

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Captopril Jelfa, 12,5 mg, tabletki

Captopril Jelfa, 25 mg, tabletki

Captopril Jelfa, 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 12,5 mg, 25 mg lub 50 mg kaptoprylu (*Captoprilum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletka zawiera 42,15 mg, 84,30 mg lub 168,60 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Captopril Jelfa, 12,5 mg: białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z rowkiem ułatwiającym dzielenie po jednej stronie.

Captopril Jelfa, 25 mg: białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki z rowkiem ułatwiającym dzielenie po jednej stronie i oznakowaniem „CTP 25” po drugiej stronie.

Captopril Jelfa, 50 mg: białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki z rowkiem ułatwiającym dzielenie po jednej stronie i oznakowaniem „CTP 50” po drugiej stronie.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie w celu łatwiejszego połykania, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze.

Przewlekła niewydolność serca z osłabieniem czynności skurczowej komór, w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i, jeśli jest to właściwe, z glikozydami naparstnicy i beta-adrenolitykami (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Zawał mięśnia sercowego:

- *leczenie krótkotrwałe (4 tygodnie)*: kaptopryl zalecany jest u wszystkich pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, w ciągu 24 godzin od zawału mięśnia sercowego.
- *długotrwała profilaktyka objawowej niewydolności serca*: kaptopryl zalecany jest u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, z bezobjawowym zaburzeniem czynności lewej komory serca (frakcja wyrzutowa $\leq 40\%$).

Nefropatia w przebiegu cukrzycy typu I: leczenie nefropatii cukrzycowej przebiegającej z białkomoczem u pacjentów z cukrzycą typu I. (Patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy określić indywidualnie, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.
Zalecana, maksymalna dawka dobową wynosi 150 mg na dobę.
Kaptopryl można podawać przed, podczas i po posiłku.

Nadciśnienie tętnicze:

Zalecana dawka początkowa wynosi 25 do 50 mg na dobę, w dwóch dawkach podzielonych. Dawkę można stopniowo zwiększać, w odstępach co najmniej dwutygodniowych, do dawki 100 mg do 150 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych, aby osiągnąć docelowe ciśnienie krwi. Kaptopryl można stosować w monoterapii lub z innymi lekami przeciw nadciśnieniu, zwłaszcza z tiazydowymi lekami moczopędnymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Podawanie kaptoprylu raz na dobę może być właściwe w przypadku leczenia skojarzonego z lekami przeciw nadciśnieniu takimi jak tiazydowe leki moczopędne.

U pacjentów z dużą aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (hipowolemia, nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, niewyrównana niewydolność serca) zaleca się rozpoczęcie leczenia od pojedynczej dawki 6,25 mg lub 12,5 mg. Leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza. Następnie taką dawkę należy podawać 2 razy na dobę. Dawkę można stopniowo zwiększać do 50 mg na dobę, w jednej lub dwóch dawkach podzielonych, a w razie konieczności do 100 mg w jednej lub dwóch dawkach podzielonych.

Niewydolność serca:

Leczenie niewydolności serca kaptoprylem należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza. Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 6,25 mg do 12,5 mg dwa lub trzy razy na dobę. Zwiększanie dawki do dawki podtrzymującej (75 mg do 150 mg na dobę) należy przeprowadzać w zależności od reakcji pacjenta, stanu klinicznego i tolerancji leku, do dawki maksymalnej 150 mg na dobę w dawkach podzielonych. Dawkę należy zwiększać stopniowo, w odstępach co najmniej dwutygodniowych, aby ocenić reakcję pacjenta.

Zawał mięśnia sercowego:

- *Leczenie krótkotrwałe:* stosowanie kaptoprylu należy rozpocząć w warunkach szpitalnych tak szybko, jak to możliwe po wystąpieniu objawów podmiotowych i (lub) przedmiotowych, u pacjentów stabilnych hemodynamicznie. Początkowo należy podać dawkę próbną 6,25 mg, po 2 godzinach 12,5 mg, a po 12 godzinach 25 mg. Jeżeli u pacjenta nie stwierdza się niepożądanych objawów hemodynamicznych, począwszy od następnego dnia kaptopryl podawać należy w dawce 100 mg na dobę, w dwóch dawkach podzielonych, przez okres 4 tygodni. Pod koniec czterotygodniowego leczenia należy ponownie ocenić stan pacjenta przed podjęciem decyzji o leczeniu w okresie po przebytym zawał mięśnia sercowego.

- *Leczenie długotrwałe:* jeżeli stosowania kaptoprylu nie rozpoczęto w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego, zaleca się rozpoczęcie leczenia między trzecią a szesnastą dobą po zawał, o ile wyrównano zaburzenia wymagające leczenia (stabilny stan hemodynamiczny i leczenie ewentualnego utrzymującego się niedokrwienia). Leczenie należy rozpocząć w warunkach szpitalnych pod ścisłym nadzorem lekarza (szczególnie dotyczącym kontroli ciśnienia tętniczego), do osiągnięcia dawki 75 mg. Początkowa dawka musi być mała (patrz punkt 4.4), szczególnie u pacjentów z prawidłowym lub obniżonym ciśnieniem tętniczym krwi w chwili rozpoczynania leczenia. Dawka początkowa wynosi 6,25 mg, następnie przez 2 doby podaje się 12,5 mg 3 razy na dobę, a następnie 25 mg 3 razy na dobę o ile nie stwierdza się niepożądanych objawów hemodynamicznych. Dawka zalecana w celu osiągnięcia skutecznego działania kardioprotekcyjnego w leczeniu przewlekłym wynosi 75 mg do 150 mg na dobę w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. W przypadku objawowego niedociśnienia, np. na skutek niewydolności serca, można zmniejszyć dawkę leków moczopędnych i (lub) innych podawanych jednocześnie leków rozszerzających naczynia krwionośne, w celu utrzymania stałej dawki kaptoprylu. Jeżeli jest to konieczne, dawkę kaptoprylu należy dostosować do reakcji klinicznej pacjenta. Kaptopryl można podawać w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu zawału mięśnia sercowego, takimi jak leki trombolityczne, β -adrenolityczne i kwas acetylosalicylowy.

Nefropatia w przebiegu cukrzycy typu I:

Zalecana dawka dobową kaptoprylu w przypadku nefropatii w przebiegu cukrzycy typu I wynosi 75 do 100 mg w dawkach podzielonych. Jeżeli wymagane jest dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego, dodać można inne leki przeciwnadciśnieniowe.

Niewydolność nerek

Ponieważ kaptopryl jest wydalany głównie przez nerki, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy zmniejszyć lub wydłużyć przerwę między dawkami. Jeżeli konieczne jest jednoczesne podawanie leków moczopędnych, u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek zaleca się stosowanie diuretyków pętlowych (na przykład furosemidu) zamiast tiazydów moczopędnych.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się następujące dawki dobowe, aby uniknąć kumulacji kaptoprylu.

Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m ²)	Dawka dobową początkową (mg)	Dawka dobową maksymalną (mg)
> 40	25 - 50	150
21 - 40	25	100
10 - 20	12,5	75
< 10	6,25	37,5

Pacjenci w podeszłym wieku

Tak jak w przypadku innych leków przeciw nadciśnieniu, u pacjentów w podeszłym wieku z możliwym osłabieniem czynności nerek i zaburzeniami dotyczącymi innych narządów, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od mniejszej dawki początkowej (6,25 mg 2 razy na dobę) (patrz wyżej oraz punkt 4.4).

Dawkę należy dostosować w zależności od uzyskiwanych wartości ciśnienia tętniczego. Należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę.

Dzieci i młodzież

Nie w oceniono w pełni skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kaptoprylu. Stosowanie produktu leczniczego u dzieci i młodzieży należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza. Dawka początkowa wynosi 0,3 mg/kg mc. W przypadku pacjentów wymagających szczególnych środków ostrożności (dzieci z zaburzeniami czynności nerek, wcześniaki, noworodki i niemowlęta, ponieważ ich czynność nerek jest inna niż u dzieci starszych i dorosłych) należy stosować dawkę początkową wynoszącą 0,15 mg/kg mc. Zazwyczaj kaptopryl podaje się dzieciom 3 razy na dobę, ale dawkę i odstęp między dawkami należy określić indywidualnie w zależności od reakcji pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inny inhibitor ACE. lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Obrzęk naczynioruchowy związany ze stosowaniem inhibitora ACE w wywiadzie.

Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 oraz 4.6).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Captopril Jelfa z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR<60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Nie wolno rozpoczynać leczenia kaptoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz także punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie tętnicze

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą spowodować nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez powikłań, objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe u pacjentów z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, np. w następstwie: leczenia środkami moczopędnymi, ograniczenia spożycia soli w diecie, dializy, biegunki lub wymiotów, albo u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym renino-zależnym. U pacjentów z objawową niewydolnością serca, z lub bez towarzyszącej niewydolności nerek, obserwowano objawowe niedociśnienie. Jego wystąpienie jest najbardziej prawdopodobne u pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, u których stosowane są duże dawki diuretyków pętlowych, u pacjentów z hiponatremią lub z zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego należy ściśle kontrolować początkowy okres stosowania kaptoprylu oraz okresy zwiększenia dawki. Podobne środki ostrożności dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub pacjentów z zaburzeniami krążenia mózgowego, u których nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi może spowodować zawał mięśnia serca lub incydent naczyniowo-mózgowy.

W razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego należy pacjenta położyć. Jeśli jest to konieczne należy podać 0,9% roztwór NaCl we wlewie dożylnym. Przejściowa hipotonia nie jest przeciwwskazaniem do podawania dalszych dawek kaptoprylu. Zwykle można je podawać bez trudności po zwiększeniu ciśnienia tętniczego krwi w następstwie zwiększenia objętości płynów.

U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub zmniejszonym ciśnieniem tętniczym krwi, po podaniu kaptoprylu może wystąpić dalsze zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi. Takie działanie produktu leczniczego jest spodziewane i zwykle nie jest ono przyczyną przerwania jego stosowania. W razie wystąpienia objawów hipotonii może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kaptoprylu.

Zaburzenia czynności nerek, nadciśnienie naczyniowo - nerkowe

W przypadkach zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 40 ml/min), dawkę początkową kaptoprylu należy dostosować do wartości klirensu kreatyniny u danego pacjenta (patrz punkt 4.2), a następnie do reakcji pacjenta na leczenie. Rutynowa kontrola stężeń potasu i kreatyniny w surowicy stanowi część standardowego postępowania medycznego w odniesieniu do tych pacjentów.

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, niedociśnienie po podaniu dawki początkowej inhibitorów ACE może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek. W takich przypadkach obserwowano ostrą niewydolność nerek, zwykle odwracalną.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, którzy przyjmowali inhibitory ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika oraz kreatyniny w surowicy, zwykle odwracalne po zakończeniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W razie występowania jednocześnie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego istnieje zwiększone ryzyko rozwoju ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarza, z zastosowaniem małych dawek i ostrożnym ich zwiększaniem.

Jednoczesne podawanie leków moczopędnych w opisanych powyżej przypadkach może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia powyższych powikłań, dlatego też należy przerwać leczenie diuretykami oraz monitorować parametry czynności nerek przez pierwsze tygodnie leczenia kaptoprylem.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie stwierdzono wcześniej występowania żadnej choroby naczyniowej nerek, dochodziło do zwiększenia stężenia mocznika oraz

kreatyniny w surowicy, szczególnie, gdy kaptopryl był podawany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z wcześniejszym zaburzeniem czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie podawania leku moczopędnego i (lub) kaptoprylu.

Białkomocz

Białkomocz może wystąpić zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub przyjmujących duże dawki inhibitorów ACE.

U 0,7% pacjentów przyjmujących kaptopryl obserwowano wydalanie białka z moczem większe niż 1 g na dobę. U większość pacjentów występowała choroba nerek lub stosowane były duże dawki kaptoprylu (więcej niż 150 mg na dobę), albo współistniały obie sytuacje. Zespół nerczycowy wystąpił u około 1/5 pacjentów z białkomoczem. W większości przypadków białkomocz zmniejszał się lub ustępował w ciągu 6 miesięcy, bez względu na to czy kaptopryl był nadal stosowany, czy nie. Parametry czynności nerek, takie jak stężenie azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi, rzadko zmieniają się u pacjentów z białkomoczem.

U pacjentów z chorobami nerek należy oznaczać stężenie białka w moczu przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie podczas leczenia.

Pacjenci poddawani hemodializie

U pacjentów poddawanych dializie z użyciem błon filtracyjnych o dużej przepuszczalności, którzy przyjmowali inhibitor ACE, obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne. W tej grupie pacjentów należy rozważyć zastosowanie innego rodzaju błon dializacyjnych lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Stan po przeszczepieniu nerki

Nie ma danych dotyczących stosowania kaptoprylu u pacjentów, którym w ostatnim czasie przeszczepiono nerkę.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej/kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy angiotensyny, kaptopryl należy podawać ze szczególną ostrożnością pacjentom ze zwężeniem zastawki mitralnej i zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, tak jak ma to miejsce w przypadku zwężenia zastawki aortalnej lub kardiomiopatii przerostowej.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym kaptoprylem, zwłaszcza w pierwszym tygodniu leczenia, może wystąpić obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8). Objawy te mogą wystąpić w dowolnym momencie stosowania produktu leczniczego. Jednak w rzadkich przypadkach ciężki obrzęk naczynioruchowy może rozwinąć się po kilku **miesiącach lub latach** długotrwałego leczenia inhibitorem ACE. W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy niezwłocznie przerwać stosowanie kaptoprylu i rozpocząć odpowiednią obserwację pacjenta, która powinna trwać do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Obrzęk naczynioruchowy języka, głośni lub krtani może spowodować niedrożność dróg oddechowych i prowadzić do zgonu. Należy natychmiast zastosować leczenie ratunkowe. Może ono obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien znajdować się pod ścisłą kontrolą lekarską do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

W sytuacjach, gdy obrzęk obejmował jedynie twarz i wargi, zaburzenia ustępowały na ogół bez leczenia, chociaż w łagodzeniu objawów przydatne było podawanie leków przeciwhistaminowych.

Częstość występowania obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny jest większa u pacjentów rasy czarnej w porównaniu do pacjentów innych ras.

U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy niezwiązany z przyjmowaniem inhibitora ACE, może istnieć większe ryzyko jego wystąpienia podczas stosowania inhibitora ACE (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki kaptoprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia kaptoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimuemem) lub wildagliptyną może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną u pacjentów przyjmujących inhibitor ACE.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

Rzadko, u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne, zagrażające życiu. Reakcji tych unika się, przerywając okresowo przyjmowanie inhibitora konwertazy przed kolejnymi zabiegami aferezy.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas odczulania (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów reakcji takich uniknięto poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE, ale pojawiały się one ponownie po omyłkowym wznowieniu leczenia.

Niewydolność wątroby

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE było związane z zespołem rozpoczynającym się od żółtaczki cholestatycznej, postępującym do piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Etiopatogeneza tego zespołu nie jest znana. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, u których rozwinęła się żółtaczka lub zwiększyła się aktywność enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Neutropenia/agranulocytoza/małopłytkowość/niedokrwistość

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano neutropenię/agranulocytozę, małopłytkowość i niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka, neutropenia występowała rzadko. Kaptopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, leczonych środkami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem, albo u pacjentów, u których współistnieją powyższe sytuacje, szczególnie, gdy uprzednio występowała zaburzenie czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwijały się ciężkie infekcje, które w niektórych przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli stosuje się kaptopryl u takich pacjentów, zaleca się okresowe badania liczby białych krwinek. Pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy infekcji.

Rasa

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, kaptopryl może być mniej skuteczny w zmniejszaniu ciśnienia u pacjentów rasy czarnej, prawdopodobnie z powodu małej aktywności reninowej osocza obserwowanej w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Autoimmunologiczny zespół insulinowy (IAS)

W trakcie leczenia kaptoprylem występowały przypadki autoimmunologicznego zespołu insulinowego (IAS, ang. insulin autoimmune syndrome), w tym przypadki ciężkiej hipoglikemii (patrz punkt 4.8). Jeśli podejrzewa się IAS, należy przerwać leczenie kaptoprylem i zastosować odpowiednie leczenie.

Kaszel

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE może wystąpić suchy, uporczywy kaszel, który ustępuje bez leczenia po odstawieniu leku. W przypadku diagnostyki różnicowej kaszlu należy wziąć pod uwagę etiologię jatrogenną.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCARs)

W związku z leczeniem kaptoprylem zgłaszano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. severe cutaneous adverse reaction, SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnsons syndrome, SJS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. W momencie przepisywania leku, należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach tych działań, a potem bardzo uważnie obserwować pod kątem reakcji skórnych. Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy wskazujące na te reakcje, należy natychmiast odstawić kaptopryl i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia.

Jeśli u pacjenta podczas stosowania produktu leczniczego Captopril Jelfa wystąpiła ciężka reakcja niepożądana dotycząca skóry, taka jak SJS, leczenia tym produktem w żadnym momencie nie należy wznowiać.

U dzieci początkowe objawy wysypki mogą być mylone z infekcją. Lekarze powinni rozważyć możliwość wystąpienia reakcji na produkt leczniczy Captopril Jelfa u dzieci, u których podczas terapii produktem leczniczym Captopril Jelfa wystąpią objawy wysypki i gorączki.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu z zastosowaniem środków powodujących niedociśnienie, kaptopryl może blokować powstawanie angiotensyny II wtórnie do kompensacyjnie uwolnionej reniny. Podawanie produktu leczniczego należy przerwać na jeden dzień przed operacją. W razie wystąpienia niedociśnienia, gdy rozważany jest ten mechanizm, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej.

Stężenie potasu w surowicy

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, cukrzycą, hipoadosteronizmem, u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli kuchennej), leki moczopędne oszczędzające potas, heparynę, trimetoprym lub kotrimoksazol (będący skojarzeniem trimetoprimu z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub antagonistami receptora angiotensyny II może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas i antagonistów receptora angiotensyny II należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle kontrolować stężenie glukozy we krwi podczas pierwszego miesiąca stosowania inhibitora ACE (patrz punkt 4.5).

Lit

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i kaptoprylu (patrz punkt 4.5).

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas

Nie zaleca się stosowania kaptoprylu jednocześnie z diuretykami oszczędzającymi potas, suplementami potasu ani substytutami soli zawierającymi potas (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE podczas ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciw nadciśnieniu o ustalonym profilu bezpieczeństwa w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz, jeśli to konieczne, zastosować inną metodę leczenia (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Kotrimoksazol (trimetoprim+sulfametoksazol)

U pacjentów przyjmujących jednocześnie kotrimoksazol (trimetoprim+sulfametoksazol) może wystąpić zwiększone ryzyko hiperkaliemii (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne (diuretyki tiazydowe lub pętłowe)

U pacjentów przyjmujących leki moczopędne, zwłaszcza u osób z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, może wystąpić nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego na początku leczenia inhibitorem ACE. Ryzyko wystąpienia niedociśnienia można zmniejszyć przez przerwanie przyjmowania diuretyku, zwiększenie objętości płynów lub spożycie soli przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem małych, stopniowo zwiększanych dawek kaptoprylu.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas
Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów leczonych kaptoprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając kaptopryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amilorid. Dlatego nie zaleca się leczenia skojarzonego kaptoprylem i wymienionymi wyżej lekami. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Heparyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz zwiększenie jego toksyczności. Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych z grupy tiazydów może zwiększać ryzyko toksycznego działania litu oraz nasilać już zwiększone ryzyko działania toksycznego litu podczas przyjmowania inhibitorów ACE. Nie zaleca się stosowania kaptoprylu z litem, jednak jeżeli stosowanie tych leków w skojarzeniu jest konieczne, należy często oznaczać stężenia litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g na dobę

Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może zmniejszać hipotensyjne działanie inhibitorów ACE. Dodatkowo niesteroidowe leki przeciwzapalne stosowane jednocześnie z inhibitorami ACE wykazują działanie addycyjne prowadzące do zwiększenia stężenia potasu w surowicy, co może powodować pogorszenie czynności nerek. Działanie to jest zazwyczaj odwracalne. Rzadko może wystąpić ostra niewydolność nerek, szczególnie u pacjentów, u których występuje ryzyko rozwoju niewydolności nerek, to jest pacjentów w podeszłym wieku lub odwodnionych.

Leki przeciwnadciśnieniowe i leki rozszerzające naczynia

Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać przeciwnadciśnieniowe działanie kaptoprylu. Jednoczesne przyjmowanie nitrogliceryny i innych azotanów lub innych leków rozszerzających naczynia może powodować dalsze zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi.

Leki przeciwcukrzycowe

Badania epidemiologiczne wykazały, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustne leki przeciwcukrzycowe) może spowodować nasilone zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Wystąpienie

takiego działania jest bardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne, beta-adrenolityki, azotany

Kaptopryl można stosować jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach kardiologicznych), lekami trombolitycznymi, beta-adrenolitykami i (lub) azotanami.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/ leki przeciwpsychotyczne/ leki znieczulające ogólnie

Jednoczesne stosowanie niektórych leków znieczulających ogólnie, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz leków przeciwpsychotycznych z inhibitorami ACE może powodować dalsze zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.4).

Sympatykomimetyki

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

Allopurynol, prokainamid, cytostatyki oraz leki immunosupresyjne

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE, zwłaszcza podawanymi w dawce większej niż zalecana, może zwiększać ryzyko wystąpienia leukopenii.

Badania diagnostyczne

Kaptopryl może powodować fałszywie dodatni wynik testu na obecność acetonu w moczu.

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

4.6 Wpływ na płodność ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE w drugim i trzecim trymestrze jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4). Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciw nadciśnieniu o ustalonym profilu bezpieczeństwa w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz, jeśli to konieczne, zastosować inną metodę leczenia. Wiadomo, że narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje u ludzi toksyczne działanie na płód (zaburzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz także punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”).

W przypadku narażenia na inhibitory ACE od drugiego trymestru ciąży zaleca się przeprowadzenie badania ultrasonograficznego nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy ściśle monitorować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz także punkty 4.3 oraz 4.4).

Karmienie piersią

Ograniczone dane farmakokinetyczne wskazują na bardzo małe stężenia w mleku matki (patrz punkt 5.2). Chociaż te stężenia wydają się klinicznie nieistotne, nie zaleca się stosowania produktu Captopril Jelfa podczas karmienia piersią wcześniaków oraz noworodków, w okresie pierwszych kilku tygodni po

porodzie, za względu na przypuszczalne ryzyko działań sercowo-naczyniowych i nerkowych oraz z powodu braku wystarczającego doświadczenia klinicznego.

W przypadku starszego niemowlęcia można rozważyć stosowanie produktu Captopril Jelfa u matki karmiącej piersią, jeśli leczenie jest konieczne dla matki, a dziecko jest obserwowane w celu wychwycenia wszelkich działań niepożądanych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tak jak w przypadku innych leków przeciw nadciśnieniu, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn może być zaburzona, zwłaszcza na początku leczenia lub podczas zmiany dawki, oraz w przypadku jednoczesnego picia alkoholu, jednak zależy to od indywidualnej podatności pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas stosowania kaptoprylu, z przedstawioną poniżej częstością:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: neutropenia/agranulocytoza (patrz punkt 4.4), pancytopenia – szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4), niedokrwistość (w tym niedokrwistość aplastyczna i hemolityczna), małopłytkowość, powiększenie węzłów chłonnych, eozynofilia, zaburzenia autoimmunologiczne i (lub) dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: anoreksja.

Bardzo rzadko: hiperkaliemia, hipoglikemia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia psychiczne

Często: zaburzenia snu.

Bardzo rzadko: splątanie, depresja.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zaburzenia smaku, zawroty głowy.

Rzadko: senność, bóle głowy i parestezje.

Bardzo rzadko: incydenty naczyniowo-mózgowe, w tym udar, omdlenie.

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko: niewyraźne widzenie.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: tachykardia lub tachyarytmia, dławica piersiowa, kołatanie serca.

Bardzo rzadko: zatrzymanie czynności serca, wstrząs kardiogeny.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4), zespół Raynauda, nagłe zaczerwienienie, błądność.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: suchy, uporczywy kaszel (patrz punkt 4.4) i duszność.

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli, nieżyt błony śluzowej nosa, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych/eozynofilowe zapalenie płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, podrażnienie błony śluzowej żołądka, bóle brzucha, biegunka, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej.

Rzadko: zapalenie jamy ustnej/owrzodzenia aftowe.

Bardzo rzadko: zapalenie języka, wrzód trawienny, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: zaburzenia czynności wątroby i zastój żółci (w tym żółtaczka), zapalenie wątroby w tym martwica, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd z wysypką lub bez wysypki, wysypka i łysienie.

Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko: pokrzywka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło, erytrodermia, zmiany skórne podobne do pęcherzycy i złuszczone zapalenie skóry.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko: bóle mięśni, bóle stawów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek, wielomocz, skąpomocz, zwiększenie częstości oddawania moczu.

Bardzo rzadko: zespół nerczycowy.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: impotencja, ginekomastia.

Zaburzenia ogólne

Niezbyt często: ból w klatce piersiowej, zmęczenie, złe samopoczucie.

Bardzo rzadko: gorączka.

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: autoimmunologiczny zespół insulinowy.

Badania diagnostyczne

Bardzo rzadko: białkomocz, eozynofilia, zwiększenie stężenia potasu w surowicy, zmniejszenie stężenia sodu w surowicy, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny i bilirubiny w surowicy, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, zmniejszenie ilości leukocytów i płytek krwi, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych, przyspieszone OB.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania: ciężkie niedociśnienie tętnicze, wstrząs, osłupienie, bradykardia, zaburzenia elektrolitowe i niewydolność nerek.

Jeżeli przedawkowanie wystąpiło niedawno, należy zapobiegać wchłanianiu (np. wykonanie płukania żołądka, podanie adsorbentów i siarczanu sodu w ciągu 30 minut od przyjęcia produktu leczniczego) oraz przyspieszać wydalanie. W przypadku wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy położyć w pozycji jak we wstrząsie i szybko uzupełnić niedobory elektrolitów i płynów. Należy rozważyć podanie angiotensyny II. W razie wystąpienia bradykardii lub nasilonej reakcji ze strony nerwu błędnego należy podać atropinę. Można rozważyć zastosowanie rozrusznika serca.

Kaptopryl może być usunięty z organizmu przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakologiczna: inhibitory konwertazy angiotensyny, kod ATC: C09AA01

Mechanizm działania

Kaptopryl jest wysoce wybiórczym, konkurencyjnym inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitorem ACE). Korzystne działanie inhibitorów ACE wynika głównie z hamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron. Renina jest endogennym enzymem wytwarzanym przez nerki i uwalnianym do krwiobiegu, gdzie przekształca angiotensynogen w nieczynny decapeptyd - angiotensynę I. Angiotensyna I jest przekształcana przez enzym konwertujący angiotensynę, będący peptydyldipeptydazą, do angiotensyny II. Angiotensyna II, wykazując silne działanie kurczące naczynia, jest odpowiedzialna za zwężanie naczyń tętniczych i zwiększenie ciśnienia krwi, jak również pobudzanie nadnerczy do wydzielania aldosteronu. Zahamowanie ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zmniejszenia działania zwężającego naczynia oraz zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Chociaż zmniejszenie wydzielania aldosteronu jest nieznaczne, może wystąpić niewielkie zwiększenie stężenia potasu w surowicy, z jednoczesną utratą sodu i wody. Zahamowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego między angiotensyną II a wydzielaniem reniny prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza.

Inne działanie enzymu konwertującego polega na rozkładzie bradykininy, substancji o silnych właściwościach rozszerzających naczynia, do nieczynnych metabolitów. Dlatego też, zahamowanie ACE prowadzi do zwiększenia aktywności układu kalikreina-kinina w osoczu i w tkankach, co przyczynia się do rozszerzenia naczyń obwodowych przez aktywację układu prostaglandyn; możliwe, że ten mechanizm przyczynia się do hipotensyjnego działania inhibitorów ACE i jest odpowiedzialny za pewne działania niepożądane.

Działanie farmakodynamiczne

Maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego występuje zazwyczaj po 60 - 90 minutach od doustnego przyjęcia pojedynczej dawki kaptoprylu. Czas działania jest zależny od dawki. Aby osiągnąć optymalne działanie może być konieczne kilkutygodniowe leczenie, ponieważ obniżanie ciśnienia może następować stopniowo. Działanie obniżające ciśnienie kaptoprylu i tiazydowych leków moczopędnych sumuje się. U pacjentów z nadciśnieniem kaptopryl powoduje obniżenie ciśnienia krwi, zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej, bez wpływu na częstość akcji serca oraz na zatrzymanie wody i sodu.

W przypadku stosowania zalecanej dawki dobowej działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się nawet podczas długotrwałego leczenia. Czasowe zaprzestanie przyjmowania kaptoprylu nie powoduje

szybkiego, nadmiernego zwiększenia ciśnienia krwi (działanie „z odbicia”). Leczenie niedociśnienia kaptoprylem prowadzi również do zmniejszenia przerostu lewej komory serca.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Podczas badań hemodynamicznych stwierdzono, że kaptopryl powoduje wyraźne zmniejszenie obwodowego oporu tętniczego. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian przepływu osocza przez nerki lub wskaźnika przesączania kłębuszkowego. U większości pacjentów działanie przeciwnadciśnieniowe kaptoprylu pojawiało się po około 15-30 minut od doustnego przyjęcia; maksymalne działanie było osiągane po 60-90 minutach. Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi obserwowano po trzech - czterech tygodniach.

Badania hemodynamiczne u pacjentów z niewydolnością serca wykazały, że kaptopryl zmniejsza obwodowy opór naczyniowy i zwiększa pojemność żylną. Powoduje to zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego (zmniejszenie ciśnienia napełniania komory). Ponadto, podczas leczenia kaptoprylem zaobserwowano zwiększenie pojemności minutowej serca, poprawę wskaźnika sercowego i wydolności wysiłkowej. W zakrojonym na szeroką skalę badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory ($LVEF \leq 40\%$), po zawale mięśnia sercowego, wykazano, że kaptopryl (rozpoczęcie podawania między 3. a 16. dobą po zawale) wydłużał czas przeżycia oraz zmniejszał śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych przejawiało się opóźnieniem rozwoju objawowej niewydolności serca i zmniejszeniem potrzeby hospitalizacji na skutek niewydolności serca, w porównaniu z placebo. Zmniejszyła się również liczba ponownych zawałów serca i zabiegów rewaskularyzacji serca i (lub) potrzeba stosowania dodatkowych leków, w tym moczopędnych i (lub) glikozydów naparstnicy, lub potrzeba zwiększenia ich dawki, w porównaniu z placebo.

Kolejne badanie kontrolowane placebo, z udziałem dużej grupy pacjentów z zawałem mięśnia sercowego wykazało, że w porównaniu do placebo kaptopryl (podany w ciągu 24 godzin od zawału i stosowany przez miesiąc) znamienne zmniejszał ogólną śmiertelność po 5 tygodniach. Korzystny wpływ kaptoprylu na śmiertelność całkowitą utrzymywał się nawet po roku leczenia. Nie stwierdzono danych wskazujących na niekorzystny wpływ leku na wczesną śmiertelność w pierwszym dniu leczenia.

Kaptopryl wykazuje działanie kardioprotekcyjne niezależnie od wieku i płci pacjenta, lokalizacji zawału i jednoczesnego stosowania leków o potwierdzonej skuteczności w okresie po zawale (leki trombolityczne, leki β -adrenolityczne, kwas acetylosalicylowy).

Nefropatia w przebiegu cukrzycy typu I

W wieloośrodkowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z udziałem pacjentów z cukrzycą insulinozależną (typ I) i białkomoczem, z nadciśnieniem tętniczym lub bez (dopuszczalne było jednoczesne stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych w celu normalizacji ciśnienia tętniczego), kaptopryl znamienne wydłużał (o 51%) czas do podwojenia wyjściowego stężenia kreatyniny w porównaniu do placebo. Częstość występowania schyłkowej niewydolności nerek (dializoterapia, przeszczepienie nerki) lub zgonu również była znamienne mniejsza u chorych otrzymujących kaptopryl niż w grupie placebo (51%). U pacjentów z cukrzycą i mikroalbuminurią, stosowanie kaptoprylu zmniejszało wydalanie albumin w ciągu dwóch lat.

Wpływ kaptoprylu na zachowanie czynności nerek jest uzupełnieniem korzyści osiąganych w wyniku obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaTMrtan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kaptopryl wykazuje aktywność farmakologiczną po podaniu doustnym, nie potrzebuje w tym celu biotransformacji. Średnie minimalne wchłanianie wynosi około 75%. Obecność pokarmu zmniejsza wchłanianie o około 30-40%. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane w ciągu 60-90 minut.

Dystrybucja

Okolo 25-30% leku wiąże się z białkami osocza. W badaniach na zwierzętach wykazano, że kaptopryl nie przenika przez barierę krew-mózg w istotnym stopniu.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 2 godzin. Ponad 95% wchłoniętej dawki kaptoprylu jest wydalane z moczem w ciągu 24 godzin; 40-50% stanowi niezmienny lek, reszta występuje w postaci nieczynnych metabolitów dwusiarczkowych. Zaburzenia czynności nerek mogą powodować kumulację. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zmniejszyć dawkę kaptoprylu i (lub) wydłużyć przerwę między dawkami (patrz punkt 4.2).

Karmienie piersią

W badaniu z udziałem dwunastu kobiet przyjmujących doustnie 100 mg kaptoprylu na dobę, w trzech dawkach podzielonych, średnie maksymalne stężenie w mleku wynosiło 4,7 µg/l i występowało 3,8 godziny po podaniu dawki. Na podstawie tych danych ustalono, że maksymalna dawka dobową, którą mogłoby otrzymać niemowlę karmione piersią jest mniejsza niż 0,002% dawki dobowej matki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych podczas długotrwałego podawania doustnego (na szczurach i na małpach), narządem docelowym były nerki. Występowało ich odwracalne uszkodzenie.

W badaniach *in vitro* lub *in vivo* nie obserwowano działania mutagennego.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję (na szczurach, myszach, królikach i małpach) nie wykazały działania embriotoksycznego lub teratogennego. Niemniej jednak wykazano, że inhibitory konwertazy angiotensyny, jako grupa leków, powodują działania niepożądane poprzez opóźnienie

okresu rozwoju płodu, prowadzące do śmierci płodu i wrodzonych wad rozwojowych u gryzoni i królików: obserwowano zmiany w nerkach oraz zwiększenie przed- i pourodzeniowej śmiertelności. Podczas długookresowych badań przeprowadzonych na szczurach i myszach nie obserwowano działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Laktoza jednowodna
Kwas stearynowy
Kroskarmeloza sodowa

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

12,5 mg: 2 lata
25 mg i 50 mg: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
12,5 mg: 30 szt.
25 mg: 30 szt. lub 40 szt.
50 mg: 20 szt. lub 30 szt.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Captopril Jelfa, 12,5 mg: pozwolenie nr 15003

Captopril Jelfa, 25 mg: pozwolenie nr 15004

Captopril Jelfa, 50 mg: pozwolenie nr 15005

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 grudnia 2008 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 września 2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**