

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

KAPTOPRIL KRKA 12,5 mg tableta

KAPTOPRIL KRKA 25 mg tableta

kaptopril

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 12,5 mg ili 25 mg kaptoprila.

Pomoćna supstanca:

	12,5 mg tablete	25 mg tablete
laktoza	23,75 mg/tabletu	47,50 mg/tabletu

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tablete od 12,5 mg su bijele, okrugle, lagano izbočene tablete sa zaobljenim rubovima.

Tablete od 25 mg su bijele, okrugle, lagano izbočene tablete sa zaobljenim rubovima i razdjelnom crtom na jednoj strani. Razdjelna crta nije namijenjena dijeljenju tablete za lakše gutanje niti dijeljenju na jednake dijelove.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija. Kaptopril Krka je indiciran za liječenje esencijalne hipertenzije.

Dijabetička nefropatija kod dijabetesa tipa I: Kaptopril Krka je indiciran za liječenje dijabetičke nefropatije s makroproteinurijom kod bolesnika s dijabetesom tipa I.

4.2. Doziranje i način primjene

Doza treba biti individualno određena u skladu s profilom bolesnika (vidjeti poglavlje 4.4) i odgovorom krvnog pritiska. Preporučena najveća dnevna doza je 150 mg.

Kaptopril Krka se može uzimati prije, tokom i nakon jela.

Hipertenzija: preporučena početna doza je 25 - 50 mg dnevno u dvije podjeljene doze. Doza se može postupno povećavati, uz intervale od najmanje 2 sedmice na 100 - 150 mg/dan u dvije podjeljene doze, koliko treba da se dostigne ciljani krvni pritisak. Kaptopril se može primjenjivati sam ili s drugim antihipertenzivnim lijekovima, osobito s tiazidnim diureticima (vidjeti odjeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Režim doziranja jednom dnevno mogao bi biti prikladan kad se doda istovremena terapija kao što su tiazidni diuretici. Za bolesnike s jakim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron (hipovoljemija, renovaskularna hipertenzija, srčana dekompenzacija) poželjno je započeti pojedinačnom dozom 12 mg. Poželjno je da se uvođenje ovog liječenja vrši pod strogim medicinskim nadzorom.

Ove doze se zatim primjenjuju po stopi od dvije na dan. Doza se može postupno povećati na 50 mg na dan u jednoj ili dvije doze i ako je nužno do 100 mg na dan u jednoj ili dvije doze.

Dijabetička nefropatija kod dijabetesa tipa I: kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom i dijabetesom tipa I preporučena dnevna doza kaptoprila je 75 - 100 mg u podijeljenim dozama. Ako je poželjno dodatno sniženje krvnog pritiska, mogu se dodati drugi antihipertenzivni lijekovi.

Oštećena funkcija bubrega: budući da se kaptopril prvenstveno izlučuje preko bubrega, kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom treba smanjiti dozu ili povećati interval doziranja. Ako je potrebna dodatna diuretska terapija, kod bolesnika s ozbiljnim oštećenjem bubrežne funkcije poželjniji su diuretici Henleove petlje (npr. furosemid) nego tiazidni diuretici.

Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom mogu se preporučiti sljedeće dnevne doze kako bi se izbjeglo nakupljanje kaptoprila.

Klirens kreatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dnevna početna doza (mg)	Dnevna najveća doza (mg)
>40	25-50	150

Odobreno
ALMBIH
9.3.2022.

21-40	25	100
10-20	12,5	75

Stariji bolesnici: kao i kod ostalih antihipertenzivnih lijekova, treba imati na umu da se uvođenje terapije provodi nižim početnim dozama kod starijih bolesnika koji mogu imati smanjenu bubrežnu funkciju i druge organske disfunkcije.

Dozu treba titrirati prema odgovoru krvnog pritiska i držati je što je moguće nižu da se postigne adekvatna kontrola.

Djeca i adolescenti: djelotvornost i neškodljivost nisu potpuno utvrđene. Primjenu kaptoprila kod djece i adolescenata treba uvoditi pod brižnim medicinskim nadzorom. Početna doza kaptoprila je približno 0,3 mg/kg tjelesne težine. Za bolesnike koji zahtijevaju posebne mjere opreza (djeca s bubrežnom disfunkcijom, nedonošćad, novorođenčad i dojenčad jer njihova funkcija bubrega nije ista kao kod starije djece i odraslih), početna doza treba biti samo 0,15 mg kaptoprila/kg tjelesne težine. Općenito, kaptopril se daje djeci 3 puta na dan ali dozu i interval doziranja treba prilagoditi individualno u skladu s odgovorom bolesnika.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu, na druge ACE - inhibitore,
- anamneza o angioedemu nakon uzimanja drugih ACE - inhibitora,
- nasljedni/idiopatski angioneurotski edem
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (pogledajte poglavlje 4.4 i 4.6),
- dojenje (vidjeti poglavlje 4.6)
- istovremena primjena Kaptoprila Krka s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Istovremena primjena sa sakubitril/valsartan terapijom. Kaptoprila Krka se ne smije uključiti prije nego prođe 36 sati od primjene posljednje doze sakubitril/valsartana (vidjeti poglavlje 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Hipotenzija: hipotenzija je rijetko zabilježena kod bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom. Pojava simptomatske hipotenzije je vjerojatnija kod hipertenzivnih bolesnika s deplecijom volumena i/ili natrija zbog energične diuretske terapije, restrikcije soli dijetom, zbog proljeva, povraćanja ili hemodijalize. Prije davanja ACE inhibitora potrebno je korigirati depleciju volumena i/ili natrija te uzeti u obzir nižu početnu dozu.

Budući da bolesnici sa srčanim zatajivanjem imaju veći rizik od hipotenzije, preporučuje se niža početna doza kod uvođenja liječenja ACE inhibitorom. Potreban je oprez kad god se doza kaptoprila ili diuretika povećava bolesnicima sa srčanim zatajivanjem.

Kao i kod svakog antihipertenzivnog lijeka, pretjerano snižavanje krvnog pritiska kod bolesnika s ishemijskom kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću može povećati rizik infarkta miokarda ili moždanog udara. Ako se razvije hipotenzija, bolesnika treba staviti u ležeći položaj. Također može biti potrebno povećati volumen plazme pomoću intravenozne normalne fiziološke otopine.

Renovaskularna hipertenzija: postoji povećan rizik od hipotenzije i bubrežne insuficijencije kod bolesnika sa bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jednog funkcionalnog bubrega, koji se liječe ACE inhibitorima. Do gubitka bubrežne funkcije može doći i kod samo blagih promjena serumskog kreatinina. Kod tih bolesnika liječenje treba započeti uz brižni medicinski nadzor, niskim dozama, pažljivom titracijom i praćenjem bubrežne funkcije.

Oštećena bubrežna funkcija: U slučajevima oštećene bubrežne funkcije (klirens kreatinina ≤ 40 ml/min), početnu dozu kaptoprila treba prilagoditi u skladu s bolesnikovim klirensom kreatinina (vidjeti poglavlje 4.2), a zatim kao funkciju bolesnikova odgovora na liječenje. Rutinsko praćenje kalija i kreatinina je dio normalnog medicinskog postupanja kod tih bolesnika.

Preosjetljivost/Angioedem: angioedem ekstremiteta, lica, usana, sluznica, jezika, glotisa ili larinksa može se pojaviti kod pacijenata koji se liječe ACE inhibitorima, uključujući kaptopril. Do ovoga može doći bilo kada tokom liječenja. Ipak se u rijetkim slučajevima može razviti ozbiljan angioedem i nakon dugotrajnog liječenja ACE inhibitorom. U takvim slučajevima odmah treba prekinuti uzimanje kaptoprila i zvesti adekvatno praćenje kako bi potpuno povlačenje simptoma bilo sigurno prije otpuštanja bolesnika. U takvim slučajevima gdje je oticanje ograničeno na lice i usne, stanje se općenito rješava bez liječenja, iako antihistaminici mogu biti korisni kod ublažavanja simptoma. Angioedem koji uključuje jezik, glotis ili larinks može biti fatalan. Kada su involvirani jezik, glotis ili

larinks vjerojatno uzrokujući opstrukciju dišnih putova, hitno treba primijeniti odgovarajuću terapiju, što može uključiti otopinu epinefrina 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) za subkutanu primjenu i/ili mjere koje će osigurati slobodan protok zraka. Bolesnik treba biti hospitaliziran i praćen kroz najmanje 12 do 24 sata te se ne smije otpustiti prije nego što dođe do potpunog povlačenja simptoma.

Kod bolesnika crne rase koji primaju ACE inhibitore prijavljena je veća incidencija angioedema nego kod onih koji ne pripadaju crnoj rasi.

Bolesnici s angioedemom u anamnezi, koji nije povezan s terapijom ACE inhibitorom, mogu imati povećani rizik od angioedema dok primaju ACE inhibitor (vidjeti poglavlje 4.3).

Intestinalni angioedem je također rijetko prijavljen kod bolesnika liječenih ACE inhibitorom. Ovi bolesnici imali su abdominalne bolove (sa ili bez mučnine ili povraćanja); kod nekih slučajeva nije bilo prethodnog angioedema lica, a razine C-1 esteraze bile su normalne. Angioedem je bio dijagnosticiran postupcima koji uključuju abdominalni CT sken ili ultrazvuk ili hirurški zahvat, a simptomi su iščezli nakon prestanka uzimanja ACE inhibitora. Intestinalni angioedem treba biti uključen u diferencijalne dijagnoze bolesnika koji primaju ACE inhibitore i žale se na bol u abdomenu (vidjeti poglavlje 4.8).

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindicirana zbog rizika od angioedema. Terapija sa sakubitril/valsartanom se ne smije započeti prije nego prođe 36 sati od primjene posljednje doze kaptoprila (vidjeti poglavlja 4.3 i 4.5).

Istovremena primjena ACE inhibitora sa racecadotrilom, mTOR inhibitorima (e.g. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika od angioedema (npr. oticanje dišnih puteva i jezika, sa ili bez respiratornog pogoršanja) (vidjeti poglavlje 4.5). Oprez je potreban prilikom započinjanja sa racecadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, tamsirolmus) i vildagliptinom kod pacijenata koji već uzimaju ACE inhibitor.

Kašalj: kašalj je prijavljen kod primjene ACE inhibitora. Karakteristično za kašalj jest da je neproduktivan, uporan i nestaje nakon prekida terapije.

Zatajenje jetre: rijetko su ACE inhibitori povezani sa sindromom koji započinjeolestatskom žuticom i napreduje do fulminantne jetrene nekroze i (ponekad) smrti. Mehanizam ovog sindroma još nije razumljiv. Bolesnici koji primaju ACE inhibitore, a kod kojih je došlo do žutice ili značajnog porasta jetrenih enzima trebaju prekinuti uzimanje ACE inhibitora te dalje primati odgovarajuću terapiju.

Hiperkalijemija: ACE inhibitori mogu izazvati hiperkalemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Učinak obično nije značajan u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Među bolesnike s rizikom za razvitak hiperkalijemije uključeni su oni s bubrežnom insuficijencijom, diabetesom mellitusom i oni koji istovremeno uzimaju diuretike koji štede kalij, nadomjestke kalija ili zamjene za sol koje sadrže kalij te oni bolesnici koji uzimaju druge lijekove povezane s povećanjem razine kalija u serumu (npr. heparin, trimetoprim ili co-trimoksazol također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol i posebno antagonisti aldosterona ili blokatori receptora angiotenzina). Diuretici koji štede kalij i blokatori angiotenzin receptora trebaju se oprezno primjenjivati u bolesnika koji primaju ACE inhibitore, a serumski kalij i bubrežnu funkciju treba se pratiti. (pogledajte poglavlje 4.5).

Kombinacija s litijem: Kaptopril Krka se ne preporučuje u kombinaciji s litijem zbog potenciranja toksičnosti litija (vidjeti poglavlje 4.5).

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska/Opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: ACE inhibitore treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s opstrukcijom valvularnog i izlaznog trakta lijevog ventrikula te izbjegavati u slučajevima kardiogenog šoka i hemodinamski signifikantne opstrukcije.

Neutropenija/Agranulocitoza: kod pacijenata koji primaju ACE inhibitore, uključujući kaptopril prijavljene su neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija. Kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom i bez drugih otežavajućih faktora, neutropenija se rijetko pojavljuje. Kaptopril treba primijeniti s najvećim oprezom kod bolesnika s kolagenom vaskularnom bolesti, kod onih koji primaju terapiju imunosupresivima, terapiju alopurinolom ili prokainamidom ili imaju kombinaciju ovih otežavajućih faktora, naročito ako postoje preegzistentna oštećena bubrežna funkcija. Neki od tih bolesnika razvili su ozbiljne infekcije koje u nekoliko slučajeva nisu odgovorile na intenzivnu antibiotsku terapiju.

Ako se kaptopril primjenjuje kod takvih bolesnika, preporučuje se određivanje broja bijelih krvnih stanica i diferencijalne krvne slike prije liječenja, svake 2 sedmice tokom prvih 3 mjeseca liječenja kaptoprilom i zatim periodično. Tokom liječenja treba uputiti sve bolesnike da prijave bilo kakav znak infekcije (npr. grlobolja, vrućica), kada je potrebno odrediti diferencijalni broj bijelih krvnih stanica. Terapiju kaptoprilom i drugim istovremeno primijenjenim lijekovima treba prekinuti ako se otkrije neutropenija (neutrofila manje od 1000/mm³) ili je suspektna. Kod većine bolesnika se broj neutrofila brzo vrati na normalu nakon prekida terapije kaptoprilom.

Proteinurija: proteinurija se može pojaviti osobito kod bolesnika s postojećim oštećenjem bubrežne funkcije ili kod relativno visokih doza ACE inhibitora.

Ukupni urinarni proteini u količini većoj od 1 g na dan zabilježeni su kod približno 0,7% bolesnika koji primaju kaptopril. Većina bolesnika je imala prethodnu bolest bubrega ili su primali relativno visoku dozu kaptoprila (iznad 150 mg/dan) ili oboje. Nefrotski sindrom se pojavio kod otprilike jedne petine bolesnika s proteinurijom. U većini slučajeva proteinurija je oslabila ili je iščezla unutar 6 mjeseci bilo

da je nastavljeno ili nije bilo nastavljeno s kaptoprilom. Parametri bubrežne funkcije kao što su BUN i kreatinin bili su rijetko promijenjeni kod bolesnika s proteinurijom. Bolesnici s prethodnom bolešću bubrega trebaju procijeniti proteine u mokraći (dipstick test u prvoj jutarnjoj mokraći) prije liječenja te periodično nakon toga.

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzitizacije: kontinuirana anafilaktoidna reakcija opasna za život rijetko je prijavljena kod bolesnika koji su podvrgnuti liječenju desenzitizacijom otrovom opnokrila (hymenoptera) dok su primali drugi ACE inhibitor. Kod takvih bolesnika su izbjegnute ove reakcije kad je ACE inhibitor privremeno obustavljen, međutim, ponovo su se pojavile nakon nesmotrenog ponovnog pokušaja. Stoga je potreban oprez kod bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima i povrgnuti su postupcima desenzitizacije.

Anafilaktoidne reakcije tokom "high-flux" dijalize/izlaganje membrani za aferezu lipoproteina: anafilaktoidne reakcije su prijavljene kod bolesnika hemodijaliziranih pomoću "high-flux" dijaliznih membrana ili podvrgnutih aferzi lipoproteina niske gustoće pomoću apsorpcije na dekstran sulfat. Kod ovih bolesnika je potreban oprez kod primjene drugačijeg tipa dijalize, membrane ili lijeka različitog razreda.

Hirurški zahvat/Anestezija: hipotenzija se može pojaviti kod bolesnika koji su podvrgnuti velikom hirurškom zahvatu ili tokom tretmana anestetikom za koji se zna da snižuje krvni pritisak. Ako se pojavi hipotenzija, ona se može korigirati povećanjem volumena.

Bolesnici s dijabetesom: potrebno je brižno pratiti razine glikemije kod bolesnika s dijabetesom koji su ranije liječeni oralnim antidijabetičkim lijekovima ili inzulinom, i to tijekom prvog mjeseca liječenja ACE inhibitorom.

Rizik od hipokalijemije: kombinacija ACE inhibitora s tiazidnim diureticima ne može isključiti pojavu hipokalijemije. Potrebno je redovito praćenje kalijemije.

Laktoza

Lijek Kaptopril Krka sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkom nasljednom intolerancijom na galaktozu, Lappovim oblikom smanjene aktivnosti laktaze ili malapsorpcijom glukoze/galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Etničke razlike: kao i drugi inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, čini se da je kaptopril manje djelotvoran u snižavanju krvnog tlaka kod pripadnika crne rase nego kod pripadnika drugih rasa, moguće zbog veće prevalencije stanja s niskom razinom renina kod crne populacije s hipertenzijom.

Trudnoća: ACE inhibitori se ne smiju uvoditi tokom trudnoće. Osim ako se liječenje ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, bolesnice koji planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativno antihipertenzivno liječenje lijekovima s utvrđenim profilom sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kad je ustanovljena trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti alternativnom terapijom (vidjeti poglavlje 4.3 i 4.6).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS): Postoje dokazi da istovremena primjena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istovremeno kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija Iako kalijum u serumu obično ostaje unutar normalnih granica, hiperkaliemija se može pojaviti u nekih bolesnika liječenih kaptoprilom. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili zamjene za sol koje sadrže kalij mogu signifikantno povećati razinu kalija u serumu. Također treba biti oprezan kada se kaptopril istovremeno primjenjuje s drugim sredstvima koja povećavaju serumski kalij, poput trimetoprima i kotrimoksazola (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je poznato da trimetoprim djeluje kao diuretik koji šteti kalij poput amilorida. Stoga se kombinacija kaptoprila sa gore spomenutim lijekovima ne preporučuje. Ako je istovremena primjena indicirana zbog dokazane hipokalijemije, potrebno ih je primjenjivati uz oprez te uz često praćenje kalija u serumu (vidjeti poglavlje 4.4).

Diuretici (tiazidi ili diuretici Henleove petlje): prethodno liječenje diureticima može rezultirati deplecijom volumena i rizikom od hipotenzije kada se uvodi terapija kaptoprilom (vidjeti poglavlje 4.4). Hipotenzivni učinak može biti smanjen prekidom uzimanja diuretika, povećanjem volumena ili uzimanjem soli ili uvođenjem terapije s niskom dozom kaptoprila. Ipak, u specifičnim ispitivanjima s hidroklorotiazidom ili furosemidom nisu otkrivene klinički signifikantne interakcije između lijekova.

Drugi antihipertenzivni lijekovi: kaptopril se može sigurno istovremeno primjenjivati s drugim često upotrebljavanim antihipertenzivnim lijekovima (npr. beta-blokatori i dugodjelujući blokatori kalcijevih

kanala. Istovremena upotreba ovih lijekova može povećati hipotenzivne učinke kaptoprila. Liječenje nitroglicerinom i drugim nitratima ili drugim vazodilatatorima treba provoditi uz oprez.

Alfa-blokatori: istovremena primjena alfa-blokatora može povećati antihipertenzivne učinke kaptoprila i povećati rizik od ortostatske hipotenzije.

Liječenje akutnog infarkta miokarda: kaptopril se može primjenjivati istovremeno s acetilsalicilnom kiselinom (u kardiološkim dozama), tromboliticima, beta-blokatorima i/ili nitratima kod bolesnika s infarktom miokarda.

Litij: tokom istovremene primjene litija i ACE inhibitora prijavljeno je reverzibilno povećanje koncentracije litija u serumu i toksičnost. Istovremena primjena tiazidnih diuretika može povećati rizik za toksičnost litija te pridonijeti općenito povećanom riziku za toksičnost litija uz ACE inhibitore. Primjena kaptoprila s litijem se ne preporučuje, međutim ako je kombinacija neophodna, potrebno je pažljivo praćenje razina litija u serumu (vidjeti poglavlje 4.4).

Triciklički antidepressivi/Antipsihotici: ACE inhibitori mogu pojačati hipotenzivne učinke nekih tricikličkih antidepressiva i antipsihotika (vidjeti poglavlje 4.4). Može se pojaviti posturalna hipotenzija.

Alopurinol, prokainamid, citostatici i imunosupresivni lijekovi: istovremena primjena s ACE inhibitorima može dovesti do povećanog rizika za leukopeniju, osobito ako je potonji primijenjen u višoj dozi nego što je trenutno preporučena.

Nesteroidni protuupalni lijekovi: opisano je da nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) i ACE inhibitori dodatno djeluju na povećanje razine kalija u serumu, dok se funkcija bubrega može smanjiti. Ovi učinci su, u principu, reverzibilni. Rijetko se može pojaviti akutno zatajivanje bubrega, osobito kod bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom kao što su stariji ili dehidrirani bolesnici. Hronična primjena NSAID može smanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora.

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivne učinke ACE inhibitora; bolesnike treba brižno pratiti.

Antidijabetici: farmakološka ispitivanja su dokazala da ACE inhibitori, uključujući kaptopril, mogu potencirati učinke inzulina i oralnih antidijabetika, kao što je sulfonilureja, na smanjivanje razine glukoze u krvi kod dijabetičara. Čini se vjerojatnom pojava ove vrlo rijetke interakcije, pa može biti potrebno smanjivanje doze antidijabetika tijekom istovremenog liječenja ACE inhibitorima.

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema: istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindicirana, jer to povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Istovremena primjena ACE inhibitora s racecadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika za angioedem (vidjeti dio 4.4).

Ciklosporin: hiperkalemija se može pojaviti tokom istovremene primjene ACE inhibitora s ciklosporinom. Preporučuje se praćenje serumskog kalija.

Heparin: hiperkalemija se može pojaviti tokom istovremene primjene ACE inhibitora s heparinom. Preporučuje se praćenje serumskog kalija.

Trimetoprim i fiksna kombinacija doze sa sulfametoksazolom (kotrimoksazol): povećana incidencija hiperkalemije opažena je u bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore i trimetoprim te u fiksnoj kombinaciji doze sa sulfametoksazolom (kotrimoksazolom).

Klinička hemija: Kaptopril može uzrokovati lažno pozitivan test na aceton u mokraći.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u poređenju s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Kontrolna ispitivanja s ACE inhibitorima nisu učinjena kod ljudi, međutim, ograničeni broj slučajeva izlaganja u prvom tromjesečju nije pokazao malformacije. Upotreba ACE - inhibitora u prvom tromjesečju trudnoće nije preporučljiva (pogledajte poglavlje 4.4). Upotreba ACE - inhibitora je kontraindicirana u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.4).

Iako epidemiološki podaci nisu pokazali teratogeni učinak kod trudnica koje su bile u prvom tromjesečju trudnoće izložene ACE-inhibitorima, malo povećanje rizika nije moguće isključiti. Kod bolesnica koje planiraju trudnoću potrebno je što prije prijeći na alternativno antihipertenzivno liječenje s potvrđenim profilom neškodljivosti za upotrebu u trudnoći; osim ako se ocijeni da je nužno daljnje liječenje ACE-inhibitorima. Kod potvrđene trudnoće liječenje ACE-inhibitorima treba odmah prekinuti i, ako je to prikladno, započeti alternativno liječenje.

Poznato je da izloženost ACE-inhibitorima u drugom i trećem tromjesečju trudnoće može uzrokovati fetotoksične učinke kod čovjeka (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramniji, kasno okoštavanje

lubanje) i toksične učinke kod novorođenčeta (bubrežno zatajivanje, hipotenzija, hiperkalijemija) (pogledajte poglavlje 5.3).

U slučaju izloženosti ACE-inhibitorima od drugog tromjesečja trudnoće nadalje preporučuje se ultrazvučni pregled lubanje i funkcije bubrega.

Djecu majki koje su primale ACE-inhibitore treba pažljivo pratiti jer može doći do hipotenzije (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.4).

Dojenje

Spomenuti farmakokinetički podaci pokazuju veoma niske koncentracije u majčinu mlijeku (pogledajte poglavlje 5.2). Iako se čini da te koncentracije nisu klinički značajne, kod nedonoščadi i prvih nekoliko sedmica nakon porođaja ne preporučujemo upotrebu lijeka Kaptoprila Krka u razdoblju dojenja, zbog pretpostavljenog rizika za kardiovaskularne učinke i učinaka na bubrege te zbog manjka kliničkih iskustava.

Kad je dojenče starije, možemo razmisliti o liječenju dojilje Kaptoprilom Krka ako je takvo liječenje neophodno i ako dijete pratimo zbog mogućih nuspojava.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Kao i kod drugih antihipertenziva, sposobnost za vožnju i rad na mašinama može biti smanjena na početku liječenja ili kod promjene doziranja, također kad se uzima s alkoholom. Ovi učinci ipak ovise o osjetljivosti pojedinca.

4.8. Nuspojave

Nuspojave do kojih može doći tokom liječenja Kaptoprilom Krka, razvrstane su prema učestalosti u sljedeće skupine:

- veoma česte ($\geq 1/10$),
- česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rijetke ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),
- veoma rijetke ($< 1/10.000$),
- nepoznata učestalost (nije moguće ocijeniti iz raspoloživih podataka).

Nuspojave prijavljene za kaptopril i/ili ACE inhibitore uključuju:

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Vrlo rijetko: neutropenija/agranulocitoza (vidjeti poglavlje 4.4), pancitopenija osobito kod bolesnika s bubrežnom disfunkcijom (vidjeti poglavlje 4.4), anemija (uključujući aplastičnu i hemolitičku), trombocitopenija, limfadenopatija, eozinofilija, auto-imune bolesti i/ili pozitivan ANA titar.

Poremećaji metabolizma i prehrane:

Rijetko: anoreksija

Vrlo rijetko: hiperkalijemija, hipoglikemija (vidjeti poglavlje 4.4)

Psihijatrijski poremećaji:

Često: poremećaji spavanja

Vrlo rijetko: smetenost, depresija

Poremećaji nervnog sistema:

Često: narušeni osjet okusa, omaglica

Rijetko: pospanost, glavobolja i parestezija

Vrlo rijetko: cerebrovaskularni incidenti, uključujući moždani udar, i sinkopa

Poremećaji oka:

Vrlo rijetko: замуćeni vid

Srčani poremećaji:

Manje često: tahikardija ili tahiaritmija, angina pectoris, palpitacije

Vrlo rijetko: srčani arrest, kardiogeni šok

Vaskularni poremećaji:

Manje često: hipertenzija (vidjeti 4.4), Raynaudov sindrom, crvenilo, bljedilo

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Često: suh, nadražujući (neproduktivni) kašalj (vidjeti poglavlje 4.4) i dispneja

Vrlo rijetko: bronhospazam, rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija

Gastrointestinalni poremećaji:

Često: mučnina, povraćanje, iritacije želuca, abdominalna bol, proljev, zatvor, suha usta

Rijetko: stomatitis/aftozne ulceracije, intestinalni angioedem (vidjeti poglavlje 4.4)

Vrlo rijetko: glositis, peptički ulkus, pankreatitis

Poremećaji jetre i žuči:

Vrlo rijetko: oštećena jetrena funkcija i kolestaza (uključujući žuticu), hepatitis uključujući nekrozu, povišeni jetreni enzimi i bilirubin.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Često: pruritus sa ili bez osipa, osip i alopecija

Manje često: angioedem (vidjeti poglavlje 4.4)

Vrlo rijetko: urtikarija, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, fotosenzitivnost, eritroderma, pemfigoidne reakcije i eksfolijativni dermatitis.

Poremećaji mišićno-koštanog tkiva i kostiju:

Vrlo rijetko: mialgija, artralgija

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema:

Rijetko: poremećaji funkcije bubrega uključujući zatajivanje bubrega, poliurija, oligurija, češće mokrenje

Vrlo rijetko: nefrotski sindrom

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:

Vrlo rijetko: impotencija, ginekomastija

Opšti poremećaji i stanja na mjestu davanja:

Manje često: bol u prsima, umor, malaksalost

Vrlo rijetko: vrućica

Pretrage:

Vrlo rijetko: proteinurija, eozinofilija, porast razine kalija u serumu, smanjenje razine natrija u serumu, porast BUN, serumskog kreatinina i serumskog bilirubina, smanjenje razine hemoglobina, hematokrita, leukocita, trombocita, pozitivan ANA titar, porast brzine sedimentacije eritrocita (ESR)

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja jesu jaka hipotenzija, šok, stupor, bradikardija, poremećaji elektrolita i zatajivanje bubrega.

Ako se ingestija dogodila nedavno, potrebno je poduzeti mjere za sprječavanje apsorpcije (npr. lavaža želuca, davanje adsorbensa i natrij sulfata unutar 30 minuta nakon uzimanja) te ubrzati eliminaciju. Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika treba staviti u šok položaj te mu brzo dati nadomjestke soli i volumena. Potrebno je razmotriti liječenje angiotenzinom II. Bradikardiju ili pretjeranu reakciju vagusa treba liječiti davanjem atropina. Također treba uzeti u obzir primjenu srčanog elektrostimulatora.

Kaptopril se iz cirkulacije može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmaterapeutska skupina: inhibitori konvertaze angiotenzina, jednokomponentni lijekovi, ATC šifra: C09AA01.

Kaptopril je visoko specifičan, kompetitivni inhibitor angiotenzin I konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori).

Korisni učinci ACE inhibitora su, kako se čini, primarno rezultat supresije sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Renin je endogeni enzim koji sintetiziraju bubrezi, a oslobađa se u cirkulaciju gdje pretvara angiotenzin u angiotenzin I, relativno inaktivan decapeptid. Angiotenzin I se zatim pretvara pomoću angiotenzin konvertirajućeg enzima, peptidildipeptidaze, u angiotenzin II. Angiotenzin II je snažan vazokonstriktor, odgovoran za arterijsku vazokonstrikciju i povišeni krvni pritisak te za stimulaciju nadbubrežne žlijezde da izlučuje aldosteron. Inhibicija ACE rezultira sniženim plazmatskim angiotenzinom II, što dovodi do smanjene vazopresorne aktivnosti i do opadanja sekrecije aldosterona. Iako je potonje opadanje malo, može se pojaviti malo povećanje koncentracije kalija u serumu, uz gubitak natrija i tekućine. Prekid negativne povratne sprege angiotenzina II na sekreciju renina rezultira povećanjem aktivnosti renina u plazmi.

Druga funkcija konvertirajućeg enzima jest da razgradi snažan vazodepresorni peptid bradikinin na inaktivne metabolite. Stoga ACE inhibicija rezultira povećanom aktivnošću cirkulirajućeg i lokalnog sistema kalikrein-kinin koji doprinosi perifernoj vazodilataciji aktivirajući prostaglandinski sistem;

**Odobreno
ALMBIH
9.3.2022.**

moгуće je da ovaj mehanizam involvira hipotenzivni učinak ACE inhibitora i odgovoran je za neke nuspojave.

Redukcija krvnog pritiska je obično najveća 60 do 90 minuta nakon oralne primjene pojedinačne doze kaptoprila. Trajanje učinka je ovisno o dozi. Redukcija krvnog pritiska može napredovati, tako da za dostizanje maksimalnih terapijskih učinaka može biti potrebno nekoliko sedmica liječenja. Učinci kaptoprila i tiazidnih diuretika djeluju aditivno na snižavanje krvnog pritiska.

Kod pacijenata s *hipertenzijom* kaptopril uzrokuje smanjivanje krvnog pritiska u ležećem i uspravnom položaju bez induciranja bilo kakvog kompenzacijskog povećanja srčanog ritma, niti retencije vode i natrija. U hemodinamskim ispitivanjima, kaptopril uzrokuje značajno smanjivanje perifernog arterijskog otpora. Općenito nije bilo klinički značajnih promjena u protoku plazme kroz bubrege ili stepenu glomerularne filtracije. Kod većine bolesnika, antihipertenzivni učinak se pojavio 15 do 30 minuta nakon oralnog davanja kaptoprila; vršni učinak dostignut je nakon 60 do 90 minuta. Maksimalna redukcija krvnog pritiska definirane doze kaptoprila bio je općenito vidljiv nakon 3 do 4 sedmice.

U preporučenoj dnevnoj dozi, antihipertenzivni učinak perzistira i tokom dugotrajnog liječenja. Privremeni prekid uzimanja kaptoprila ne uzrokuje brzo, prekomjerno povećanje krvnog pritiska (rebound). Liječenje hipertenzije kaptoprilom također dovodi do smanjivanja hipertrofije lijevog ventrikula.

Hemodinamska istraživanja kod bolesnika sa srčanim zatajivanjem pokazala su da kaptopril uzrokuje smanjivanje perifernog sistemskog otpora i povećanje venoznog kapaciteta. Ovo rezultira redukcijom pre-load i after-load srca (smanjivanje pritiska ventrikularnog punjenja). Dodatno je tokom liječenja kaptoprilom zabilježen porast srčanog output-a, indeksa rada i kapaciteta vježbanja. U opsežnom, placebom kontroliranom ispitivanju kod *bolesnika s disfunkcijom lijevog ventrikula* (LVEF $\leq$ 40 %) nakon infarkta miokarda, primijećeno je da kaptopril (uveden između 3. i 16. dana nakon infarkta) produljuje vrijeme preživljavanja i smanjuje kardiovaskularnu smrtnost. Potonje se manifestiralo kao usporavanje razvoja simptomatskog zatajivanja srca i smanjivanje potrebe za hospitalizacijom zbog srčanog zatajivanja, u usporedbi s placebom. Također je primijećena redukcija reinfarkta i postupaka srčane revaskularizacije i/ili potrebe za dodatnim liječenjem diureticima i/ili digitalisom ili u povećanju njihovih doza, u usporedbi s digitalisom.

Retrospektivna analiza pokazuje da kaptopril reducira ponavljanje infarkta i postupke srčane revaskularizacije (niti jedno nije bilo ciljni kriterij ispitivanja).

Drugo opsežno, placebom kontrolirano ispitivanje kod bolesnika s infarktom miokarda pokazalo je da kaptopril (davan 24 sata nakon što se dogodio, i u trajanju od jednog mjeseca) značajno smanjuje opću smrtnost nakon 5 sedmica, u komparaciji s placebom. Povoljan učinak kaptoprila na ukupnu smrtnost mogao se detektirati čak nakon jedne godine. Nije primijećena bilo kakva indikacija za negativni učinak povezan s ranim mortalitetom u prvom danu liječenja.

Učinci kardioprotektivnog djelovanja kaptoprila zabilježeni su bez obzira na bolesnikovu dob ili spol, lokaciju infarkta te istovremeno liječenje uz dokazanu djelotvornost tokom postinfarktnog perioda (trombolitički lijekovi, beta-blokatori i acetilsalicilna kiselina).

Dijabetička nefropatija kod dijabetesa tipa I

U placebom kontroliranom, multicentričkom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju na bolesnicima s dijabetesom ovisnom o inzulinu (tip I) s proteinurijom, sa ili bez hipertenzije (bilo je dopušteno simultano davanje drugih antihipertenziva za kontrolu krvnog pritiska), kaptopril je značajno smanjio (za približno 51%) vrijeme potrebno kako bi se udvostručila početna koncentracija kreatinina u usporedbi s placebom; učestalost terminalnog zatajivanja bubrega (dijalize, transplatacije) ili smrti bila je također manja uz davanje kaptoprila nego uz davanje placeba (51%). Kod bolesnika s dijabetesom i mikroalbuminurijom, liječenje kaptoprilom je smanjilo ekskreciju albumina u roku od 2 godine.

Učinci liječenja kaptoprilom na očuvanje funkcije bubrega dodatak su svakoj dobrobiti koja može proizaći od snižavanja krvnog pritiska

Dva velika randomizirana, kontrolisana ispitivanja (ONTARGET (eng. Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE-inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora).

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno kod bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa II uz dokaze oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili

**Odobreno
ALMBIH
9.3.2022.**

hipotenzije u poređenju s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati su relevantni i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istovremeno primjenjivati kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Kaptopril je oralna aktivna supstanca koja ne zahtijeva biotransformaciju kako bi bila aktivna. Prosječna minimalna apsorpcija iznosi približno 75%. Vršna plazmatska koncentracija dostiže se unutar 30 - 90 minuta. Prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu smanjuje apsorpciju za približno 30 - 40%. Oko 25 - 30% cirkulirajućeg lijeka je vezano na plazmatske proteine. Prividno poluvrijeme eliminacije nepromijenjenog kaptoprila u krvi iznosi oko 2 sata. Više od 95% apsorbirane doze se eliminira u mokraći kroz 24 sata; 40 - 50% lijeka je nepromijenjeno, a ostatak su inaktivni metaboliti (kaptopril disulfid i kaptopril cistein disulfid). Oštećena bubrežna funkcija može rezultirati akumulacijom lijeka. Stoga treba kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom dozu smanjiti i/ili produljiti interval doziranja (vidjeti poglavlje 4.2).

Studije na životinjama indiciraju da kaptopril ne prelazi moždano-krvnu barijeru u nekom značajnom opsegu.

Dojenje

U izvještaju o dvanaest žena koje su tripot na dan uzimale oralnu dozu od 100 mg kaptoprila, bila je zabilježena prosječna najveća koncentracija kaptoprila u mlijeku 4,7 µg/l, a nastupila je 3,8 sati nakon uzimanja. Na temelju tih podataka, najveća dnevna doza koju bi primilo dojeno dojenče bila bi manja od 0,002 % dnevne majčine doze.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja kaptoprilom na životinjama tokom organogeneze nisu pokazala bilo kakav teratogeni učinak, međutim, kaptopril je uzrokovao fetalnu toksičnost kod više vrsta, uključujući fetalni mortalitet tokom kasne trudnoće, zaostajanje u rastu i postporođajni mortalitet kod štakora. Na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti i karcinogenosti, preklinički podaci nisu pokazali nikakav drugi poseban rizik za ljude

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

laktoza monohidrat
mikrokristalinična celuloza (E460)
kukuruzni škrob
stearinska kiselina

6.2. Inkompatibilnosti

Navod smisleno nije potreban.

6.3. Rok trajanja

3 godine

6.4. Posebne mjere za čuvanje

Čuvajte na temperaturi do 25 °C zaštićeno od vlage i svjetla.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Blister (aluminijaska folija, PVC folija): 20 tableta (2 blistera po 10 tableta) od 12,5 mg, u kutiji.

Blister (aluminijaska folija, PVC folija): 20 tableta (2 blistera po 10 tableta) od 25 mg, u kutiji.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

Odobreno
ALMBIH
9.3.2022.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo

Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KAPTOPRIL KRKA 12,5 mg tableta: 04-07.3-2-2008/21 od 09.03.2022. godine

KAPTOPRIL KRKA 25 mg tableta: 04-07.3-2-2009/21 od 09.03.2022. godine

**Odobreno
ALMBIH
9.3.2022.**