

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Katópríl

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver tafla inniheldur captoprilum INN, 12,5 mg, 25 mg eða 50 mg.

Um hjálparefni sjá 6.1.

3. LYFJAFORM

Töflur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Háþrýstingur: Katópríl er notað við hækkuðum blóðþrýstingi.

Hjartabilun: Katópríl er notað til meðferðar á langvinnri hjartabilun með minnkuðum slagbilskrafti í slegli í samsettri meðferð með þvagræsilyfjum og ef við á með digitalis og betablokkum.

Hjartadrep:

- *Skammtímameðferð (4 vikur):* Katópríl er ætlað sjúklingum í klínísku jafnvægi, innan 24 klst. frá hjartadrepi, til að bæta lífslíkur.

- *Langtímameðferð:* Katópríl er ætlað sjúklingum í klínísku jafnvægi, sem hafa einkennalausán skertan samdrátt í vinstra slegli (útfallsbrot $\leq 40\%$) eftir hjartadrep og til að draga úr einkennum hjartabilunar og stytta sjúkrauðsvist vegna hjartabilunar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar eru einstaklingsbundnir (sjá 4.4) og fara eftir svörun blóðþrýstings. Ráðlagður hámarksskammtur er 150 mg á sólarhring.

Katópríl má taka fyrir mat, með mat eða eftir mat.

Háþrýstingur: ráðlagður upphafsskammtur er 25-50 mg á sólarhring í einum eða tveimur skömmtum. Skammtinn má auka smám saman eftir þörfum með a.m.k. tveggja vikna millibili í 100-150 mg/sólarhring í tveimur skömmtum til að æskilegur blóðþrýstingur náist. Katópríl má nota eitt og sér eða með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum, einkum tíazíðþvagræsilyfjum. Skömmtun einu sinni á sólarhring getur hentað þegar annað blóðþrýstingslækkandi lyf t.d. tíazíðþvagræsilyf er notað samhliða.

Hjá sjúklingum með mjög virkt renín-angíótensín-aldósterón kerfi (blóðþurrð, nýrnaæðaháþrýstingur, vanstarfsemi hjarta) er æskilegt að byrja með einn skammt 6,25 mg eða 12,5 mg. Æskilegt er að sjúklingurinn sé undir nánu eftirliti í upphafi meðferðar. Síðan eru þessir skammtar gefnir tvisvar sinnum á sólarhring. Skammtinn má auka smám saman í 50 mg á sólarhring í einum eða tveimur skömmtum og ef nauðsyn krefur í 100 mg á sólarhring í einum eða tveimur skömmtum.

Hjartabilun: Þegar katópríl er notað við hjartabilun á sjúklingurinn að vera undir nánu eftirliti í upphafi meðferðar. Venjulegur upphafsskammtur er 6,25-12,5 mg tvisvar eða þrisvar sinnum á sólarhring. Auka á skammt í viðhaldsskammt smám saman (75-150 mg á sólarhring) með hliðsjón af svörun sjúklings, klínísku ástandi og þoli í allt að 150 mg á sólarhring gefið í nokkrum skömmtum. Skammtinn á að auka smám saman með a.m.k. tveggja vikna millibili til að meta svörun sjúklings.

Hjartadrep:

- *Skammtíameðferð*: meðferð með kaptópríl á að byrja á sjúkrahúsi eins fljótt og kostur er eftir að vart verður við vísbendingar og/eða einkenni hjá sjúklingum með stöðugt blóðflæði. Gefa á 6,25 mg reynsluskammt og 12,5 mg tveimur klst. síðar og því næst 25 mg 12 klst. síðar. Daginn eftir eru gefin 100 mg/sólarhring, í tveimur skömmtum í fjórar vikur ef engar aukaverkanir á blóðflæði koma fram. Að fjórum vikum liðnum þarf að endurmeta ástand sjúklingsins áður en ákvörðun er tekin um eftirmeðferð.

- *Langtíameðferð*: ef meðferð með kaptópríl er ekki hafin innan 24 klst. eftir brátt hjartadrep, er ráðlagt að byrja meðferð á 3.-16. degi eftir hjartadrep, þegar sjúklingur hefur náð því ástandi sem nauðsynlegt er til að meðferð geti hafist (stöðugt blóðflæði og ráðin hefur verið bót á blóðþurrð). Meðferð á að hefja á sjúkrahúsi undir ströngu eftirliti (sérstaklega með tilliti til blóðþrýstings) þar til 75 mg skammtur hefur náðst. Upphafsskammtur verður að vera lítill (sjá 4.4), einkum ef blóðþrýstingur sjúklingsins er eðlilegur eða lágur í upphafi meðferðar. Meðferð á að byrja með 6,25 mg skammti, síðan 12,5 mg þrisvar sinnum á sólarhring í 2 daga og þá 25 mg þrisvar sinnum á sólarhring ef engar aukaverkanir koma fram varðandi blóðflæði. Ráðlagður skammtur til að viðhalda hjartastarfsemi á árangursríkan hátt við langtíameðferð er 75-150 mg á sólarhring gefið í tveimur eða þremur skömmtum. Komi einkenni lágþrýstings í ljós eins og þegar um hjartabilun er að ræða, má draga úr skammti þvagræsilyfja og/eða annarra æðavíkkandi lyfja sem notuð eru samtímis til að finna skammt kaptópríls við stöðuga þéttni. Skammt kaptópríls á að aðlaga eftir þörfum að svörun sjúklings. Kaptópríl má nota í samsettri meðferð með öðrum lyfjum sem notuð eru til meðferðar á hjartadrepum t.d. með blóðþynningarlyfjum, betablokkum og asetýlsalicýlsýru.

Skert nýrnastarfsemi: Þar sem kaptópríl skilst aðallega út um nýrun, á að minnka skammta eða draga úr skammtatíðni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þegar nauðsynlegt er að nota þvagræsilyf samhliða er æskilegt að nota þvagræsilyf sem verka á Henles lykkju (t.d. fúrósemíð) fremur en tíaziðþvagræsilyf hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eru eftirfarandi sólarhringsskammtar ráðlagðir til að koma í veg fyrir að kaptópríl safnist upp.

Kreatínklerans (ml/mín/1,73 m ²)	Upphafsskammtur á sólarhring (mg)	Hámarkaskammtur á sólarhring (mg)
> 40	25-50	150
21-40	25	100
10-20	12,5	75
< 10	6,25	37,5

Aldraðir: eins og við á um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf, þarf að hafa í huga minni upphafsskammta (6,25 mg tvisvar sinnum á sólarhring) hjá öldruðum, þar sem þessir sjúklingar geta verið með skerta nýrnastarfsemi og aðra skerðingu á líkamsstarfsemi (sjá hér að framan og kafla 4.4). Skammtinn á að auka smám saman með tilliti til blóðþrýstingssvörunar en hafa eins lítinn og kostur er til að ná fram fullnægjandi verkun.

Börn og unglingar: Lyfið er ekki ætlað börnum.

4.3 Frábendingar

1. Þekkt ofnæmi fyrir kaptópríl eða einhverju hjálparefnanna eða einhverjum öðrum ACE-hemli.
2. Saga um ofnæmisbjúg í tengslum við notkun ACE-hemla.
3. Ofnæmisbjúgur arfbundinn/sjálfvakinn.
4. Meðganga (sjá 4.6).
5. Brjóstgjöf (sjá 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lágþrýstingur: lágþrýstingur kemur sjaldan í ljós hjá sjúklingum með einfaldan háþrýsting. Meiri líkur eru á að einkenni lágþrýstings komi fram hjá sjúklingum með háþrýsting og einnig vökvaþurrð og/eða natríumþurrð vegna kröftugrar þvagræsimeðferðar, saltsnauds fæðis, niðurgangs, uppkasta eða vegna blóðskilunar. Vökva- og/eða natríumþurrð þarf að leiðrétta fyrir gjöf ACE-hemla og hugsanlega þarf að gefa minni upphafsskammt.

Aukin hætta er á lágþrýstingi hjá sjúklingum með hjartabilun og ráðlagt er að byrja meðferð með ACE-hemli með minni upphafsskammti. Gæta þarf varúðar þegar skammtar kaptópríls eða þvagræsilyfja eru auknir hjá sjúklingum með hjartabilun.

Við meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum er sú hætta alltaf fyrir hendi að blóðþrýstingslækkunin verði mjög mikil. Þetta eykur hættu á hjartadrepum eða heilablóðfalli hjá sjúklingum með súrefnisskort í hjartaæðum eða sjúkdóm í heilaæðum. Komi lágþrýstingur fram á sjúklingur að liggja á bakinu. Nauðsynlegt getur verið að leiðrétta vökvapurrd með því að gefa jafnþrýstna saltvatnslausn í bláæð.

Nýrnaæðaháþrýstingur: aukin hætta er á lágþrýstingi og nýrnabilun þegar sjúklingar með þrengsli í báðum nýrnaslagæðum eða annarri ef um eitt starfhæft nýra er að ræða, eru meðhöndlaðir með ACE-hemlum. Lítilsháttar breytingar á þéttni kreatínins í sermi geta haft áhrif á nýrnastarfsemi. Þessir sjúklingar verða að vera undir nánu eftirliti í upphafi meðferðar, þar sem byrjað er með litla skammta og þeir auknir varlega og fylgjast þarf vel með nýrnastarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi: Þegar nýrnastarfsemi er skert (kreatínín klerans ≤ 40 ml/mín), verður að aðlaga upphafsskammt kaptópríls að kreatínínklerans sjúklings (sjá 4.2) og síðan í samræmi við svörun sjúklingsins við meðferðinni. Reglulegt eftirlit með kalíum og kreatíníni er eðlilegur hluti meðferðar hjá þessum sjúklingum.

Ofnæmisbjúgur: ofnæmisbjúgur á útlimum, andliti, vörum, slímhúð, tungu, raddböndum eða barkakýli getur komið fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með ACE-hemlum, einkum fyrstu vikur meðferðarinnar. Ofnæmisbjúgur getur þó í sjaldgæfum tilvikum komið fram eftir langtímameðferð með ACE-hemlum. Þá á samstundis að hætta meðferðinni. Ofnæmisbjúgur, sem nær til tungu, raddbanda eða barkakýlis getur leitt til dauða. Grípa þarf til bráðaaðgerða. Sjúklingurinn á að vera undir eftirliti á sjúkrahúsi í a.m.k 12-24 klst. og ekki á að útskrifa hann fyrr en einkennin eru algjörlega gengin til baka.

Hósti: greint hefur verið frá hósta við notkun ACE-hemla. Hóstinn einkennist af því að vera án uppgangs, þrálátur og gengur til baka þegar meðferð er hætt.

Lifrabíbilun: ACE-hemlar hafa stöku sinnum verið tengdir heilkenni sem byrjar með gulu af völdum gallstíflu og leiðir til svæsins lifrardreps og (stundum) dauða. Framgangsmáti þessa er ekki þekktur. Sjúklingur sem fær ACE-hemla og gulu eða mikla hækkun á lifrarendímum á að hætta notkun ACE-hemla og fá viðeigandi eftirmeðferð.

Blóðkalíumhækkun: blóðkalíumhækkun hefur komið fram hjá sumum sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með ACE-hemlum, m.a. með kaptópríli. Hætta á blóðkalíumhækkun er aukin hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sykursýki eða þeim sem samtímis fá kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppbot eða salt sem inniheldur kalíum, eða sjúklingum sem fá önnur lyf sem auka þéttni kalíum í sermi (t.d. heparín). Ef samtímis notkun ofangreindra lyfja er álitin hentug er ráðlagt að fylgjast reglulega með þéttni kalíum í sermi.

Litium: samtímis notkun litíums og kaptópríls er ekki ráðlögð (sjá 4.5).

Ósæðar- og míturlokuprengsli/hjartavöðvakvilli með þrengingum og hjartastækkun

(obstructive hypertrophic cardiomyopathy): ACE-hemla á að nota með varúð hjá sjúklingum með lokuprengsli og með minnkað útstreymi í vinstra slegli og forðast á notkun þeirra þegar um hjartalost er að ræða og verulegar hindranir á blóðflæði.

Hlutleysiskyrningafæð (neutropenia)/kyrningahrap (agranolocytosis): greint hefur verið frá hlutleysiskyrningafæð/kyrningahrap, blóðflagnafæð og blóðleysi eftir notkun ACE-hemla, þar á meðal eftir notkun kaptópríls. Hlutleysiskyrningafæð kemur sjaldan fram hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og án annarra fylgikvilla. Gæta skal ýtrustu varúðar við notkun kaptópríls hjá sjúklingum með netju-æðamein (collagen-vascular disease), sjúklingum á ónæmisbælandi meðferð, sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með allópúrinóli eða prókaínamíð eða blöndu af þessu, einkum ef nýrnastarfsemi er einnig skert. Nokkrir þessara sjúklinga fengu alvarlegar sýkingar, sem í nokkrum tilvikum svöruðu ekki kröftugri sýklalyfjameðferð.

Fái þessir sjúklingar kaptópríl er ráðlagt að telja hvítu blóðkornin ásamt deilitalningu, fyrir meðferð, á tveggja vikna fresti fyrstu þrjá mánuði meðferðarinnar og reglulega eftir það. Meðan á meðferð stendur á að gefa sjúklingnum fyrirmæli um að tilkynna minnstu vísbendingu um sýkingu (t.d. særindi í hálsi, hita), þá á að gera deilitalningu hvítra blóðkorna. Hætta á notkun kaptópríls og lyfja sem notuð eru samtímis (sjá 4.5) ef hlutleysiskyrningafæð (hlutleysiskyrningar færri en $1.000/\text{mm}^3$) kemur í ljós eða ef grunur leikur á henni.

Yfirleitt færast fjöldi hlutleysiskyrninga fljótt í eðlilegt horf þegar kaptóprílmeðferð er hætt.

Hvítumiga: hvítumiga getur komið fram, einkum hjá sjúklingum með nýrnabilun eða þeim sem fá hlutfallslega stóra skammta af ACE-hemlum.

Hjá u.þ.b. 0,7% af sjúklingum sem fengu kaptópríl kom í ljós meira en 1 g af próteini í þvagi á sólarhring. Flestir sjúklinganna höfðu greinst með nýrnasjúkdóm eða höfðu fengið hlutfallslega stóra skammta af kaptópríl (meira en 150 mg/sólarhring), nema hvoru tveggja væri. Nýrungaheilkenni kom í ljós hjá u.þ.b. fimmtungi þeirra sjúklinga sem fengu hvítumigu. Yfirleitt dró úr hvítumigu eða gekk alveg til baka innan 6 mánaða, hvort sem kaptópríl var notað áfram eða ekki. Gildi til að meta nýrnastarfsemi t.d. fyrir nitur í þvagi og kreatínín voru yfirleitt óbreytt hjá sjúklingum með hvítumigu. Sjúklingar sem hafa verið með nýrnasjúkdóm eiga að mæla hvítu í þvagi (prófstrimill í morgunþvagi) fyrir meðferð og síðan reglulega.

Bráðaofnæmi vegna afnæmingar: í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá langvinnu lífshættulegu bráðaofnæmi hjá sjúklingum sem hafa gengist undir afnæmingu með eitri frá æðavængjum meðan á meðferð með öðrum ACE-hemli stendur. Þegar notkun ACE-hemils var hætt tímabundið hjá þessum sömu sjúklingum komu þessi einkenni ekki fram en komu aftur í ljós þegar byrjað að nota ACE-hemla aftur vegna óaðgæslu. Því þarf að gæta varúðar hjá sjúklingum sem fá ACE-hemla og þurfa að gangast undir afnæmingu.

Bráðaofnæmi meðan á háflæðihimnuskilun/fitupróteinsíun stendur: greint hefur verið frá bráðaofnæmi hjá sjúklingum sem hafa gengist undir blóðskilun með háflæðihimnu eða við brottnám lágþéttni fitupróteina með dextransúlfati. Hjá þessum sjúklingum þarf að hugleiða notkun annarrar himnu eða lyf úr öðrum lyfjaflokki.

Skurðaðgerð/svæfing: lágþrýstingur getur komið fram hjá sjúklingum sem gangast undir meiri háttar skurðaðgerð eða eru meðhöndlaðir með svæfingarlyfjum sem vitað er að lækka blóðþrýsting. Komi lágþrýstingur fram má leiðrétta hann með vökvagjöf.

Sjúklingar með sykursýki: fylgjast þarf náið með blóðsykri sjúklinga sem hafa fengið sykursýkilyf til inntöku eða insúlín, einkum fyrsta mánuð meðferðar með ACE-hemli.

Mjólkursukur: Katópríl inniheldur mjólkursukur, því eiga þeir sem eru með meðfætt mjólkursukuróþol, skert frásog glúkósu og galaktósu eða heilkenni laktasapurrdar (sjaldgæfur efnaskiptasjúkdómar) ekki að nota lyfið.

Munur á milli kynþátta: eins og við á um aðra ACE-hemla hefur kaptópríl minni blóðþrýstingslækkandi áhrif hjá fólki af svörtum uppruna miðað fólki sem ekki er af svörtum uppruna, hugsanlega vegna þess að herra hlutfall svartra sem eru með háþrýsting hefur lægri renín gildi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Kalíumsparandi þvagræsilyf eða kalíumuppbót: ACE-hemlar draga úr kalíumtapi sem verður vegna þvagræsilyfja. Kalíumsparandi þvagræsilyf (t.d. spírónólaktón, tríamteren eða amílóríð), kalíumuppbót eða salt sem inniheldur kalíum geta aukið þéttni kalíum í sermi verulega. Ef nota á eitthvað af framantöldu vegna kalíumskorts í blóði verður að gera það með varúð og fylgjast vel með þéttni kalíum í blóði (sjá 4.4).

Þvagræsilyf (tíazíð og þvagræsilyf sem verka á Henles lykkju): hafi sjúklingur verið meðhöndlaður með stórum skömmtum þvagræsilyfja áður, getur það leitt til vökvapurrdar og lækkaðs blóðþrýstings þegar kaptóprílmeðferð hefst (sjá 4.4). Unnt er að draga úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum með því að hætta notkun þvagræsilyfja, með rúmmálsaukningu eða saltinntöku eða með því að byrja meðferðina með lágum skammti af kaptópríl. Engar klínískt marktækar milliverkanir hafa þó komið í ljós í sértækum rannsóknum með hýdróklórtíazíð og fúrósemíð.

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf: kaptópríl hefur án áhættu verið gefið samtímis öðrum algengum blóðþrýstingslækkandi lyfjum (t.d. betablokkum og langverkandi kalsíumgangalokum). Samtímis notkun þessara lyfja getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif kaptópríls. Nítróglýserín og önnur nítröt eða önnur æðavíkkandi lyf á að nota með varúð.

Meðferð bráðs hjartadrepis: kaptópríl má nota samtímis asetýlsalicýlsýru (í skömmtum sem gefnir eru við hjartabilun), segavarnarlyfjum, betablokkum og/eða nítrötum hjá sjúklingum með hjartadrep.

Lítium: greint hefur verið frá afturkræfri aukningu á þéttni lítúms í sermi og eituráhrifum við samtímis notkun ACE-hemla og lítium. Samtímis notkun tíazíðþvagræsilyfja getur aukið hættu á lítúmeitrun og aukið enn frekar á þá hættu á lítúmeitrun sem fyrir er vegna ACE-hemla. Notkun kaptópríls samtímis lítium er ekki ráðlögð, en reynist nauðsynlegt að gefa þessi lyf samtímis, verður að fylgjast náið með þéttni lítúms í sermi (sjá 4.4).

Þríhringlaga geðdeyfðarlyf/geðlyf: ACE-hemlar geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif vissra þríhringlaga geðdeyfðarlyfja og geðlyfja (sjá 4.4). Réttstöðuprýstingsfall getur komið fram.

Allópúrinól, prókainamíð, krabbameinslyf eða ónæmisbælandi lyf: samtímis notkun ACE-hemla getur aukið hættu á hvítfrumnafæð, einkum ef skammtar ACE-hemla eru stærri en ráðlagðir skammtar.

Bólguþýðandi lyf sem ekki eru sterar (NSAID): greint hefur verið frá að NSAID og ACE-hemlar geti haft samleggjandi áhrif á þéttni kalíum í sermi og dregið úr nýrnastarfsemi. Yfirleitt ganga þessi áhrif til baka. Í sjaldgæfum tilvikum getur bráð nýrnabilun komið fram, einkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, t.d. hjá öldruðum eða þegar um vökvaþurrð er að ræða. Langtímanotkun NSAID getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum ACE-hemla.

Adrenvirk lyf: geta dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum ACE-hemla. Fylgjast þarf náið með sjúklingnum.

Sykursýkilyf: lyfjafræðirannsóknir hafa sýnt að ACE-hemlar, m.a. kaptópríl geta aukið blóðsykurlækkandi áhrif insúlíns og sykursýkilyfja til inntöku t.d. súlfónýlúrea. Komi þessi sjaldgæfa milliverkun fram getur verið nauðsynlegt að minnka skammt sykursýkilyfja þegar þau eru gefin með ACE-hemlum.

Rannsóknarniðurstöður

Kaptópríl getur gefið falskt jákvætt svar við rannsókn á asetóni í þvagi.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga: Notkun Katópríl er ekki ráðlögð fyrstu þrjá mánuði meðgöngu. Um leið og þungun er staðfest eða hún fyrirhuguð á að breyta um meðferð. Samanburðarrannsóknir með ACE-hemlum hafa ekki verið gerðar á mönnum, en hjá takmörkuðum fjölda sem hefur fengið hefur ACE-hemla fyrstu þrjá mánuði meðgöngu hefur ekki orðið vart við vanskapnað.

Katópríl á ekki að nota síðustu sex mánuði meðgöngu. Vitað er að útsetning kaptópríl í lengri tíma á síðustu sex mánuðum meðgöngu hefur eituráhrif á fóstur (minnkuð nýrnastarfsemi, legvatnsbrestur, seinkun á myndun höfuðbeina) og hjá nýburum (nýburanýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun) (sjá einnig 5.3).

Brjóstgjöf: Katópríl á ekki að nota meðan á brjóstgjöf stendur.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Eins og við á um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf, getur lyfið dregið úr hæfni til að aksturs og notkunar véla, þ.e. í upphafi meðferðar eða þegar skömmtum hefur verið breytt. Einnig við samtímis áfengisneyslu, en áhrifin eru háð næmi sjúklingsins.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá við notkun kaptópríls og/eða ACE-hemla eru m.a.:

Blóð og eitlar:

Mjög sjaldgæfar: hlutleysiskyrningafæð/kyrningahrap (sjá 4.4), blóðfrumnafæð, einkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá 4.4), blóðleysi (m.a. vanmyndunarblóðleysi og rauðalosblóðleysi), blóðflagnafæð, eitlastækkun, eósíníklafjöld, sjálfofnæmissjúkdóma og/eða jákvæðan mótefnistíter.

Efnaskipti og næring:

Mjög sjaldgæfar: lysterleysi.

Einstök tilvik: blóðkalíumhækkun, blóðsykurlækkun (sjá 4.4).

Geðræn vandamál:

Algengar: svefntruflanir.

Einstök tilvik: rugl, þunglyndi.

Taugakerfi:

Algengar: truflun á bragðskyni, svimi.

Mjög sjaldgæfar: svefnhöfgi, höfuðverkur og náladofi.

Einstök tilvik: heilablæðing, m.a. heilablóðfall og yfirlið.

Augu:

Einstök tilvik: þokusýn.

Hjarta:

Sjaldgæfar: hraðtaktur eða hjartsláttarglöp, hjartaöng, hjartsláttarónot.

Einstök tilvik: hjartastopp, hjartalost.

Æðar:

Sjaldgæfar: lágþrýstingur (sjá 4.4). Raynauds heilkenni, roði, fölvi.

Öndunarfæri, brjósthol, miðmæti:

Algengar: þurr, erandi hósti án uppgangs (sjá 4.4) og andnauf.

Einstök tilvik: berkjukrampi, nefslímubólga, ofnæmistengd bólga í lungnablöðrum/eósínófil lungnabólga.

Meltingarfæri:

Algengar: ógleði, uppköst, magaóþægindi, kviðverkir, niðurgangur, hægðatregða, munnþurrkur.

Mjög sjaldgæfar: munnslímusæri

Einstök tilvik: tungubólga, sársjúkdómur í maga, vélinda eða skeifugörn, brisbólga.

Lifur og gall:

Einstök tilvik: skert lifrarstarfsemi og gallteppa (m.a. gula), lifrabólga, þ.m.t. lifrardrep, hækkun á lifrarendímum og bilirubíni.

Húð og undirhúð:

Algengar: kláði með eða án útbrot, útbrot og hárlós.

Sjaldgæfar: ofnæmisbjúgur (sjá 4.4).

Einstök tilvik: ofsakláði, Stevens Johnson heilkenni, regnbogaroðasótt, ljósnæmi, erythroderma, blöðruútpot og skinnflagningsbólga.

Stoðkerfi, stoðvefur, bein:

Einstök tilvik: vöðvaþrautir, liðverkir.

Nýru og þvagfæri:

Sjaldgæfar: truflun á nýrnastarfsemi, þ.m.t. nýrnabilun, ofsamiga, þvagþurrð, tíð þvaglát.

Einstök tilvik: nýrungaheilkenni.

Æxlunarfæri og brjóst:

Mjög sjaldgæfar: getuleysi, brjóstastækkun hjá körlum.

Almennar:

Sjaldgæfar: brjóstverkur, þreyta, lasleiki.

Einstök tilvik: hiti

Rannsóknaniðurstöður:

Einstök tilvik: hvítumiga, fjölgun eósínfíkla, aukið kalíum í sermi, minnkað natríum í sermi, þvagnituraukning, aukning á kreatíníni og bilirubíni í sermi, minnkað magn blóðrauða, lækkun í blóðkornaskilum, hvítum blóðkornum, blóðflögum, jákvæður mótefnatíter, hækkað sökk.

4.9 Ofskömmun

Einkenni ofskömmunar eru alvarlegt blóðþrýstingsfall, lost, hálfðvali, hægur hjartsláttur, truflun á saltajafnvægi og nýrnabilun.

Aðgerðir til að koma í veg fyrir frásog (t.d. magatæming, gefa aðsogsefni og natríumsúlfat innan 30 mínútna frá inntöku) og flýta á brotthvarfi ef stutt er liðið frá inntöku.

Komi lágþrýstingur fram á að láta sjúklinginn liggja í sömu stöðu og ef um lost væri að ræða og gefa salt og vökva fljótt. Meðferð með angiotensín-II þarf að hugleiða. Atrópín á að gefa við hægum hjartslætti og víðtæku skreyjtaugarviðbragði. Hugsanlega þarf að nota gangráð.

Kaptópríl er unnt að fjarlægja úr blóðrás með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: ACE-hemlar, óblandaðir, ATC flokkur: C 09 A A 01

Kaptópríl er mjög sértækur ACE-I samkeppnishemill (angínótensín- I converting enzyme). Hagstæð áhrif ACE-hemla virðast fyrst og fremst vera vegna bælingar á renín-angíótensín- aldósterón kerfið í plasma. Renín er innrænt ensím, sem er framleitt í nýrunum og losnar út í blóðrásina þar sem það breytir angíótensínógeni í agnótensín-I, sem er fremur lítið virkt decapeptíð. Angíótensín-I breytist síðan í angíótensín-II fyrir tilstilli ACE sem er peptíðýlvtípeptíðasi. Angíótensín-II er öflugt æðapregjandi efni, hefur slagæðapregjandi áhrif og hækkar blóðþrýsting og örvar um leið nýrnahefturnar til að seyta aldósteróni. Hömlun ACE leiðir til minnkaðrar þéttni angíótensín-II í plasma, sem leiðir til minnkaðrar æðapregingar og minni seytingar aldósteróns. Þótt síðast talda minnkunin sé lítil getur lítilsháttar aukning orðið á þéttni kalíum í sermi, ásamt natríum- og vökvatapi. Hlé á neikvæðri svörun angíótensín-II á seytingu reníns verður til þess að aukning verður á virkni reníns í plasma.

Annað hlutverk ACE er niðurbrot hins öflugra æðavíkkandi kínínpeptíðs, bradykíníns í óvirk umbrotsefni. Hömlun ACE eykur því virkni kallikrein-kínín kerfisins í blóðrásinni og staðbundið en það veldur æðavíkkun í útæðum með því að virkja prostaglandín kerfið. Hugsanlegt er að þessi verkunarháttur eigi þátt í blóðþrýstingslækkun ACE-hemla og vissum aukaverkunum. Blóðþrýstingslækkunin nær yfirleitt hámarki 60-90 mínútum eftir inntöku staks skammts af kaptópríl. Verkunar lengd er háð skammti. Blóðþrýstingslækkunin getur tekið tíma, því geta liðið nokkrar vikur þar til hámarksáhrifum er náð. Blóðþrýstingslækkandi áhrif kaptópríls og tíazíðþvagræsilyfja eru samleggjandi.

Hjá sjúklingum með háþrýsting lækkar kaptópríl blóðþrýstinginn í liggjandi og í uppréttri stöðu, án þess að auka hjartsláttartíðni um leið eða auka uppsöfnun vatns og natríum.

Í rannsóknum á blóðflæði kemur greinileg lækkun á viðnámi í útlægum slagæðum í ljós við notkun kaptópríls. Yfirleitt voru hvorki klínískt marktækar breytingar á nýrnaflæði né á hraða gauklasíunar. Hjá flestum sjúklingum byrjuðu blóðþrýstingslækkandi áhrif kaptópríls u.þ.b. 15-30 mínútum eftir inntöku. Hámarksáhrifum var náð eftir 60-90 mínútur. Hámarksblóðþrýstingslækkun eftir skilgreindan skammt af kaptópríl var oftast merkjanleg eftir þrjár til fjórar vikur. Við ráðlagðan sólarhringsskammt haldast blóðþrýstingslækkandi áhrifin, jafnvel þegar um langtímameðferð er að ræða. Tímabundið hlé á notkun kaptópríls veldur ekki hraðri og mikilli blóðþrýstingshækkun (afturkast). Meðferð með kaptópríl við háþrýstingi veldur einnig minnkun vinstri slegils.

Rannsóknir á blóðflæði hjá sjúklingum með hjärtabilun sýndu að kaptópríl minnkar mótstöðu í útæðum og eykur flutningsgetu bláæða. Þetta veldur minnkuðu preload og afterload í hjarta (minnkaður fylliþrýstingur í slegli). Aukin afköst hjarta og aukið rúmtak við áreynslu hefur auk þess komið í ljós við notkun kaptópríls.

Í stórrí samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með vanstarfsemi í vinstri slegli (útfallsbrot $\leq 40\%$) eftir hjartadrep, kom í ljós að kaptópríl (gjöf hafin á milli 3. og 16. dags eftir hjartadrep) framlengdi lifun og dró úr dánartíðni af völdum hjarta- og æðasjúkdóma. Það síðara var greinilega merki um töl á einkennum hjartabilunar og dró úr nauðsyn sjúkrahúsvistar vegna hjartabilunar samanborið við lyfleysu.

Önnur stór samanburðarrannsókn með lyfleysu á sjúklingum með hjartadrep sýndi að kaptópríl (gefið innan 24 klst. eftir hjartadrep og í einn mánuð) hafði dregið marktækt úr dánartíðni að fimm vikum liðnum í samanburði við lyfleysu. Hagstæð áhrif kaptópríls á dánartíðni voru jafnvel enn augljós eftir eitt ár. Engar vísbendingar um neikvæð áhrif í tengslum við dauðsföll á fyrsta degi meðferðarinnar komu í ljós.

Verndandi áhrif kaptópríls á hjarta komu í ljós án tillits til aldurs, kyns, staðsetningu hjartadreps eða samtímis meðferðar lyfja, sem vitað er að hafa áhrif eftir hjartadrep (segavarnarlyf, betablokkar og asetýlsalicýlsýra).

5.2 Lyfjahvörf

Kaptópríl er virkt til inntöku og þarf ekki að umbreytast í líkamanum til þess að verða virkt. Meðaltalslágmarksfrásög er u.þ.b. 75%. Hámarks blóðþéttni næst eftir 60-90 mínútur. Fæða sem er til staðar í meltingarvegi dregur u.þ.b. 30-40% úr frásögu. U.þ.b. 25-30% af lyfinu í blóðrás er próteinbundið í plasma.

Sýnilegur helmingunartími brotthvarfs óbreytts kaptópríls er u.þ.b. 2 klst. Brotthvarf yfir 95% af frásöguðum skammti verður með þvagi innan 24 klst. 40-50% er á óbreyttu formi og það sem eftir er eru óvirk tvísúlfíðumbrotsefni (kaptópríltvísúlfíð og kaptóprílsýsteintvísúlfíð). Skert nýrnastarfsemi

getur leitt til uppsöfnunar lyfsins. Því á að minnka skammtinn og/eða draga úr skammtatíðni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá 4.2).
Dýrarannsóknir sýna fram á að kaptópríl fer ekki yfir blóð/heila þröskuld svo nokkru nemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Dýrarannsóknir með kaptópríl sem framkvæmdar voru meðan á líffæramyndun stóð hafa ekki sýnt fram á vanskapnað en kaptópríl hefur leitt til eitúráhrifa á fóstur hjá nokkrum dýrategundum, m.a. fósturdauða seint á meðgöngu, seinkun á vexti og dauða stuttu eftir fæðingu hjá rottum. Niðurstöður forklínískra rannsókna, sem byggðar eru á hefðbundnum rannsóknum um lyfjafræðilegt öryggi, eitúráhrif vegna endurtekinna skammta, eitúráhrif á erfðæfni og krabbameinsvaldandi áhrif gáfu ekki til kynna aðra sérstaka áhættu hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristölluð sellulósa
Laktósu mónóhýdrat
Maís sterkja
Stearic acid

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærra hitastig en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

12,5 mg töflur: 100 stk (þynnupakkning)
25 mg: 100 stk (þynnupakkning)
50 mg: 100 stk (þynnupakkning)

6.6 Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun <og förgun>

Engin sérstök fyrirmæli.

7. HANDHAFI MARKAÐSLEYFIS

Actavis hf
Reykjavíkurvegur 78
220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

12,5 mg töflur: 920064 (IS)

25 mg töflur: 870216 (IS)

50 mg töflur: 910047 (IS)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Fyrsta útgáfa markaðsleyfis: 12,5 mg: 1. apríl 1992
25 mg og 50 mg: 1. janúar 1993

Endurnýjun markaðsleyfis: 18. ágúst 2003

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

13. júlí 2004