteraze C-1 pa so bile normalne. Angioedem so diagnosticirali s preiskavami, vključno s CT posnetkom trebuha ali ultrazvokom trebuha, ali s kirurškim posegom, simptomi pa so izzveneli po

prenehanju zdravljenja z zaviralcem ACE. Intestinalni angioedem je potrebno vključiti v diferencialno diagnozo bolnikov, ki se zdravijo z zaviralci ACE in imajo bolečino v trebuhu (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

Pri uporabi zaviralcev ACE so poročali o kašlju. Značilno je, da je kašelj neproduktiven, vztrajen in preneha po prekinitvi zdravljenja.

Okvara jeter

Redko so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se začne s holestatsko zlatenico in napreduje v fulminantno nekrozo jeter in (včasih) smrt. Mehanizem tega sindroma ni poznan. Bolniki, zdravljeni z zaviralci ACE, pri katerih se razvije zlatenica ali se jim znatno povešajo vrednosti jetrnih encimov, morajo prenehati zdravljenje z zaviralci ACE, nuditi pa jim je potrebno primerno medicinsko obravnavo.

Serumski kalij

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znoten. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, sladkorno boleznijo in/ali pri bolnikih, ki jemljejo prehranska dopolnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), diuretike, ki varčujejo s kalijem, trimetoprim ali kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol, in zlasti antagonist aldosterona ali antagonist angiotenzinskih receptorjev, ali tistih bolnikih, ki uporabljajo druga zdravila, povezana s povečanjem serumske koncentracije kalija (npr. heparin), pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagonist angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Če se sočasna uporaba zgoraj omenjenih zdravil šteje za primerno, se priporoča redno spremljanje serumske koncentracije kalija.

Nevtropenija, agranulocitoza

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce ACE, vključno s kaptoprilom, so poročali o nevtropeniji, agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Nevtropenija se pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih obremenilnih dejavnikov pojavlja redko. Kaptopril je potrebno uporabljati izredno previdno pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo, pri zdravljenju z imunosupresivi, pri zdravljenju z alopurinolom ali s prokainamidom ali pri kombinaciji teh obremenilnih dejavnikov, še posebej v primeru že prisotne okvare delovanja ledvic. Pri nekaterih od teh bolnikov so se razvile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzvale na intenzivno antibiotično zdravljenje.

Če se kaptopril uporablja pri teh bolnikih, je priporočljivo spremljanje bele in diferencialne krvne slike pred začetkom zdravljenja, vsaka 2 tedna prve tri mesece zdravljenja s kaptoprilom in pozneje v rednih presledkih. Med zdravljenjem je potrebno vsem bolnikom naročiti, da poročajo o kakršnih koli znakih okužbe (npr. vnetje žrela, zvišana telesna temperatura), ko je potrebno izvesti analizo diferencialne krvne slike.

Kaptopril in druga sočasna zdravila (glejte poglavje 4.5) je potrebno ukiniti, če se odkrije nevtropenija (manj kot 1.000 nevtrofilcev/mm³) ali sumi nanjo. Po ukinitvi kaptoprila se pri večini bolnikov števila nevtrofilcev hitro povrnejo na normalo.

Pri okoli polovici bolnikov z nevtropenijo se razvijejo sistemske ali površinske ustne infekcije ali drugi znaki sindroma agranulocitoze. Tveganje za nevtropenijo je odvisno od kliničnega stanja bolnika. Pri bolnikih s kolagensko vaskularnimi boleznimi (npr. sistemski lupus eritematosus, sklerodermija) in motnjami ledvične funkcije se nevtropenija pojavi v 3,7 % primerov.

Okoli 13 % bolnikov z nevtropenijo je umrlo, vendar pa so bili skoraj vsi smrtni primeri povezani z resnimi obolenji, kolagensko vaskularno boleznijo, ledvično odpovedjo, srčno odpovedjo ali imunosupresivnim zdravljenjem oz. kombinacijo omenjenih dejavnikov.

Proteinurija

Proteinurija se lahko pojavi predvsem pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic ali pri razmeroma visokih odmerkih zaviralcev ACE.

Celokupne proteine v urinu, več kot 1 g na dan, so opazili pri približno 0,7 % bolnikov, ki so prejeli kaptopril.

Večina bolnikov (približno 90 %) je imela dokazano predhodno bolezen ledvic ali so prejeli razmeroma visoke odmerke kaptoprila (več kot 150 mg/dan) ali oboje. Nefrotski sindrom se je pojavil pri približno petini proteinuričnih bolnikov. V večini primerov se je proteinurija umirila ali izzvenela v šestih mesecih, ne glede na to ali se je zdravljenje s kaptoprilom nadaljevalo ali ne. Parametra ledvičnega delovanja, kot sta sečnina in kreatinin, sta se pri bolnikih s proteinurijo le redko spremenila.

Pri bolnikih z obstoječo ledvično boleznijo se mora spremljati prisotnost beljakovin v urinu (merilna palčka prvega jutranjega urina) pred zdravljenjem in nato v rednih presledkih.

Alergija na čebelji ali osji strup

Pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli alergijo na čebelji ali osji strup, je pri zdravljenju s kaptoprilom potrebna previdnost.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo

Pri bolnikih, ki so med desenzibilizacijskim zdravljenjem s strupom kožekrilcev prejeli zaviralec ACE, so redko poročali o dolgotrajnih in smrtno nevarnih anafilaktoidnih reakcijah. Pri teh bolnikih so se tem reakcijam izognili z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralcem ACE, a so se pri nenamerni ponovni izpostavljenosti spet pojavile.

Zato je pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, ki so v postopkih desenzibilizacije, potrebna previdnost.

Anafilaktoidne reakcije med visokopretočno dializo/izpostavljenostjo membranam lipoproteinske afereze

Pri bolnikih na hemodializi z visokopretočnimi dializnimi membranami ali med aferezo lipoproteinov nizke gostote s sulfat dekstran absorpcijo so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri teh bolnikih je potrebno razmisliti o uporabi druge vrste dializne membrane ali drugi skupini zdravil.

Kirurški poseg/anestezija

Pri večjih kirurških posegih ali med zdravljenjem z anestetiki, za katere je znano, da znižujejo krvni tlak, se lahko pojavi hipotenzija. Če se pojavi hipotenzija, se ta lahko popravi s povečanjem količine tekočin v obtoku.

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se že zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali inzulinom, je potrebno v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem ACE skrbno spremljati koncentracije glukoze v krvi.

Tveganje za hipokaliemijo

Kombinacija zaviralca ACE s tiazidnim diuretikom ne izključuje pojava hipokaliemije. Potrebno je redno spremljanje serumske koncentracije kalija.

Sočasna uporaba litija

Sočasna uporaba zaviralca ACE z litijem ni priporočljiva zaradi okrepitve toksičnosti litija (glejte poglavje 4.5).

Etnične razlike

Kot drugi zaviralci ACE je zdravilo KAPTOPRIL ALKALOID-INT manj učinkovito pri zniževanju krvnega tlaka pri temnopoltih bolnikih kot pri bolnikih drugih ras, verjetno zaradi večje prevalence stanj z majhno vrednostjo renina pri temnopoltih bolnikih s hipertenzijo.

Nosečnost

Zdravljenja 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 ALKALOID-INT vsebuje pomožno snov laktoza monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem

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

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).

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, 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. Zaviralci ACE zmanjšajo z diurezo povzročeno izgubo kalija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje kalija v serumu. Pri sočasni uporabi kaptoprila z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) (glejte poglavje 4.4.), 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 sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

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.

Diuretiki (tiazidi ali diuretiki zanke)

Predhodno zdravljenje z visokimi odmerki diuretikov lahko povzroči zmanjšanje volumna tekočine v obtoku in tveganje za hipotenzijo ob začetku zdravljenja s kaptoprilom (glejte poglavje 4.4). Hipotenzivne učinke je mogoče zmanjšati s prekinitvijo uporabe diuretika, s povečanjem vnosa tekočine ali soli ali začetkom zdravljenja z nizkim odmerkom kaptoprila. Vendar pa klinično pomembnih interakcij v specifičnih raziskavah s hidroklorotiazidom ali furosemidom niso ugotovili.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Podatki iz kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezano z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšanim delovanjem ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa

Sočasna uporaba antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa lahko poveča antihipertenzivne učinke kaptoprila in poveča tveganje za ortostatsko hipotenzijo.

Druga antihipertenzivna zdravila

Kaptopril je varen za sočasno uporabo z drugimi pogosto uporabljenimi antihipertenzivnimi zdravili (npr. z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in dolgo delujočimi antagonisti kalcijevih kanalčkov). Sočasna uporaba teh zdravil lahko poveča hipotenzivne učinke kaptoprila. Pri zdravljenju z ganglijskimi inhibitorji, nitroglicerinom, drugimi nitrati ter drugimi vazodilatatorji je potrebna previdnost.

Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta

Kaptopril se pri bolnikih z miokardnim infarktom lahko uporablja sočasno z acetilsalicilno kislino (v kardioloških odmerkih), trombolitiki, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in/ali nitrati.

Digoksin

Pri bolnikih z okvaro v delovanju ledvic lahko pride do povečanja serumskih koncentracij digoksina. Digoksin in kaptopril lahko sočasno varno dajemo bolnikom z normalnim delovanjem ledvic. Bolnike z motnjami delovanja ledvic pa se mora opazovati zaradi toksičnosti digoksina.

Cimetidin

Pri sočasni uporabi cimetidina in kaptoprila ni bilo ugotovljenih jasnih vzročnih povezav med učinkom zdravil in nevropatijami.

Antacidi

Za antacide navajajo, da zmanjšujejo največjo koncentracijo kaptoprila za 50 % in relativno biološko razpoložljivost za 40 %. Sočasna uporaba antacidov in kaptoprila ni priporočljiva. Če se ni mogoče izogniti sočasni uporabi, naj bolnik jemlje kaptopril vsaj dve uri pred jemanjem antacidov.

Triciklični antidepresivi/antipsihotiki

Zaviralci ACE lahko povečajo hipotenzivne učinke nekaterih tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov (glejte poglavje 4.4). Lahko se pojavi ortostatska hipotenzija.

Alopurinol, prokainamid, citostatiki ali imunosupresivna zdravila

Sočasna uporaba alopurinola, prokainamida, citostatikov ali imunosupresivnih zdravil z zaviralci ACE lahko vodi do povečanega tveganja za levkopenijo, še posebej, če se slednji uporabljajo v višjih od trenutno priporočenih odmerkov.

Uporaba kaptoprila za zdravljenje hipertenzije pri bolnikih, ki jemljejo ciklofosamid, azatioprin in druga citostatska zdravila, lahko povzroči tudi hudo anemijo.

Uporaba alopurinola sočasno z zaviralci ACE, še posebno skupaj z diuretiki ali pri ledvičnem popuščanju, lahko vpliva na hipertenzivne reakcije. Če se navedena zdravila uporabljajo sočasno, je priporočljivo spremljanje hipertenzivnih reakcij.

Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivne učinke zaviralcev ACE. Bolnike je potrebno skrbno spremljati.

Antidiabetiki

Farmakološke raziskave so pokazale, da lahko zaviralci ACE, vključno s kaptoprilom, pri bolnikih s sladkorno boleznijo okrepijo učinke inzulina in peroralnih antidiabetikov (kot je sulfonilsečnina) na zniževanje ravni glukoze v krvi. Če se ta zelo redka interakcija pojavi, bo morda med sočasnim zdravljenjem z zaviralci ACE potrebno zmanjšati odmerek antidiabetika.

Litij

Med sočasno uporabo litija z zaviralci ACE so poročali o reverzibilnih povečanjih serumskih koncentracij litija in toksičnosti. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko poveča tveganje za toksičnost litija in okrepi že povečano tveganje za toksičnost litija ob sočasni uporabi z zaviralci ACE. Kombinacija kaptoprila z litijem se zato ne priporoča, če pa se izkaže za potrebno, se priporoča skrbno spremljanje serumskih ravni litija.

Nesteroidna protivnetna zdravila

Opisano je bilo, da imajo nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs) in zaviralci ACE aditiven učinek na povečanje koncentracije serumskega kalija, medtem ko se delovanje ledvic lahko zmanjša. Ta učinka sta načeloma reverzibilna. Redko se lahko pojavi akutna ledvična odpoved, zlasti pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem, kot so na primer starejši ali dehidrirani. Kronična uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralca ACE.

Ugotovili so, da lahko indometacin zmanjša antihipertenzivni učinek kaptoprila, še posebno v primerih hipertenzije z nizko reninsko aktivnostjo. Ostala nesteroidna protivnetna zdravila (npr. acetilsalicilna kislina) imajo lahko enak učinek.

Klinična kemija

Kaptopril lahko povzroči lažno pozitiven urinski test za aceton.

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 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 delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, 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 zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Omejeni farmakokinetični podatki kažejo na zelo nizke koncentracije v materinem mleku (glejte poglavje 5.2). Čeprav se te koncentracije zdijo klinično nepomembne, se uporaba zdravila KAPTOPRIL ALKALOID-INT ne priporoča pri materah, ki dojijo nedonošenčke in prvih nekaj tednov po porodu, zaradi domnevnega tveganja za srčno-žilne in ledvične učinke in ker ni dovolj kliničnih izkušenj.

Uporaba zdravila KAPTOPRIL ALKALOID-INT lahko pride v poštev pri materah, ki dojijo starejše dojenčke in ki nujno potrebujejo to zdravljenje, vendar pa je potrebno dojenčke opazovati, saj lahko pride do nastanka neželenih učinkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Sposobnost vožnje in upravljanja strojev je, tako kot pri drugih antihipertenzivnih zdravilih, med jemanjem kaptoprila lahko zmanjšana, na primer na začetku zdravljenja, ob spremembi odmerka ali kadar bolnik med zdravljenjem pije alkohol. Ti učinki so odvisni od občutljivosti posameznika ter tako prehodno zmanjšajo sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem s kaptoprilom, so v nadaljevanju razvrščeni po MedDRA organskih sistemih, njihova pogostnost pa je opredeljena na podlagi naslednjega dogovora: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

Neželeni učinki zdravljenja s kaptoprilom in/ali zaviralcem ACE, o katerih so poročali, vključujejo:

	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				nevtropenija/ agranulocitoza (glejte poglavje 4.4), pancitopenija, zlasti pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.4), anemija (vključno z aplastično in hemolitično), trombocitopenija, limfadenopatija, eozinofilija, avtoimune bolezni in/ali povišan titer protijedrnih protiteles (ANA)

Presnovne in prehranske motnje			anoreksija	hiperkaliemija, hipoglikemija (glejte poglavje 4.4)
Psihiatrične motnje	motnje spanja			zmedenost, razdražljivost, depresija
Bolezni živčevja	okvara okusa, omotica		zaspanost, glavobol in parestezija	možgansko-žilni dogodki, vključno z možgansko kapjo, sinkopa
Očesne bolezni				zamegljen vid
Srčne bolezni		tahikardija ali tahiaritmija, angina pektoris, palpitacije		srčni zastoj, kardiogeni šok
Žilne bolezni		hipotenzija (glejte poglavje 4.4), Raynaudov sindrom, zardevanje, bledica		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	suh, dražeč (neproduktiven) kašelj (glejte poglavje 4.4) in dispneja			bronhospazem, rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pljučnica
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje, iritacija želodca, trebušna bolečina, driska, zaprtje, suha usta		stomatitis/aftozne ulceracije, intestinalni angioedem (glejte poglavje 4.4)	glositis, peptična razjeda, pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				okvarjeno delovanje jeter in holestaza (vključno z zlatenico), hepatitis, vključno z nekrozo, povišanimi jetrnimi encimi in bilirubinom
Bolezni kože in podkožja	pruritus z ali brez izpuščaja, izpuščaj in alopecija	angioedem (glejte poglavje 4.4)		urtikarija, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, fotosenzitivnost, eritrodermija, pemfigoidne reakcije in ekfoliativni

				dermatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				mialgija, artralgija
Bolezni sečil			motnje delovanja ledvic, vključno z ledvično odpovedjo, poliurijo, oligurijo in povečano frekvenco uriniranja	nefrotski sindrom
Motnje reprodukcije in dojk				impotenca, ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		bolečina v prsnem košu, utrujenost, splošna slabost		zvišana telesna temperatura
Preiskave				proteinurija, eozinofilija, povišan serumski kalij, znižan serumski natrij, povišane vrednosti sečnine, serumskega kreatinina in serumskega bilirubina, zmanjšanja hemoglobina, hematokrita, levkocitov, trombocitov, povišan titer protitjedrnih protiteles (ANA), pospešena sedimentacija

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

Simptomi

Simptomi prevelikega odmerjanja so huda hipotenzija, šok, stupor, bradikardija, elektrolitske motnje in ledvična odpoved.

Zdravljenje

Potrebno je uporabiti ukrepe za zmanjšanje absorpcije (npr. izpiranje želodca, administracija adsorbentov in natrijevega sulfata v roku pol ure po zaužitju) in pospešeno eliminacijo, če je do zaužitja prišlo pred kratkim. Če se pojavi hipotenzija, je potrebno bolnika namestiti v položaj za šok in uvesti hitro nadomeščanje tekočin in elektrolitov. Razmisliti je potrebno o zdravljenju z angiotenzinom II. Bradikardijo ali znatno vagalno reakcijo je potrebno zdraviti z dajanjem atropina. Razmisliti je potrebno o uporabi srčnega spodbujevalnika. Kaptopril se lahko odstranjuje iz krvnega obtoka s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Kaptopril je specifični kompetitivni zaviralec encima angiotenzinske konvertaze (ACE), ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II.

Njegovo koristno delovanje na hipertenzijo in srčno popuščanje je predvsem rezultat oviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Kljub temu ne obstaja dosledna korelacija med koncentracijo renina in odzivom na zdravilo.

Renin je encim, ki nastaja v ledvicah in se sprošča v obtočila, kjer na substratu globulinov plazme sodeluje pri nastajanju angiotenzina I, ki je relativno neaktiven decapeptid. Angiotenzin I se ob pomoči angiotenzinske konvertaze pretvori v angiotenzin II, ki je močan endogeni vazokonstriktor. Angiotenzin II stimulira tudi izločanje aldosterona iz adrenalnega korteksa ter s tem prispeva k retenciji natrija in tekočine.

ACE je identičen "bradikinazi", zato lahko kaptopril vpliva tudi na razgradnjo vazodilatornega peptida bradikinina. Povečana koncentracija bradikinina ali prostaglandina E2 ima prav tako lahko vlogo pri terapevtskemu učinku kaptoprila.

Posledica inhibicije ACE je zmanjšanje koncentracije angiotenzina II v plazmi ter povečanje plazemske aktivnosti renina, kar je posledica tega, da ni več vpliva na sproščanje renina zaradi zmanjšanja angiotenzina II. Zmanjšanje angiotenzina II vodi do zmanjšanja izločanja aldosterona, to pa posledično vodi do manjšega povečanja kalija v serumu ter izgube natrija in tekočine.

Antihipertenzivni učinek traja dlje kot ugotovljiva inhibicija cirkulatornega ACE. Znano je, da je ACE v vaskularnem endoteliju inhibiran dlje kot ACE v krvi.

Jemanje kaptoprila povzroča zmanjšanje arterijskega perifernega upora pri hipertenzivnih bolnikih in to brez vpliva ali pa z izboljšanjem funkcijske zmogljivosti srca. Pri jemanju kaptoprila se izboljša prekrvavljena ledvic, glomerulna filtracija pa ostaja nespremenjena.

Zmanjšanje krvnega tlaka je navadno največje od 60 do 90 minut po peroralnem jemanju posameznega odmerka kaptoprila. Trajanje učinka je odvisno od višine odmerka. Zmanjševanje krvnega tlaka je lahko postopno, zato je lahko potrebno večtedensko zdravljenje, če želimo doseči optimalne terapevtske učinke.

Učinek kaptoprila in tiazidnih diuretikov na krvni tlak je aditivno. Nasprotno pa ima sočasna uporaba kaptoprila in beta blokatorjev delovanje, ki je manjše od aditivnih učinkov.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom 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).

Študijo 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 opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov 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 antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa II 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

Po peroralnem jemanju terapevtskih odmerkov kaptoprila je absorpcija od 60 do 75 %, največja serumska koncentracija pa nastopi po 1 uri. Prisotnost hrane v gastrointestinalnem traktu zmanjša absorpcijo za 25 do 40 %, zato predpisujemo kaptopril eno uro pred obroki.

Porazdelitev

Približno 30 % kaptoprila se veže na serumske beljakovine, volumen distribucije pa je 0,7 l/kg.

Biotransformacija

Približno 50 % kaptoprila se presnovi.

Izločanje

Več kot 95 % absorbiranega kaptoprila se izloči z urinom v 24 urah, zato morajo biti odmerki pri bolnikih z motnjami ledvične funkcije prilagojeni. Razpolovni čas izločanja je pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo manj kot 2 uri. Razplovna doba izločanja kaptoprila in njegovih presnovkov je soodvisna od očistka kreatinina in naraste na približno 20–40 ur pri bolnikih z očistkom kreatinina manj kot 0,33 ml/s in na več kot 6,5 dni pri anuričnih bolnikih.

Dojenje

V poročilu o 12 ženskah, ki so peroralno jemale 100 mg kaptoprila 3-krat na dan, je bila zabeležena povprečna najvišja koncentracija kaptoprila v mleku 4,7 µg/l in se je pojavila 3,8 ure po zaužitju. Na osnovi teh podatkov je največji dnevni odmerek, ki bi ga prejel dojeni dojenček, manj kot 0,002 % materinega dnevnega odmerka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije na živalih med organogenezo niso pokazale teratogenega učinka kaptoprila, pri različnih vrstah pa so pokazale fetalno toksičnost kaptoprila, vključno s povečano umrljivostjo med pozno brejostjo, zmanjšano rastjo in postnatalno umrljivostjo podgan.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
smukec
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z rjavo steklenico (steklo hidrolitske odpornosti III) in aluminijasto navojno zaporko s 40 tabletami po 25 mg.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/94/00829/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. 09. 1994

Datum zadnjega podaljšanja: 05. 02. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 3. 2021