

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 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

Teadaolevat toimet omav abiaine:

	25 mg tabletid	50 mg tabletid
laktoos	47,50 mg/tabletis	95,00 mg/tabletis

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.

Kroonilise südamepuudulikkuse ravi vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsientidel kombinatsioonis diureetikumidega ning vajaduse korral südameglükosiidide ja beetablokaatoritega:

Müokardiinfarkt:

- kliiniliselt stabiilsete patsientide lühiajaline ravi (4 nädalat) esimese 24 tunni jooksul pärast müokardiinfarkti;
- sümptomaatilise südamepuudulikkuse pikaajaline vältimine vasaku vatsakese asümptomaatilise düsfunktsiooniga kliiniliselt stabiilsetel patsientidel (väljutusfraktsioon  $\leq 40\%$ ).

Diabeetiline nefropaatia: makroproteinuuriaga diabeetilise nefropaatia ravi 1. tüüpi diabeediga patsientidel.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Annused kohandatakse alati vastavalt patsiendi seisundile (vt lõik 4.4) ja ravivastusele.

Soovitav maksimaalne ööpäevane annus on 150 mg.

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 järelvalve 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

Soovitatav 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.

Akuutse 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 kogunud spetsialist.

#### Südamepuudulikkus

Kaptopriil-ravi tuleb alustada meditsiinilise järelvalve 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.

#### Müokardiinfarkt

*Lühiajaline ravi:* hemodünaamiliselt stabiilsetel patsientidel tuleb ravi kaptopriiliga alustada haiglas niipea kui võimalik pärast haigusnähtude ja/või sümptomite ilmnemist. Manustada tuleb 6,25 mg kontrollannus, millele järgneb 12,5 mg annuse manustamine 2 tunni pärast ja 25 mg annuse manustamine 12 tundi hiljem. Hemodünaamiliste häirete puudumisel tuleb alates järgmisest päevast 4 nädala jooksul kaptopriili manustada ööpäevases annuses 100 mg jaotatuna kahele manustamiskorrale. 4-nädalase ravi lõppedes tuleb uuesti hinnata patsiendi seisundit, enne kui tehakse otsus müokardiinfarkti järgse ravi kohta.

*Pikaajaline ravi:* kui ravi kaptopriiliga ei ole alustatud esimese 24 tunni jooksul pärast ägedat müokardiinfarkti, on soovitatav alustada 3...16. infarktjärgsel päeval, kui on saavutatud raviks vajalikud tingimused (stabiilne hemodünaamika ja jääkisheemia ohjamine). Ravi tuleb alustada haiglas range järelvalve all (eriti vererõhu kontroll) kuni 75 mg annuse saavutamiseni. Algannus peab olema väike (vt lõik 4.4), eriti kui patsiendi vererõhu väärtused on ravi alustamise ajal normaalsed või madalad. Ravi tuleb alustada annusega 6,25 mg, millele järgneb 12,5 mg annuse manustamine kolm korda ööpäevas 2 päeva jooksul ja seejärel 25 mg annuse manustamine kolm korda ööpäevas, kui puuduvad hemaodünaamilised häired. Efektiivse kardioproteksiooni soovitatav annus pikaajaliseks raviks on 75...150 mg ööpäevas kaheks või kolmeks annuseks jaotatuna. Sümptomaatilise hüpotensiooni korral (mis kaasneb südamepuudulikkusega) võib vähendada diureetikumide ja/või teiste samaaegselt manustatavate vasodilataatorite annust, et saavutada kaptopriili tasakaalukontsentratsiooni seisundi annus. Vajaduse korral tuleb kaptopriili annust kohandada vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile. Kaptopriili võib kasutada kombinatsioonis teiste müokardiinfarkti ravimitega, nagu trombolüütikumid, beetablokaatorid ja atsetüülsalitsüülhape.

#### Diabeetiline nefropaatia

Soovitatav ööpäevane annus on 75...100 mg jagatuna annusteks. Kui on vajalik täiendav vererõhu langetamine, võib võtta lisaks mõnda teist hüpertensioonivastast ravimit.

### Neerukahjustus

Annuse määramisel tuleb lähtuda patsiendi neerufunktsioonist või kreatiniini kliirensist ja vererõhust. Kui vajalik on samaaegne diureetiline ravi, tuleb raske neerukahjustusega patsientidel eelistada lingudiureetikumi (nt furosemiid) tiasiiddiureetikumile.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele võib soovitada järgimisi ööpäevaseid annuseid, et vältida kaptopriili kuhjumist.

Kreatiniini kliirens (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Ööpäevane algannus (mg)	Maksimaalne ööpäevane annus (mg)
>40	25...50	150
21...40	25	100
10...20	12,5	75
<10	6,25	37,5

### Hemodialüüs

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

### Eakad

Sarnaselt teiste hüpertensioonivastaste ravimitega tuleb eakatel patsientidel, kellel võib neerude või teiste elundite funktsioon olla langenud, kaaluda ravi alustamist väiksema algannusega (6,25 mg kaks korda ööpäevas).

Annus tuleb tiitrida vastavalt vererõhu vastusele ja kasutada võimalikult väikest annust, millega saavutatakse piisav kontroll.

### Lapsed

Kaptopriili ohutus ja efektiivsus ei ole täielikult tõestatud. Kaptopriili kasutamist tuleb lastel ja noorukitel alustada hoolika meditsiinilise järelevalve tingimustes.

Kaptopriili algannus on ligikaudu 0,3 mg/kg kehakaalu kohta. Erilisi ettevaatusabinõusid vajavatel patsientidel (neerufunktsiooni häirega lapsed, enneaegsed imikud, vastsündinud ja imikud, sest nende neerufunktsioon ei ole samasugune nagu suurematel lastel ja täiskasvanutel) peab algannus olema ainult 0,15 mg kaptopriili kg kehakaalu kohta. Üldjuhul manustatakse kaptopriili lastele 3 korda ööpäevas, kuid annust ja manustamisintervalli tuleb kohandada individuaalselt vastavalt patsiendi ravivastusele.

### Manustamisviis

Tablette tuleb võtta mõningase koguse vedelikuga ning tühja kõhuga (või vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast söömist). Tablette tuleb 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), tuleb ununenud annus vahele jätta ja jätkata ravimi võtmist tavalise annustamis skeemi kohaselt. Patsient ei tohi kunagi korruga võtta kahekordset annust.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine või teiste AKE inhibiitorite suhtes.
- Anamneesis esinev AKE inhibiitorravist või teistest teguritest tingitud angioneurootiline turse.
- Pärilik/idiopaatiline 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).
- Kaptopril Krka samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).
- Samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga. Ravi Kaptopril Krka'ga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5).

#### 4.4 Erihoiatused 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*

Tüsistumata hüpertensiooniga haigetel esineb hüpotensiooni harva. Süptomaatiline hüpotensioon võib tõenäoliselt esineda hüpertensiivsetel patsientidel, kellel on diureetilise ravi, soolapiirangutega dieedi, kõhulahtisuse, oksendamise või dialüüsravi korral tekkinud hüpovoleemia ja/või hüponatreemia. Enne AKE-inhibiitori manustamist tuleks hüpovoleemiat ja/või hüponatreemiat korrigeerida ning kaaluda väiksemat algannust. Sarnane arvestus kehtib ka patsientidele, kellel on südame isheemiatõbi või tserebrovaskulaarsed häired ning kellel ülemäärane vererõhu langus võiks viia müokardiinfarkti või ajuinsuldini. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb haige panna lamama. Vajadusel manustatakse veeni füsioloogilist lahust.

Imikud ja eriti vastündinud võivad olla tundlikumad kaptopriili hemodünaamiliste toimete suhtes. Teatatud on ülemäärasest, pikaajalisest ja ettearvamatust vererõhu langusest ja sellega seotud komplikatsioonidest, sealhulgas oliguuriast ja krampidest.

##### *Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad*

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

##### *Renovaskulaarne hüpertensioon*

Kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel AKE inhibiitoritega on täheldatud hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse riski suurenemist. Neerufunktsiooni langusega võivad kaasneda vaid väikesed seerumi kreatiniinisalduse muutused. Nendel patsientidel tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all, kasutades väikesed annuseid, suurendades ravimiannust ettevaatlikult ja jälgides samaaegselt neerufunktsiooni.

##### *Ülitundlikkus/angioödeem*

AKE-inhibiitorite, sh kaptopriili kasutamisel on esinenud näo, jäsemete, huulte, keele, neelu ja/või kõri angioneurootilist turset. Turse võib tekkida kogu ravi vältel. Sellistel juhtudel tuleb kaptopriili manustamine otsekohe lõpetada ja tagada haige pidev järelevalve kuni sümptomite täieliku kadumiseni. Üldiselt ei ole näo, huulte, kaela ja jäsemete angioneurootilist turset vaja ravida ning patsiendi vaevusi saab leevendada antihistamiinikumide manustamisega. Väga harva on seoses kõri- või keeletursena avalduva angioödeemiga registreeritud surmajuhtusid. Kui tursest on haaratud keel, häälepaelad või kõri, mistõttu on risk hingamisteede obstruktsiooni tekkeks, tuleb otsekohe rakendada erakorralist ravi, mis võib seisneda epinefriini subkutaanses manustamises lahjenduses 1: 1000 (0,3...0,5 ml) ja/või hingamisteede vabana hoidmises. Mustanahalistel patsientidel, kes saavad ravi AKE-inhibiitoritega, on kirjeldatud suuremat angioödeemide esinemissagedust kui teistsuguse nahavärviga patsientidel.

Kui patsiendil on varem esinenud AKE-inhibiitorraviga mitteseotud angioödeemi, siis AKE-

inhibiitorite manustamisel võib oht angioödeemi tekkeks olla suurenenud (vt lõik 4.3). AKE-inhibiitoritega ravitud patsientidel on harva teatatud intestinaalsest angioödeemist. Neil patsientidel esines kõhuvalu (koos iivelduse või oksendamisega või ilma); mõnedel juhtudel ei olnud enne tekkinud näo angioödeemi ning C-1 esteraasi tasemed olid normaalsed. Angioödeem diagnoositi 5 protseduuri käigus, sh kõhuõõne KT uuringu või ultraheli või operatsiooni ajal ning sümptomid taandusid pärast AKE-inhibiitori ärajätmist. AKE-inhibiitoreid kasutavate patsientide puhul tuleb kõhuvalu diferentsiaaldiagnostikas arvestada ka võimaliku intestinaalse angioödeemiga (vt lõik 4.8).

AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu. Ravi sakubitriili/valsartaaniga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast kaptopriili annust. Ravi kaptopriiliga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine koos ratsekadotriili, mTOR-i *inhibiitorite* (nt *siroliimus, everoliimus, temsiroliimus*) ja vildagliptiiniga võib põhjustada angioödeemi (nt hingamisteede või keele turse koos hingamishäirega või ilma) suurenenud riski (vt lõik 4.5). Ravi alustamisel ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga patsiendil, kes juba võtab AKE inhibiitorit, tuleb olla ettevaatlik.

#### *Köha*

AKE-inhibiitorite kasutamisel on teatatud köhast. Iseloomulik on mitteproduktiivne püsiv köha, mis taandub pärast ravi lõppu.

#### *Maksapuudulikkus*

Harva on AKE-inhibiitorite kasutamist seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise ikterusega ja progresseerub fulminantse maksanekroosini ning (mõnikord) surmani. Selle sündroomi mehhanism on ebaselge. Patsientidel, kes saavad AKE-inhibiitoreid ja kellel tekib ikterus või maksaensüümide aktiivsuse oluline suurenemine, tuleb ravi AKE-inhibiitoriga lõpetada ning nad peavad jääma sobiva arstliku järelevalve alla.

#### *Hüperkaleemia*

AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest need inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime oluline. Hüperkaleemia tekke oht on neerupuudulikkusega, suhkurtõvega või kaaliumisooli ja kaaliumit säästvaid diureetikume kasutavatel patsientidel; või nendel patsientidel, kes kasutavad ravimeid, mida seostatakse seerumi kaaliumisisalduse tõusuga (nt hepariin, trimetoprim või ko-trimoksasool ehk trimetoprim/sulfametoksasool ja eriti aldosterooni antagonistid või angiotensiini retseptorite blokaatorid). AKE inhibiitoreid manustavatel patsientidel tuleb kaaliumi säästvaid diureetikume ja angiotensiini retseptori blokaatoreid kasutada ettevaatlikult ning jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja neerutalitlust (vt lõik 4.5).

#### *Aordi- või mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomiopaatia/kardiogeenne šokk*

Vasaku vatsakese väljavoolu takistusega patsientidele tuleb AKE-inhibiitoreid manustada ettevaatlikult ning vältida nende kasutamist kardiogeense šoki ja hemodünaamiliselt märkimisväärselt väljendunud takistuse korral.

#### *Neutropeenia/agranulotsütoos*

AKE-inhibiitoreid, sh kaptopriili manustavatel patsientidel on kirjeldatud neutropeenia/agranulotsütoosi, trombotsütopeenia ja aneemia teket. Normaalse neerufunktsiooni ja teiste komplitseerivate faktoriteta patsientidel esineb neutropeeniat harva. Kaptopriili tuleb äärmise ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esineb veresoonte kollageenhaigus, kes saavad immunosupressiivset ravi, kes kasutavad allopurinooli või prokaiinamiidi või kellel esineb samaaegselt mitu komplitseerivat tegurit, eriti neerufunktsiooni häirete esinemisel. Osadel sellistest patsientidest tekkisid tõsised infektsioonid, mis vähestel juhtudel ei allunud antibakteriaalsele ravile. Kui nendel patsientidel kasutatakse kaptopriili, on enne ravi soovitatav kontrollida leukotsüütide arvu iga kahe nädala tagant esimese kolme ravikuu jooksul ja perioodiliselt ka pärast ravi. Samuti tuleb

patsiente juhendada, et nad teavitaksid arsti kõikidest tekkinud infektsiooninähtudest (sh valus kurk, palavik) enne leukotsüütide arvu kontrollimise teostamist. Kaptopriili ja teiste samaaegselt manustavate ravimite (vt lõik 4.5) võtmine tuleb lõpetada, kui kahtlustatakse või on diagnoositud neutropeenia (neutrofiile vähem kui 1000 / mm<sup>3</sup>). Peale kaptopriilravi lõpetamist normaliseerub neutrofiilide tase enamikul patsientidel kiiresti.

#### *Proteinuuria*

Proteinuuria võib ilmned eeskätt eelneva neerufunktsiooni häirega patsientidel või AKE inhibiitorite suhteliselt suurte annuste kasutamise korral. Umbes 0,7 % kaptopriili saanud patsientidest täheldati uriinis üle 1 g valgusisaldust ööpäeva kohta. Enamikul patsientidest oli tõendeid varasema neeruhaiguse olemasolust või olid nad kaptopriili saanud suhteliselt suure annusena (üle 150 mg ööpäevas) või mõlemad. Nefrootiline sündroom ilmnes umbes ühel viiendikul proteinuuriaga patsientidest. Enamikul juhtudest taandus või kadus proteinuuria kuue kuu jooksul sõltumata sellest, kas kaptopriili võeti edasi või mitte. Neerufunktsiooni näitajad, nagu näiteks urea- (BUN) ja kreatiniinisaldus, olid proteinuuriaga patsientidel harva muutunud. Eelneva neeruhaigusega patsientidel tuleb enne ravi alustamist ja hiljem regulaarselt kontrollida uriini valgusisaldust (testribaga esmasest hommikusest uriinist).

#### *Anafülaktilised reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal*

Üksikteadete alusel on esinenud kauakestvaid eluohtlikke anafülaktilisi reaktsioone patsientidel, kes said AKE-inhibiitoreid desensibiliseeriva ravi ajal hymenoptera mürgiga. Nendel patsientidel saab neid reaktsioone vältida, kui katkestada ajutiselt AKE-inhibiitorravi, kuid need reaktsioonid taasilmnevad ravimpreparaadi tahtmatul korduvmanustamisel. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui desensibiliseerivat ravi saavad patsiendid tarvitavad AKE-inhibiitoreid.

#### *Anafülaktilised reaktsioonid hemodialüüsi/lipoproteiinide (LDL) afereesi ajal*

Patsientidel, kellele on tehtud hemodialüüsi suure läbilaskvusega (*high-flux*) dialüüsimembraanide abil, või kes saavad madala tihedusega lipoproteiinide afereesi dekstraansulfaadi absorptsiooniga, on täheldatud anafülaksialaadseid reaktsioone. Nende patsientide puhul tuleb kaaluda teistsuguse dialüüsimembraani või mõnda teise klassi kuuluva ravimi kasutamist

#### *Operatsioonid/anesteesia*

Suurte operatsioonide läbiviimisel või ravi ajal teadaolevalt vererõhku langetavate anesteetikumidega võib patsientidel tekkida hüpotensioon. Hüpotensiooni tekkides on seda võimalik korrigeerida vedelikumahu suurendamise abil.

#### *Diabeediga patsiendid*

Esimesel ravikuul AKE-inhibiitoritega tuleb diabeediga patsientidel, keda on ravitud suukaudsete diabeediravimite või insuliiniga, jälgida hoolikalt veresuhkrisisaldust.

#### *Hüpokaleemia*

AKE-inhibiitori kombineerimine tiasiid-diureetikumidega ei välista hüpokaleemia tekke ohtu. Kaaliumisisaldust tuleb regulaarselt kontrollida.

#### *Liitium*

Kaptopril Krka't ei soovitata kasutada kombinatsioonis liitiumiga seoses liitiumi toksiliste toimete tugevnemisega (vt lõik 4.5).

#### *Etnilised erinevused*

Nagu teistegi AKE-inhibiitorite puhul, võib Kaptopril Krka vererõhku langetav toime mustanahalistel olla väiksem kui mitte mustanahalistel, selle põhjuseks võib olla mustanahaliste hüpertoonikute populatsioonis sagedamini esinev madal reniinitase.

#### *Lapsed*

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).

Kaptopril Krka sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### *Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad*

Kuigi seerumi kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiresse, võib mõnel kaptopriiliga ravitud patsiendil tekkida hüperkaleemia. Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada seerumi kaaliumisisalduse olulist suurenemist. Ettevaatlik tuleb olla ka kaptopriili manustamisel koos teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimitega, nagu trimetoprim ja kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool), sest trimetoprim toimib teadaolevalt kaaliumi säästva diureetikumina, nagu amiloriid. Järelikult ei ole kaptopriili kombinatsioon eelmainitud ravimitega soovitatav. Kui nende kooskasutamine on näidustatud tõestatud hüpokaleemia tõttu, peab olema ettevaatlik ning kontrollima sageli seerumi kaaliumisisaldust (vt lõik 4.4).

#### *Diureetikumid (tiasiidid või lingudiureetikumid)*

Eelnev ravi diureetikumide suurte annustega võib kaptopriilravi alustamisel põhjustada vedeliku defitsiiti ja hüpotensiooni (vt lõik 4.4). Hüpotensiooni tekke võimalust saab vähendada, lõpetades diureetikumravi, suurendades soolatarbimist või alustades ravi kaptopriili väiksemate annustega. Hüdroklorotiasiidi või furosemiidi spetsiifilistes uuringutes kliiniliselt olulisi koostoimed siiski ei täheldatud.

#### *Teised antihüpertensiivsed ravimid*

Kaptopriili on ohutult manustatud koos teiste tavapäraselt kasutatavate antihüpertensiivsete ainetega (nt beetablokaatorid ja pikatoimelised kaltsiumikanali blokaatorid). Nende ainete samaaegne kasutamine võib suurendada kaptopriili hüpotensiivset toimet. Ravi nitroglütseriini ja teiste nitraatide või teiste vasodilataatoritega tuleb rakendada ettevaatusega.

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

#### *Alfa-adrenoblokaatorid*

Alfablokaatorite samaaegsel kasutamisel võib kaptopriili antihüpertensiivne toime tugevneda ja see võib suurendada ortostaatilise hüpotensiooni riski.

#### *Ägeda müokardiinfarkti ravi*

Kaptopriili võib müokardiinfarktiga patsientidel kasutada samaaegselt atsetüülsalitsüülhappega (kardioloogilises annuses), trombolüütikumidega, beetablokaatoritega ja/või nitraatidega.

#### *Tritsükliilised antidepressandid/antipsühhootikumid*

AKE-inhibiitoritega samaaegselt teatud tritsükliiliste antidepressantide ja antipsühhootikumide kasutamisel võib vererõhku langetav toime tugevneda (vt lõik 4.4). Võib tekkida posturaalne

hüpotensioon.

*Allopurinool, prokaiinamiid, tsütostaatikumid või immunosupressandid*

AKE-inhibiitorite samaaegne manustamine võib suurendada leukopeenia tekkeriski, eriti kui viimaseid kasutatakse kehtivast soovituslikust annusest suuremate annustena.

*Sümpatomimeetikumid*

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite hüpertensioonivastast toimet. Patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida.

*Diabeedivastased ravimid*

Farmakoloogilised uuringud on näidanud, et AKE inhibiitorid, sh kaptopriil, võivad tugevdada insuliini ja suukaudsete diabeedivastaste ravimite, näiteks sulfonüüluurea preparaatide veresuhkruisaldust langetavat toimet diabeedi korral. Selle väga harva esineva koostoime ilmnedes võib olla vajalik AKE inhibiitoriga samaaegse manustamise ajaks diabeedivastase ravimi annust vähendada.

*Liitium*

AKE-inhibiitorite ja liitiumi samaaegsel kasutamisel on kirjeldatud pöörduvat liitiumi sisalduse tõusu seerumis ja toksiliste toimete sagenemist. Tiasiid-diureetikumide samaaegne kasutamine võib liitiumi taset veelgi tõsta ja suurendada riski liitiumi toksiliste nähtude tekkeks. Kaptopriili manustamine koos liitiumiga ei ole soovitatav. Kui see kombinatsioon osutub aga vajalikuks, tuleb hoolikalt jälgida liitiumi taset seerumis.

*Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d)*

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d) ja AKE-inhibiitorid avaldavad kaaliumitaset tõstvat toimet ning võivad põhjustada neerufunktsiooni häire süvenemist. Toimed on tavaliselt pöörduva iseloomuga. Harvadel juhtudel võib tekkida äge neerupuudulikkus, seda eelkõige neerufunktsiooni häirega patsientidel, nagu eakad või dehüdreeritud patsiendid. MSPVA-de pidev kasutamine võib vähendada AKE-inhibiitorite vererõhku langetavat toimet.

*Ravimid, mis suurendavad angioödeemi riski*

AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud, kuna see suurendab angioödeemi riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

AKE inhibiitorite kasutamine koos ratsekadotriili, mTOR'i inhibiitorite (*nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus*) ja vildagliptiiniga võib suurendada angioödeemi riski (vt lõik 4.4).

*Ko-trimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool)*

Ko-trimoksasooli (trimetoprim/sulfametoksasool) samaaegselt võtvatel patsientidel on suurem oht hüperkaleemia tekkeks (vt lõik 4.4).

*Tsüklosporiin*

AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel koos tsüklosporiiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitatav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

*Hepariin*

AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel hepariiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitatav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

*Kliiniline keemia*

Kaptopriil võib põhjustada uriinis sisalduva atsetooni analüüsi valepositiivset tulemust.

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



## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Arvestades selle ravimi üksikute komponentide koostoime mõju rasedusele, ei ole Kaptopril Krka kasutamine raseduse esimesel trimestril soovitatav (vt lõik 4.4). Kaptopril Krka 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 rasestumist 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 Kaptopril Krka't 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 Kaptopril Krka kasutamist rinnaga toitmise ajal kaaluda juhul, kui ravi on emale vajalik ja last jälgitakse võimalike kõrvaltoimete suhtes.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sarnaselt teistele antihüpertensiivsetele ravimitele võib autojuhtimise ja masinate käsitlemise võime nõrgeneda, nt ravi alguses või annuse muutmise korral ja samuti kombinatsioonis alkoholiga, aga need toimed sõltuvad individuaalsest vastuvõtlikkusest.

## 4.8 Kõrvaltoimed

- Väga sage ( $\geq 1/10$ )
- Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )
- Aeg-ajalt ( $\geq 1/1,000$  kuni  $< 1/100$ )
- Harv ( $\geq 1/10,000$  kuni  $< 1/1,000$ )
- Väga harv ( $< 1/10,000$ )
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Vere ja lümfisüsteemi häired:

- Väga harv: neutropeenia/agranulotsütoos (vt lõik 4.4), pantsütopeenia, eriti neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4), aneemia (aplastiline või hemolüütiline), trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, eosinofiilia, autoimmuunhaigused ja/või ANA tiitri tõus.

Ainevahetus-ja toitumishäired:

- Harv: anoreksia.
- Väga harv: hüperkaleemia, hüponatreemia, hüpoglükeemia (vt lõik 4.4).

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 (vt lõik 4.4), Raynaud' sündroom, erüteem, kahvatus.

#### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiiniumi häired:

- Sage: kuiv ja ärritav (mitteproduktiivne) köha (vt lõik 4.4) ja düspnoe.
- Väga harv: bronhospasm, riniit, allergiline alveoliit/eosinofiilne pneumoniit.

#### Seedetrakti häired:

- Sage: iiveldus, oksendamine, ebamugavustunne kõhupiirkonnas, kõhuvalu, kõhulahtisus, kõhukinnisus, suukuivus, peptiline haavand, düspepsia.
- Harv: stomatiit/suuõõne ja keele aftoossed haavandid, soole angioödeem (vt lõik 4.4).
- Väga harv: glossiit, pankreatiit.

#### Maksa ja sapiteede häired:

- Väga harv: maksakahjustus, kolestaas (sh ikterus), hepatiit (sh nekrootiline hepatiit), maksaensüümide aktiivsuse tõus, bilirubiinisalduse tõus, aluselise fosfataasi aktiivsuse tõus.

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

- Sage: pruritus (lööbega või ilma), lööve ja alopeetsia.
- Aeg-ajalt: angioödeem (vt lõik 4.4).
- Väga harv: urtikaaria, Stevens-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, valgustundlikkus, erütrodermia, pemfigoidsed nahareaktsioonid ja eksfoliatiivne dermatiit.

#### Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:

- Väga harv: lihas- ja liigesvalud.

#### Neerude ja kuseteede häired:

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

#### Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

- Väga harv: impotentsus, günekomastia.

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

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

#### Uuringud:

- Väga harv: proteiinuuria, eosinofiilia, hüperkaleemia, hüponatreemia, seerumi urea, kreatiniini, bilirubiini ja aluselise fosfataasi sisalduse tõus, hemoglobiini kontsentratsiooni langus, hematokriti langus, leukopeenia, trombotsütopeenia, ANA tiitri tõus, erütrotsüütide

sedimentatsioonikiiruse tõus.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

#### Sümptomid

Üleannustamise tagajärjeks on raske hüpotensioon, šokk, stuupor, bradükardia, elektrolüütide häired ja neerupuudulikkus.

#### Ravi

Kui ravimi allaneelamine on toimunud hiljuti, siis tuleb rakendada imendumist takistavaid (nt maoloputus, absorbentide manustamine ja naatriumsulfaadi manustamine 30 minuti jooksul pärast sissevõtmist) ning eritumist kiirendavaid meetmeid. Hüpotensiooni tekkides tuleb patsient asetada šokiasendisse ja manustada kiiresti soolasisaldust ja vedelikumahtu taastavaid aineid. Kaaluda tuleb ravi angiotensiin-II infusioonilahusega. Bradükardiat või ulatuslikke vagaalseid reaktsioone tuleb ravida atropiini manustamise abil. Kaaluda võib südamestimulaatori paigaldust. Kaptopriili saab vereringest eemaldada hemodialüüsi abil.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, ATC-kood: C09AA01.

#### Toimemehhanism

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.

#### Farmakodünaamilised toimed

*Arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel* laiendab kaptopriil veresooni ja alandab üldist perifeerset vastupanu verevoolule. Vähenevad ka kopsu kiilrõhk 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 kiilrõhk (25...50% võrra), parempoolse arteri rõhk (25...45% võrra) ning keskmine arteriaalne vererõhk (7...25% võrra). Südame löögisagedus püsib tavaliselt muutumatuna 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 kohe ei muutu.

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 järgnevat 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 neerutransplantatsiooni) või surma esinemissagedust (risk väheneb 51% võrra). See kaptopriili toime on tema hüpertensioonivastasest toimest sõltumatu.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET ehk *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* ja VA NEPHRON-D ehk *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonekonna või ajuveresoonekonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonekonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonekonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonekonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

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

Keelealusena manustatud kaptopriil imendub peroraalselt manustatud ravimvormist kiiremini. Samaaegne söömine vähendab kaptopriili imendumist ja biosaadavust.

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.

#### Jaotumine

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.

#### Biotransformatsioon

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 (sellisele seosele viitab kaptopriili farmakokineetika) – metaboliidid võivad olla kaptopriili uue formeerumise substraadiks.

#### Eritumine

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.

#### Neerukahjustus

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.

#### Maksakahjustus

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

#### Patsientide erirühmad

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

#### Eakad

*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, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud spetsiaalseid ohtusid inimesele.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat  
Mikrokristalliline tselluloos  
Maisitärklis  
Steariinhape

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 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 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

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**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.06.2000

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.06.2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Mai 2020