

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kaptopril Krka, 25 mg tabletid
Kaptopril Krka, 50 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 25 mg või 50 mg kaptopriili.
INN. Captoprilum

Abiaine: sisaldab laktoosmonohüdraati.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Kaptopril Krka 25 mg tabletid on valged ja ümarad ning nende ühel küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.
Kaptopril Krka 50 mg tabletid on valged, ümarad ja kergelt kaksikkumerad ning nende ühel küljel on poolitusjoon.
Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon. Kongestiivne ja müokardiinfarkti järgne südamepuudulikkus. Diabeetiline nefropaatia.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annused kohandatakse alati vastavalt patsiendi seisundile ja vajadustele. Võimalusel tuleks vähemalt 2...3 päeva enne kaptopriilravi alustamist lõpetada diureetikumi manustamine (või vähendada selle annust) ning soolapiirangutega dieet. Pärast algannuse manustamist tuleks patsienti paari järgneva tunni jooksul jälgida ning mõõta sageli tema vererõhku. Patsientidele, kellel on pärast algannuse manustamist suur tõenäosus hüpotensiooni tekkeks, tuleks esimene annus manustada haiglas ning nad peaksid vähemalt 5 tundi viibima hoolika arstliku järeelvalve all. Selleks ajaks tuleks patsient panna selili lamama.

Kaptopriilravi ajal on vajalik regulaarne arstlik kontroll – seda eriti ravi alguses või annuse tiitrimisperioodi vältel. Arstliku läbivaatuse teostamise sageduse määrab arst.

Arteriaalne hüpertensioon

Soovitav algannus on 12,5 mg 2...3 korda ööpäevas. Ajavahemik annuste suurendamiste vahel ei tohi olla vähem kui 1 nädal. Üldiselt on piisavaks annuseks 25 mg 2...3 korda ööpäevas. Kui rahuldavat ravitulemust ei saavutata ka annusega 50 mg 2...3 korda ööpäevas, tuleb raviskeemi lisada diureetikum. Maksimaalne ööpäevane annus on 150 mg. Hüповoleemia või hüponatreemiaga patsientidele manustatakse ravi alguses kaptopriili väikeseid annuseid (6,25 mg või 12,5 mg) 2...3 korda ööpäevas.

Maliigse hüpertensiooniga patsientidel on soovitatavaks algannuseks 12,5 mg või 25 mg kaptopriili 2...3 korda ööpäevas. Seejärel suurendatakse annust 24-tunniste intervallidega (või sagedamini) kuni saavutatakse küllaldane vererõhu langus.

Akute vererõhu tõusu (hüpertensiivse kriisi) korral on soovitatavaks annuseks 25 mg kaptopriili. Patsiendid peaksid sellisel juhul tableti katki närima ning laskma sellel keele all täielikult lahustuda. Toimet võib täheldada 15...30 minuti jooksul; kui toimet ei ilmne, võib sama suure annuse tunni aja pärast uuesti manustada. Renovaskulaarse hüpertensiooni või selle kahtluse korral peaks ravi läbi viima kogenud spetsialist.

Südamepuudulikkus

Kaptopriil-ravi tuleb alustada meditsiinilise järelevalve all. Tavaline algannus 6,25...12,5 mg võib minimeerida mõõduvat hüpotensiivset efekti. Selle efekti esinemise võimalikkust saab vähendada, kui enne kaptopriilravi alustamist diureetikumi manustamine katkestada või diureetikumi annust vähendada, kui võimalik. Tavaline säilitusannus on 25 mg kaptopriili 2...3 korda ööpäevas, mida võib samm-sammult suurendada vähemalt 14 päevase intervalliga kuni rahuldava ravivastuse saavutamiseni. Maksimaalne ööpäevane annus on 150 mg.

Müokardiinfarkti järgne südamepuudulikkus

Ravi alustatakse tavaliselt 3...16. infarktjärgse päeva vahel. Algannuse 6,25 mg järel tiitritakse annust mitme nädala jooksul 150 mg-ni ööpäevas, mis on jagatakse mitmeks manustamiskorraks. Sümptomaatilise hüpertensiooni tekkimisel võib osutada vajalikuks annuse vähendamine.

Diabeetiline nefropaatia

Kaptopriil jagatud annustena 75...100 mg/ööpäevas oli diabeetilise nefropaatiaga patsientide poolt hästi talutav.

Neerukahjustusega patsiendid

Annuse määramisel tuleks lähtuda patsiendi neerufunktsioonist või kreatiini kliirensist ja vererõhust.

Kaptopriil jagatud annustena 75...100 mg/ööpäevas oli mõõduka neerukahjustusega patsientide poolt hästi talutav. (kreatiini kliirens 20–59 ml/min või kreatiini plasmas 1,8–5 mg/dl). Maksimaalne annus on tavaliselt 75 mg kaptopriili ööpäevas.

Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens alla 20 ml/min või kreatiini plasmas üle 5 mg/dl) võtab kauem aega stabiilse kaptopriilitaseme saavutamine ja nad saavutavad ööpäevase annusega kõrgema püsiva taseme, kui normaalse neerufunktsiooniga patsiendid.

Kaptopriilravi ajal on soovitatav jälgida patsiendi neerufunktsiooni ning kaaliumi sisaldust vereseerumis.

Hemodialüüs

Pärast 4-tunnist hemodialüüsi tuleks asendada ligikaudu 50% kaptopriili annusest.

Annustamine lastel

Kliiniline kogemus kasutamise kohta lastel on vähene. Kaptopriilravi lastel tuleb kohandada hoolika kliinilise järelevalve all.

Vastsündinutel on soovitatavaks algannuseks 0,01 mg/kg kehakaalu kohta 2...3 korda ööpäevas. Lastel on soovitatavaks annuseks 0,3 mg/kg kehakaalu kohta 3 korda ööpäevas. Lastel ei tohiks maksimaalne ööpäevane annus ületada 6 mg/kg kehakaalu kohta. Hüповoleemilistele ja hüponatreemilistele lastele, diureetikume saavatele lastele ning neerupuudulikkusega lastele manustatakse pool algannusest (0,15 mg/kg kehakaalu kohta). Vastsündinutele ning lastele tohib kaptopriili anda vaid siis, kui ravi teiste hüpertensioonivastaste ravimitega ei ole olnud piisavalt efektiivne.

Manustamisviis

Tablette tuleks võtta mõningase koguse vedelikuga ning tühja kõhuga (või vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast söömist). Tablette tuleks võtta regulaarselt, iga päev ühel ja samal kellaajal. Kui patsient unustab tableti võtta, tuleb seda teha nii ruttu kui võimalik. Siiski, kui järgmise annuse võtmise aeg on lähedal (ainult paari tunni pärast), tuleks ununenud annus vahele jätta ja jätkata ravimi võtmist tavalise annustamiskeemi kohaselt. Patsient ei tohiks kunagi korraga võtta kahekordset annust.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus kaptopriili, ravimi ükskõik millise abiaine või teiste AKE inhibiitorite suhtes. Vastunäidustusteks on ka anamneesis esinev AKE inhibiitorravist või teistest teguritest tingitud angioneurootiline turse, hemodünaamiliselt oluline bilateraalne neeruarterite stenoos või hemodünaamiliselt oluline üksiku neeru arteri stenoos, porfüüria, raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne ravi alustamist kaptopriiliga tuleb kontrollida neerufunktsiooni. Järgmistel juhtudel tohib kaptopriili manustada ainult samal ajal hoolikalt vererõhku ja/või spetsiifilisi laboratoorseid näitajaid jälgides, eriti ravi alguses:

- soolapuudusega ja/või kehavedelike defitsiidiga patsiendid
- neerufunktsiooni häirega patsiendid
- raske või renaalse päritoluga hüpertensiooniga patsiendid
- raske südamepuudulikkusega patsiendid
- eakad patsiendid (vanemad kui 65-aastased).

Hüpotensioon.

Pärast esimese annuse manustamist võib tekkida hüpotensioon koos kõigi oma kliiniliste tagajärgedega (alates süngoobist ja iiveldusest kuni ägeda neerupuudulikkuse, ajuinsuldi või müokardiinfarkti ja/või surmani). Eriti kehtib see patsientide puhul, kellel on suurte annustega teostatud diureetikumravi või hemodialüüsi tõttu tekkinud hüповoleemia või hüponatreemia. Hüpotensioon võib tekkida mitu tundi pärast esimese annuse manustamist. Patsientide hulka, kellel on suurenenud risk hüpotensiooni tekkeks pärast esimese annuse manustamist, kuuluvad:

südamepuudulikkusega patsiendid (neerukahjustusega või ilma); hüponatreemiaga patsiendid; patsiendid, kes on saanud ravi diureetikumide suurte annustega; patsiendid, kellel on diureetikumi annust enne kaptopriilravi alustamist suurendatud; patsiendid, kellel enne ravi algust on esinenud suur diurees; hemodialüüsi saavad patsiendid ning patsiendid, kellel on hüповoleemia, dehüdratsioon või hüponatreemia on tekkinud mõnel muul põhjusel (nt soolavaba dieet, kõhulahtisus, oksendamine, ülemäärane higistamine). Esimesest annusest tingitud hüpotensioon võib ohtlikuks osutada ka südame isheemiatõve või tserebrovaskulaarse haigusega patsientidele ning eakatele patsientidele.

Hüpotensiooni ning selle raskeid tagajärgi esineb harva ning nad oma olemuselt ajutised. Neid on võimalik vältida, lõpetades võimalusel diureetikumravi ja soolapiirangutega dieedi enne kaptopriilravi alustamist. Kui diureetikumravi ei ole võimalik lõpetada, soovitatakse ravi alustada kaptopriili väiksemate annustega (6,25 mg või 12,5 mg).

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient panna selili lamama (madal padi pea all); vajadusel tuleb patsiendi vereplasma mahtu korrigeerida 0,9% naatriumkloriidi lahuse infusiooniga. Ajutine hüpotensioon ei ole kaptopriilravi jätkamise vastunäidustuseks. Pärast vererõhu ja vereplasma mahu korrigeerimist on ravimi järgmised annused tavaliselt hästi talutavad.

Kui sümptomaatiline hüpotensioon kordub, tuleb annust vähendada või kaptopriilravi lõpetada.

Ettevaatlik tuleb olla ka patsientide puhul, kellel on hemodünaamiliselt oluline aordi stenoos või mõni vasaku vatsakese väljavoolutee stenoos, raske südame isheemiatõbi või raske ajuveresoonte haigus ning ka dissemineeritud ateroskleroosiga patsientide puhul, kuna esineb oht hüpotensiooni tekkeks ning südame, aju ja neerude perfusiooni vähenemiseks. Perifeersete arterite obstruktiivse haiguse või dissemineeritud ateroskleroosiga patsientidel võib esineda ka samaaegne renovaskulaarne haigus; seetõttu tuleb neid patsiente ravida ettevaatusega ning ravi tuleb alati alustada kaptopriili väikseima annusega.

Neerupuudulikkusega patsientidel ning bilateraalse neeruarterite stenoosi või üksiku neeru arteri stenoosiga patsientidel võib glomerulaarsete eferentsete arterioolide dilatatsiooni tõttu tekkida ajutine neerufunktsiooni halvenemine või isegi äge neerupuudulikkus. Seega tuleb enne kaptopriilravi ja ka ravi ajal alati neerufunktsiooni monitoorida.

Renovaskulaarse hüpertensiooni või selle kahtluse korral peaks ravi läbi viima ainult kogunud spetsialist.

Kaptopriili tuleks ettevaatusega manustada eakatele patsientidele, kuna sellel patsientide grupil on suurenenud oht kõrvaltoimete tekkeks.

Kaptopriilravi ajal võib tekkida näo ja kaela, keele, häälekõri, kõri ja jäsemete angioneurootiline turse. Angioneurootilise turse tekkimisel piisab tavaliselt ravimi kasutamise lõpetamisest ning patsiendi seisundi jälgimisest, kuni kõik sümptomid on taandunud. Üldiselt ei ole näo, huulte, kaela ja jäsemete angioneurootilist turset vaja ravida ning patsiendi vaevusi saab leevendada antihistamiinikumide manustamisega. Keele, häälekõri ja kõri angioneurootilise turse korral tuleb otsekohe manustada adrenaliini (0,3...0,5 ml adrenaliini 1:1000 lahust subkutaanselt) ning tagada vabad hingamisteed intubeerimise või (vajadusel) larüngotoomia abil.

Kaptopriilravi ajal võib tekkida hüperkaleemia, eriti kroonilise neerupuudulikkuse ja suhkurtõvega patsientidel ning ka patsientidel, kes kasutavad samaaegselt kaaliumi säästvaid diureetikume (nt spironolaktooni, amiloridi ja triamtereeni) või kaaliumi tablette. Seetõttu ei ole ülalmainitud ravimite ja kaptopriili samaaegne kasutamine soovitatav. Kui võimaliku hüpokaleemia tõttu on vajalik kaaliumilisandite manustamine, tuleb sageli kontrollida kaaliumitaset vereseerumis.

Kaptopriilravi ajal võib tekkida neutropeenia. Neutropeeniat esineb sagedamini patsientidel, kellel on samaaegne sidekoe haigus (süsteemne erütematoosne luupus, progresseeruv süsteemne skleroos) või neerupuudulikkus ning patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi immunosupressantidega. Seetõttu tuleks esimese kolme ravikuu jooksul regulaarselt kontrollida vere valgeliblede arvu. Patsientidel tuleks infektsioonile viitavate nähtude (nt palavikulised seisundid, valus kurk) ilmnemisel soovitada koheselt arsti poole pöörduda.

Suhkurtõvega patsientidele tuleks kaptopriili manustada ettevaatusega. Mõnedel patsientidel osutub tõenäoliselt vajalikuks insuliini või suukaudsete suhkurtõvevastaste ravimite annuste vähendamine.

Anafülaktoidsete reaktsioonide suurenenud tekkeohtu tõttu ei tohiks kaptopriili manustada patsientidele, kelle hemodialüüsil kasutatakse polüakrülonitriil-membraane või kelle aferees viiakse läbi dekstraansulfaadiga; samuti vahetult enne herilase- või mesilasemürgiga teostatavat desensitisatsiooni. Kaptopriilravi tuleks ajutiselt katkestada.

AKE inhibiitoritega teostatava ravi ajal on üksikutel juhtudel täheldatud ägedat maksakahjustust koos kolestaatilise ikterusega ja fulminantset maksanekroosi, mis mõningatel juhtudel lõppes surmaga. Kui kaptopriilravi ajal tekib patsiendil ikterus ning suureneb maksaensüümide aktiivsus, tuleb ravi otsekohe lõpetada. Patsienti tuleb vajadusel hoolikalt jälgida ning ravida.

Kaptopriili kasutatakse hüpertensiooni raviks ka lastel ja vastsündinutel. Kliiniline kogemus näitab, et vastsündinutele ja lastele soovitatavad kehakaalust lähtuvad annused on võrreldavad täiskasvanutel kasutatavate annustega. Kaptopriili kasutamise efektiivsus ja ohutus lastel ei ole veel kindlaks tehtud. Vastsündinutele ning lastele tohib kaptopriili seega anda vaid siis, kui ravi teiste hüpertensioonivastaste ravimitega ei ole olnud piisavalt efektiivne.

Rasedus

Raseduse ajal ei tohi alustada ravi AKE inhibiitoritega. Välja arvatud juhul, kui AKE inhibiitorravi jätkamist peetakse vältimatuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia mõne muu antihüpertensiivse ravimi kasutamisele, millel on tõestatud ohutusprofiil raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AKE inhibiitoritega otsekohe lõpetada ning alustada sobivat alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Abiained

Kaptopril Krka tabletid sisaldavad laktoosi. Kaptopril Krka tablette ei tohiks võtta patsiendid harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäiretega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne manustamine toidu või antatsiididega vähendab kaptopriili imendumise kiirust. Alkoholi tarvitamine kaptopriilravi ajal ei ole soovitatav, kuna alkohol tugevdab kaptopriili hüpotensiivset toimet.

Kaptopriili antihüpertensiivset toimet tugevdavad aldesleukiin, alprostadiil, anesteetikumid, beeta-blokaatorid, alfa₁-blokaatorid, tsentraalsed alfa₂-agonistid, diureetikumid, dopamiinergilised ravimid, kaltsiumi antagonistid, minoksidiil, müorelaksandid, nitraadid ja vasodilataatorid. Kaptopriili antihüpertensiivset toimet võivad samuti tugevdada antidepressandid, antipsühhootikumid, anksiolüütikumid ning uinutid.

Samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide (nt spironolaktooni, amiloridi või triamtereeni) või täiendava kaaliumi või kaaliumilisandite kasutamine ei ole soovitatav, kuna see võib põhjustada hüperkaleemiat. Kui ülalmainitud ravimite manustamine on vajalik hüpokaleemia tõttu, tuleb seda teha ettevaatusega ning kaaliumitaset vereseerumis tuleb sageli kontrollida.

Kaptopriili antihüpertensiivset toimet nõrgendavad analgeetikumid, epoetiin, östrogeenid ning kombineeritud suukaudsed rasestumisvastased ravimid, karbenoksoloon, kortikosteroidid ja naloksoon.

Kaptopriili ja mittesteroidsete antireumaatiliste ravimite või atsetüülsalitsüülhappe samaaegne manustamine võib (prostaglandiinide sünteesi inhibeerimise tulemusena) nõrgendada kaptopriili toimet ning suurendada neerufunktsiooni halvenemise riski.

Probenetsiid vähendab kaptopriili renaalset kliirensit ning suurendab kaptopriili kontsentratsioone vereseerumis.

Kaptopriili samaaegsel kasutamisel liitiumit sisaldavate ravimitega võivad tugevneda liitiumi kõrvaltoimeid.

Kui kaptopriilravi ajal kasutatakse immunosupressante või allopurinooli, on suurenenud oht luuüdi supressiooni tekkeks. Kirjanduses on viiteid ka allopurinooli ja kaptopriili samaaegse kasutamise tulemusel tekkinud ülitundlikkusreaktsioonide (Stevens-Johnsoni sündroom, liigesvalu, lihasvalu ja palavik) kohta.

Kaptopriil suurendab tundlikkust insuliini suhtes. Mõnedel patsientidel võib olla vaja insuliini või suukaudsete suhkurtõvevastaste ravimite annuseid vähendada.

Suure kirurgilise operatsiooni läbiteinud patsientidel ning patsientidel, kes said anesteesia ajal hüpotensiivse toimega ravimit, võib kaptopriil inhibeerida angiotensiin II teket. Kui arsti arvates on hüpotensioon tekkinud eelpool kirjeldatud mehhanismil, saab seda ravida ringleva vere mahu suurendamisega.

Kaptopriili ja südameglükosiidide samaaegne kasutamine ei põhjusta kliiniliselt olulisi kahjulikke koostoimeid.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

AKE inhibiitorite kasutamine raseduse esimesel trimestril ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). AKE inhibiitorite kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

AKE inhibiitorite kasutamise korral raseduse esimesel trimestril ei ole epidemioloogiline tõestusmaterjal teratogeensuse riski tekke osas lõplik; kuigi väikest riski suurenemist ei saa siiski välistada. Juhul kui ravi jätkamine AKE inhibiitoritega on tingimata vajalik, peaksid rasedumist planeerivad patsiendid üle minema alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile selliste ravimitega, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud.

Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt katkestada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi.

AKE inhibiitorite kasutamine raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal võib teadaolevalt inimesel põhjustada fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, oligohüdramnion, koljuluude luustumise peetumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkust, hüpotensiooni, hüperkaleemiat) (vt lõik 5.3). Kui AKE inhibiitoreid on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, soovatakse ultraheliga kontrollida neerufunktsiooni ja koljut. Imikuid, kelle emad on raseduse ajal kasutanud AKE inhibiitoreid, tuleb pidevalt jälgida hüpotensiooni võimaliku tekke suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Piiratud farmakokineetilised andmed näitavad ravimi väga madalat kontsentratsiooni rinnapiimas (vt lõik 5.2). Kuigi need kontsentratsioonid tunduvad olevat kliiniliselt ebaolulised, ei soovitata Enap'i kasutada rinnaga toitmise ajal enneaegsetel imikutel ja esimestel nädalatel pärast sünnitust, sest esineb hüpoteetiline risk kardiovaskulaarsete ja renaalsete toimete tekkeks ning puudub piisav kliiniline kogemus.

Suuremate imikute puhul võib kaptopriili kasutamist rinnaga toitmise ajal kaaluda juhul, kui ravi on emale vajalik ja last jälgitakse võimalike kõrvaltoimete suhtes.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kaptopriil omab märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Üksikutel patsientidel põhjustab kaptopriil vererõhu ülemäära langust ja pearinglust (eriti ravi alguses) ning ajutist ja kaudset autojuhtimiseks või masinate käsitlemiseks vajalike psühhomotoorsete võimete langust.

4.8 Kõrvaltoimed

Vere ja lümfisüsteemi häired:

- Väga harv: neutropeenia/agranulotsütoos, pantsütopeenia (eriti neerukahjustusega patsientidel), aneemia (aplastiline või hemolüütiline), trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, eosinofiilia.

Immuunsüsteemi häired:

- Väga harv: autoimmuunhaigused ja/või ANA tiitri tõus.

Psühhiaatrilised häired:

- Sage: unehäired.
- Väga harv: segasus, depressioon.

Närvisüsteemi häired:

- Sage: maitsetundlikkusehäired, pearinglus.
- Harv: unisus, peavalu ja paresteesiad.
- Väga harv: tserebrovaskulaarsed sündmused, sh ajuinsult ja minestus.

Silma kahjustused:

- Väga harv: nägemise hägustumine.

Südame häired:

- Aeg-ajalt: tahhükardia, tahhüarütmia, stenokardia, palpitatsioonid.

- Väga harv: südameseiskus, kardiogeenne šokk

Vaskulaarsed häired:

- Aeg-ajalt: hüpotensioon, Raynaud' sündroom, erüteem, kahvatus.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiiniumi häired:

- Sage: kuiv ja ärritav (mitteproduktiivne) köha ja düspnoe.
- Väga harv: bronhospasm, riniit, allergiline alveoliit/eosinofiilne pneumoniit.

Seedetrakti häired:

- Sage: iiveldus, oksendamine, gastriit, kõhuvalu, kõhulahtisus, kõhukinnisus, suukuivus.
- Harv: suuõõne ja keele aftoossed haavandid.
- Väga harv: glossiit, peptilised haavandid, pankreatiit.

Maksa ja sapiteede häired:

- Väga harv: maksakahjustus, kolestaas (sh ikterus), hepatiit (sh nekrootiline hepatiit), maksaensüümide aktiivsuse tõus ja bilirubiini kontsentratsioonide tõus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

- Sage: pruritus (lööbega või ilma), lööve ja alopeetsia.
- Aeg-ajalt: angioödem.
- Väga harv: urtikaaria, Stevens-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, valgustundlikkus, erütrodermia, pemfigoidsed nahareaktsioonid ja eksfoliatiivne dermatiit.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:

- Väga harv: lihas- ja liigesvalud.

Neerude ja kuseteede häired:

- Harv: neerukahjustus (sh neerupuudulikkus), polüuuria, oliguuria ja sage urineerimine.
- Väga harv: nefrootiline sündroom.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

- Väga harv: impotentsus, gūnekomastia.

Üldised häired:

- Aeg-ajalt: valu rinnus, väsimus, nõrkus.
- Väga harv: palavik.

Uuringud:

- Väga harv: proteiinuuria, hüperkaleemia, hüponatreemia, seerumi uurea, kreatiniini ja bilirubiini sisalduse tõus, hemoglobiini kontsentratsiooni langus, hematokriti langus, leukopeenia, trombotsütopeenia, ANA tiitri tõus, erütrotsüütide sedimentatsioonikiiruse tõus.

4.9 Üleannustamine

Peamiseks üleannustamise tagajärjeks on hüpotensioon. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient panna selili lamama (madal padi pea all); vajadusel tuleb tema vereplasma mahtu korrigeerida 0,9% naatriumkloriidi lahuse intravenoosse infusiooniga.

Mürgistus

Peamiseks sümptomiks on tavaliselt hüpotensioon. Suure koguse tablettide ühekordsel sissevõtmisel on soovitatav rakendada maoloputust (eeldades, et tablette ei võetud sisse tükk aega tagasi) ning manustada aktiveeritud sütt. Jälgida tuleb patsiendi vererõhku, hingamist, seerumi uurea, kreatiniini ja kaaliumi sisaldust ning diureesi. Hüpotensiooni tuleb vajadusel ravida 0,9% naatriumkloriidi infusioonilahuse või angiotensiin II infusioonilahuse manustamisega.

Raskematel juhtudel võib kaptopriili eemaldada vereringest hemodialüüsi abil. Kaptopriili kliirens hemodialüüsil jääb vahemikku 4,8...7,2 l/tunnis, sõltuvalt kasutatavast hemodialüsaatorist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, ATC-kood: C09AA01.

Kaptopriil inhibeerib angiotensiini konverteerivat ensüümi – ensüümi, mis muudab angiotensiin I-e angiotensiin II-ks. Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibeerimise tulemusel väheneb angiotensiin II kontsentratsioon, suureneb reniini aktiivsus vereplasmas ning väheneb aldosterooni sekretsioon. Maksimaalne toime reniin-angiotensiin süsteemile avaldub ühe tunni jooksul ning kestab 6...8 tundi; angiotensiini konverteeriva ensüümi aktiivsus seerumis taastub 12...14 tunni möödudes.

Arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel laiendab kaptopriil veresooni ja alandab üldist perifeerset vastupanu verevoolule. Vähenevad ka kopsu kiirrõhk ja keskmine kopsuarteri rõhk, samas kui kopsuveresoonte vastupanu ei muutu. Pärast ühe- või mitmekordse annuse peroraalset manustamist alaneb süsteemne perifeerne vastupanu 10...30% võrra. Pärast ühekordse annuse manustamist langevad nii süstoolne kui diastoolne vererõhk ligikaudu 10...20%. Südame löögisagedus ja löögimaht jäävad tavaliselt muutumatuks. Pärast kaptopriili ühekordse annuse manustamist ilmneb toime hemodünaamikale 20...30 minuti jooksul, toime maksimum saabub 1 tunni pärast. Toime kestab tavaliselt 4...6 tundi; suuremate annuste manustamisel isegi 8...12 tundi. Pärast paarinädalast kaptopriilravi langeb vererõhk täiendavalt veelgi. Kaptopriilravi lõpetamisel ei esine tavaliselt vererõhu äkilist ja kohest tõusu.

Südamepuudulikkusega patsientidel põhjustab lühiajaline kaptopriilravi (ülaltoodud toimete tõttu vaskulaarsüsteemile) südame väljutusmahu tõusu (25...30% võrra) ja südame indeksi tõusu (15...40% võrra), samas kui järgnevad näitajad langevad: süsteemne vaskulaarne vastupanu (20...45% võrra), kopsuveresoonte vastupanu (35...45% võrra), veresoonte üldine vastupanu (25...35% võrra), kopsuarteri rõhk (15...35% võrra), kopsu kiirrõhk (25...50% võrra), parempoolse arteri rõhk (25...45% võrra) ning keskmine arteriaalne vererõhk (7...25% võrra). Südame löögisagedus püsib tavaliselt muutumatuks või on kergelt (kliiniliselt ebaolulisel määral) langenud. Toime hemodünaamikale ilmneb 30 minutit pärast kaptopriili ühekordse annuse manustamist; toime maksimum saabub 60...90 minuti pärast. Toime kestab tavaliselt 3...8 tundi. Südame löögisagedus kiireneb pisut pärast ravi lõpetamist, kuid hemodünaamikas koheselt muutusi ei esine.

Patsientidel, kelle anamneesis esineb müokardiinfarkt, on kaptopriilil oluline osa südamepuudulikkuse ja müokardiinfarkti relapsi ärahoidmise seisukohalt. *Müokardiinfarkti järgselt* vähendab kaptopriil müokardi nekroosi, parandab ainevahetust ja vähendab südamelihase reperfusioonile järgnevaid arütmiaid. Ravim vähendab ventrikulaarset hüpertroofiat ja kollageeni ekspansiooni ning hoiab ära südamelihaskude kahjustust. Kliinilised tõendid näitavad, et infarktjärgse asümptomaatilise vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsientidel pikendab varakult (ajal, mis jääb 3...16. infarktjärgse päeva vahele) alustatud pikaajaline ravi elulemust ning vähendab suremust (24% võrra väheneb suremus kardiovaskulaarhaiguste, müokardiinfarkti ja kongestiivse südamepuudulikkuse tõttu ning 32% võrra väheneb suremus müokardiinfarkti relapsi tõttu), haigestumust (25% võrra väheneb müokardiinfarkti relapsi teke ning 37% võrra kongestiivse südamepuudulikkuse teke) ja südamepuudulikkuse tõttu haiglaravi vajavate patsientide arvu (22% võrra).

Tänu soodsale toimele neerudele kuuluvad angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid kasulikeimate hüpertensioonivastaste ravimite hulka. Kaptopriil vähendab neerude vaskulaarsüsteemi vastupanu ning suurendab neerude verevoolutust, glomerulaarfiltratsiooni ning naatriumi ja vee eritumist. Kaptopriil ei vii organismist kaaliumi välja, samas vähendab ta valkude eliminatsiooni ning mesangiaalset makromolekulide kumuleerumist ja hoiab sel teel ära mesangiumi kahjustuse ja glomeruloskleroosi tekke. Seega säilitab ja parandab kaptopriil neerufunktsiooni ning pidurdab krooniliste progresseeruvate neeruhaiguste (peamiselt diabeetilise nefropaatia) arengut ka patsientidel,

kellel veel hüpertensiooni ei esine. Kliinilised uuringud on näidanud, et *I tüüpi suhkurtõvega patsientidel* vähendab kaptopriil proteiinuuriat (esimese kolme kuu jooksul 30% võrra) ning pidurdab diabeetilise nefropaatia arengut (sümptomaatilise nefropaatia risk väheneb 67...76% võrra); samuti vähendab ta terminaalset neerupuudulikkuse juhtumite (hemodialüüsi või neerutrantsplantaatsiooni) või surma esinemissagedust (risk väheneb 51% võrra). See kaptopriili toime on tema hüpertensioonivastasest toimest sõltumatu.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kaptopriil imendub seedetraktist hästi, 70% ulatuses. Keskmise imendumise poolväärtusaeg on hüpertensiooniga patsientidel 0,45 tundi. Bioaadavus on ligikaudu 60%.

Keelealusi manustatud kaptopriil imendub peroraalselt manustatud ravimvormist kiiremini.

Samaaegne söömine vähendab kaptopriili imendumist ja bioaadavust.

Kaptopriil on vereseerumist määratav juba 15 minutit pärast manustamist, pool maksimaalsest plasmakontsentratsioonist saavutatakse 30 minuti pärast ning maksimaalne plasmakontsentratsioon 1 tunni pärast. Ühe tunni möödudes hakkab kaptopriili plasmakontsentratsioon eksponentsiaalselt langema ning 8 tundi pärast manustamist on see juba tähtsusetu.

Kaptopriil ja selle metaboliidid jaotuvad kiiresti kudedesse, kuid nad ei tungi läbi hematoentsefaalbarjääri. Ligikaudu 25...30% manustatud kaptopriilist seondub kovalentsete sidemete abil vereseerumi valkudega (peamiselt albumiiniga), kuid see seondumine on ajutine. Kaptopriili tasakaalu jaotusruumala on ligikaudu 0,7 l/kg.

Kaptopriil metaboliseerub maksas kiiresti ja ulatuslikult. Ravimi peamiseks metaboolseteks radadeks on oksüdatsioon ning disulfiidsete dimeeride ja teiste eri elementidest koosnevate disulfiidide moodustumine (koos tioolide – nt glutatiooni ja tsüsteiini – ja vereseerumi valkudega). Kaptopriili disulfiidsed metaboliidid ei ole aktiivsed, kuid on tõendeid selle kohta, et *in vivo* võivad nimetatud metaboliidid muutuda aktiivseks vormiks. Sellega võib olla põhjendatav kaptopriili kontsentratsiooni ja toime vahelise korrelatsiooni puudumine ning pikendatud hüpotensiivse toime (sellise seosele viitab kaptopriili farmakokineetika) – metaboliidid võivad olla kaptopriili uue formeerumise substraadiks.

Kaptopriil elimineerub organismist neerude kaudu kiiresti ning peamiselt muutumatul kujul.

Peamiseks eliminatsioonimehhanismiks on tubulaarsekretsioon ning vähemal määral ka glomerulaarfiltratsioon. Organismi keskmine totaalne kliirens on 0,8 l/kg/tunnis ja keskmine renaalne kliirens 0,4 l/kg/tunnis. Kaptopriili mittelineaarse ja komplitseeritud metabolismi tõttu ei ole tema eliminatsiooni poolväärtusaega täpselt mõõdetud, kuid eeldatavalt on see ligikaudu 1,9 tundi.

Kaptopriil tungib läbi platsentaarbarjääri ning eritub ka rinnapiima.

Kaptopriili saab vereringest eemaldada nii hemodialüüsi kui peritoneaaldialüüsi abil. Sõltuvalt kasutatavatest filtritest on kliirens hemodialüüsil 4,8...7,2 l/tunnis. Neljatunnise hemodialüüsi käigus elimineeritakse verest 30...40% kaptopriilist, samas on metaboliitide hemodialüütiline kliirens mõnevõrra väiksem.

Kaptopriili disulfiidsed metaboliidid erituvad neerude kaudu aeglasemalt kui kaptopriil ise. Kuna disulfiidsed metaboliidid on organismis substraadiks kaptopriili edaspidisele formeerumisele, võib kaptopriil *neerupuudulikkusega patsientidel* tõenäoliselt organismi kumuleeruda.

Neerupuudulikkusega patsientidel põhjustab kaptopriili metaboliitide kumulatsioon ravimi farmakodünaamilise toime tugevnemist ja toimekestuse pikenemist. Sellistel patsientidel tuleks kaptopriili annuseid seega vastavalt tegelikule neerupuudulikkuse raskusastmele kohandada.

Maksakahjustusega patsientidel funktsioneerib reniin-angiotensiin süsteem normaalselt. Kuna kaptopriili näol on tegemist ravimi mitte eelravimiga, on tema toime võrreldav ilma maksapuudulikkuseta hüpertensiivsetel patsientidel täheldatuga.

Südamepuudulikkusega patsientidel on kaptopriili eliminatsioon aeglustunud. Seetõttu tuleks südamepuudulikkusega patsientide ravis kasutada kaptopriili madalamat algannust ja annuseid tuleks kohandada lähtudes saavutatud terapeutilisest toimest.

Eakatel tervetel vabatahtlikel ja noortel tervetel vabatahtlikel kaptopriili farmakokineetikas erinevusi ei ole. Eakatele hüpertensiooniga patsientidele, kelle neerufunktsioon on normaalne, võib kaptopriili seega manustada tavalises ööpäevases annuses.

Imetamine

Pärast 100 mg suukaudse annuse manustamist kolm korda päevas kaheteistkümnele sünnitusjärgses perioodis naisele oli kaptopriili keskmine maksimaalne sisaldus rinnapiimas 4,7 µg/l 3,8 tundi pärast manustamist. Kasutades rinnapiimas mõõdetud maksimaalse sisalduse andmeid, saab ainult rinnapiimatoidul laps hinnanguliselt maksimaalselt vähem kui 0,002% ema ööpäevasesest annusest.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud spetsiaalseid ohtusid inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, maisitärklis ja steariinhape.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (alumiinium-foolium, PVC-foolium): 25 mg tabletid, 20 tabletti (2 blisterpakendit 10 tabletiga) karbis.

Blisterpakend (alumiinium-foolium, PVC-foolium): 50 mg tabletid, 20 tabletti (2 blisterpakendit 10 tabletiga) karbis.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6,
8501 Novo mesto,
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Kaptopril Krka 25 mg tabletid: 315900

Kaptopril Krka 50 mg tabletid: 316000

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

14.06.2000/29.06.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud: juunis 2010