

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

Każda tabletką zawiera odpowiednio 12,5 mg, 25 mg, 50 mg kaptoprylu (*Captoprilum*).
Substancje pomocnicze: każda tabletką zawiera odpowiednio 42,15 mg, 84,30 mg lub 168,60 mg laktozy jednowodnej.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką.
Captopril Jelfa, 12,5 mg – biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletką, z rowkiem ułatwiającym dzielenie po jednej stronie i oznaczeniem „CTP 12,5” po drugiej stronie.
Captopril Jelfa, 25 mg – biała lub prawie biała, owalna, obustronnie wypukła tabletką, z rowkiem ułatwiającym dzielenie po jednej stronie i oznaczeniem „CTP 25” po drugiej stronie.
Captopril Jelfa, 50 mg – biała lub prawie biała, owalna, obustronnie wypukła tabletką, z rowkiem ułatwiającym dzielenie po jednej stronie i oznaczeniem „CTP 50” po drugiej stronie.

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.
- Zawał mięśnia sercowego:
 - *leczenie krótkoterminowe (4 tygodnie)*: produkt zalecany jest u wszystkich pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, w ciągu 24 godzin od zawału mięśnia sercowego.
 - *długotrwała profilaktyka objawowej niewydolności serca*: produkt 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

Dawkę produktu należy określić indywidualnie, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Zalecana, maksymalna dawka dobową wynosi 150 mg na dobę.
Produkt może być podawany przed, podczas i po posiłku.

Nadciśnienie tętnicze:

Zalecana dawka początkowa wynosi 25-50 mg na dobę, w dwóch dawkach podzielonych. Dawka może być stopniowo zwiększana, w odstępach co najmniej dwutygodniowych, do dawki 100 mg - 150 mg na

dobę w dwóch dawkach podzielonych, aby osiągnąć docelowe ciśnienie krwi. Kaptopryl może być stosowany w monoterapii lub z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, zwłaszcza z tiazydowymi lekami moczopędnymi. Podawanie kaptoprylu raz na dobę może być właściwe w przypadku leczenia skojarzonego z produktami przeciwnadciśnieniowymi, 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 dawki pojedynczej wynoszącej 6,25 mg lub 12,5 mg. Leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza. Następnie taką dawkę należy podawać 2 razy na dobę. Dawka może być stopniowo zwiększana 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 - 12,5 mg dwa lub trzy razy na dobę. Zwiększanie dawki do dawki podtrzymującej (75 mg - 150 mg na dobę) należy przeprowadzać w zależności od reakcji pacjenta, stanu klinicznego i tolerancji leku, do dawki maksymalnej wynoszącej 150 mg na dobę w dawkach podzielonych. Dawkę należy zwiększać stopniowo, w odstępach co najmniej 2 tygodniowych, aby ocenić reakcję pacjenta.

Zawał mięśnia sercowego:

- *leczenie krótkotrwałe:* Stosowanie produktu Captopril Jelfa należy rozpocząć w warunkach szpitalnych tak szybko, jak to możliwe po wystąpieniu objawów podmiotowych i (lub) przedmiotowych u pacjentów stabilnych hemodynamicznie. Początkowo podać należy 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 przewlekłe:* 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 zawale, 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, dawkę leków moczopędnych i (lub) innych podawanych jednocześnie leków rozszerzających naczynia krwionośne można zmniejszyć 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 -adrenolityki i kwas acetylosalicylowy.

Nefropatia w przebiegu cukrzycy typu I:

Zalecana dawka dobową kaptoprylu w przypadku nefropatii w przebiegu cukrzycy typu I wynosi 75-100 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, dawkę należy zmniejszyć lub wydłużyć przerwę między dawkami u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jeżeli konieczne jest jednoczesne podawanie leków moczopędnych, u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek zaleca się stosowanie diuretyków pętlowych (na przykład furosemidu) zamiast tiazydowych leków 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 produktów przeciwnadciśnieniowych, 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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kaptoprylu nie zostało w pełni ocenione. Stosowanie produktu 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 jest podawany dzieciom 3 razy na dobę, ale dawkę i odstęp między dawkami należy określić indywidualnie w zależności od reakcji pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kaptopryl, którąkolwiek substancję pomocniczą lub inny inhibitor ACE.
- 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).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)

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 lekami 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 leków moczopędnych 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 produktu oraz okresy zwiększenia dawki. Podobne środki ostrożności dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwinną 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 leku. 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 leku 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 produktu 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 lekami moczopędnymi 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) lub 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 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 oznaczyć stężenie białka w moczu przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie podczas leczenia.

Pacjenci hemodializowani

U pacjentów dializowanych 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.

Transplantacja 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.

Reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym kaptoprylem, obserwowano rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8). Objawy te mogą wystąpić w dowolnym momencie stosowania produktu. W takich przypadkach należy szybko przerwać stosowanie kaptoprylu i rozpocząć odpowiednią obserwację pacjenta, która powinna trwać do czasu całkowitego ustąpienia objawów. W sytuacjach, gdy obrzęk obejmował jedynie twarz i wargi, zaburzenia ustępowały na ogół bez leczenia, chociaż podawanie produktów przeciwhistaminowych było przydatne w łagodzeniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy krtani może być śmiertelny. W przypadkach, gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtani, co może spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie doraźne. 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.

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).

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 ponownie po nieumyślnym 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/malopłytkowość/niedokrwistość

Neutropenia/agranulocytoza, trombocytopenia i niedokrwistość były obserwowane u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. 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 produktami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem lub u pacjentów, u których powyższe sytuacje współistnieją, szczególnie, gdy uprzednio występowało zaburzenie czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwijały się ciężkie infekcje, które w niektórych przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli kaptopryl jest stosowany u tych 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 występującej w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

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

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

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

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym kaptoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Do pacjentów szczególnie narażonych na wystąpienie hiperkaliemii należą pacjenci z niewydolnością nerek, niewyrównaną cukrzycą, przyjmujący leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu albo substytuty soli zawierające potas, a także pacjenci przyjmujący inne preparaty, których stosowanie jest związane ze zwiększeniem stężenia potasu w surowicy (np. heparyna). Jeżeli uzna się, że jednocześnie przyjmowanie jednego z wyżej wymienionych produktów z kaptoprylem jest właściwe, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy krwi.

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 lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu albo 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 przeciwnadciśnieniowe 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).

Laktoza

Produkt zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne (tiazydowe lub pętlowe)

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 leku moczopędnego, 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 zawierające potas

Wprawdzie u pacjentów leczonych kaptoprylem zwykle stężenie potasu w surowicy pozostaje prawidłowe, jednak u niektórych osób może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas, mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Dlatego nie zaleca się przyjmowania kaptoprylu w skojarzeniu z wyżej wymienionymi produktami (patrz punkt 4.4). Gdy jednoczesne stosowanie kaptoprylu z tymi środkami jest wskazane z powodu stwierdzonej hipokaliemii, należy stosować je ostrożnie i często kontrolować stężenie 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 produktów 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.

Produkty przeciwnadciśnieniowe i leki rozszerzające naczynia

Jednoczesne stosowanie tych produktów może powodować nasilenie przeciwnadciśnieniowego działania kaptoprylu. Jednoczesne przyjmowanie nitrogliceryny i innych azotanów lub innych produktów rozszerzających naczynia może powodować dalsze zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi.

Produkty przeciwcukrzycowe

Badania epidemiologiczne wykazały, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i produktów przeciwcukrzycowych (insuliny, doustne leki przeciwcukrzycowe) może spowodować nasilone zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Występowanie tego zjawiska 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 przeciwpсихotyczne/środki znieczulające ogólnie

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

Sympatykomimetyki

Produkty sympatykomimetyczne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

Allopurynol, prokainamid, cytostatyki oraz leki immunosupresyjne

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE, zwłaszcza podawanymi w większej niż zalecana dawce, może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia leukopenii.

Badania diagnostyczne

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

4.6 Ciąża i laktacja

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 odnoszące się do 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 przeciwnadciśnieniowe 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 czynności 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

Stosowanie kaptoprylu podczas karmienia piersią jest przeciwwskazane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Tak jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych może być zaburzona, zwłaszcza na początku leczenia lub podczas zmiany dawki oraz w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu, jednakże 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 ($< 1/10\ 000$); nieznaną (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 żółtaczką), 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.

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 przeciwdrobnoustrojowych, przyspieszone OB.

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 leku) 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

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 peptydylodipeptydazą, do angiotensyny II. Angiotensyna II, wykazując silne działanie naczynioskurczowe, 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 naczyniozwężającego 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 naczyniorozszerzających, do nieczynnych metabolitów. Dlatego też, zahamowanie ACE prowadzi do zwiększenia aktywności krążących oraz miejscowych układów kalikreiny-kininy, 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.

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 mieć charakter progresywny. Działanie obniżające ciśnienie kaptoprylu i tiazydowych leków moczopędnych jest addytywne.

U pacjentów z nadciśnieniem kaptopryl powoduje obniżenie ciśnienia krwi, zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej, bez wpływu na częstość akcji serca i na zatrzymanie wody i sodu.

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 minutach od doustnego przyjęcia leku; maksymalne działanie było osiągane po 60-90 minutach. Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi obserwowano po trzech do czterech tygodniach.

W przypadku stosowania zalecanej dawki dobowej działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się nawet podczas leczenia długotrwałego. 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.

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<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 ilość ponownych zawałów serca i zabiegów rewaskularyzacji serca i (lub)

potrzeba stosowania dodatkowych leków, w tym leków 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 zawałe (leki trombolityczne, β -adrenolityki, 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 kontroli 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kaptopryl wykazuje aktywność farmakologiczną po podaniu doustnym, nie potrzebuje w tym celu biotransformacji. Średnie minimalne wchłanianie wynosi około 75%. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane w ciągu 60-90 minut. Obecność pokarmu zmniejsza wchłanianie o około 30-40%. Około 25-30% leku wiąże się z białkami osocza.

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

W badaniach na zwierzętach wykazano, że kaptopryl nie przenika przez barierę krew-mózg w istotnym stopniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych podczas podawania przewlekłego, doustnie (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 długoterminowych badań przeprowadzonych na szczurach i myszach nie obserwowano działania rakotwórczego.

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokryształiczna, krzemionka koloidalna bezwodna, laktoza jednowodna, kwas stearynowy, krośkarmeloza 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 Szczególne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

6.5 Rodzaj i wielkość opakowania

Blistry PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

12,5 mg: 30 tabletek (3 blistry po 10 tabletek).

25 mg: 30 lub 40 tabletek (3 lub 4 blistry po 10 tabletek).

50 mg: 20 lub 30 tabletek (2 lub 3 blistry po 10 tabletek).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa SA
58-500 Jelenia Góra, ul. Wincentego Pola 21

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

NUMER(-Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
15003 - Captopril Jelfa, 12,5mg, 15005 - Captopril Jelfa - 5mg
15004 - " " , 25mg,

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

01.12.2008.

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

01.12.2009.