

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Zorkaptil[®], 12,5 mg, tablete

Zorkaptil[®], 25 mg, tablete

Zorkaptil[®], 50 mg, tablete

INN: kaptopril

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Zorkaptil, 12,5 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži 12,5 mg kaptoprila

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat. Sadrži 12,5 mg laktoze.

Zorkaptil, 25 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži 25 mg kaptoprila

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat. Sadrži 25 mg laktoze.

Zorkaptil, 50 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži 50 mg kaptoprila

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat. Sadrži 50 mg laktoze.

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Zorkaptil, 12,5 mg, tablete:

Okrugle, ravne tablete, bele boje, slabog mirisa na sumpor.

Zorkaptil, 25 mg, tablete:

Četvrtaste, bikonveksne tablete zaobljenih ivica, bele boje sa unakrsnom podeonom linijom na jednoj strani. Mogu imati slab miris na sumpor.

Zorkaptil, 50 mg, tablete:

Ovalne, blago bikonveksne tablete zaobljenih ivica, bele boje sa podeonom linijom na jednoj strani i slabog miris na sumpor.

Tableta se može podeliti na dve jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Arterijska hipertenzija: Terapija blage do umerene hipertenzije. Kod teške hipertenzije koristi se ukoliko standardna terapija nije raspoloživa ili ukoliko nije efikasna.

Srčana insuficijencija: Kaptopril je indikovano u terapiji kongestivne srčane insuficijencije. Lek treba koristiti zajedno sa diureticima i, ukoliko je potrebno, sa digitalisom i beta-blokatorima. Kod pacijenata koji

primaju doze veće od 100 mg na dan sa ili bez diuretika, sa teškom bubrežnom insuficijencijom ili sa teškom kongestivnom srčanom insuficijencijom, primena kaptoprila treba da bude pod kontrolom specijaliste.

Infarkt miokarda:

- *Kratkotrajna terapija (4 nedelje):* kaptopril je indikovano kod klinički stabilnih pacijenata u prvih 24 sata nakon infarkta.
- *Dugotrajna prevencija simptomatske srčane insuficijencije:* kaptopril je indikovano kod klinički stabilnih pacijenata sa asimptomatskom disfunkcijom leve komore (ejekciona frakcija $\leq 40\%$) nakon infarkta miokarda u cilju poboljšanja preživljavanja, odlaganja simptomatske srčane insuficijencije i smanjenja incidence rekurentnog infarkta miokarda i intervencija koronarne revaskularizacije. Pre početka terapije srčanu funkciju treba ispitati putem radionuklidne ventrikulografije ili ehokardiografije.

Dijabetesna nefropatija tip I: kaptopril je indikovano u terapiji makroproteinurijske dijabetesne nefropatije (mikroalbuminurija veća od 30 mg/dan) kod pacijenata sa insulin zavisnim dijabetesom (videti odeljak 5.1). Kaptopril može da spreči progresiju bubrežne bolesti i smanji pojavu udruženih kliničkih događaja, kao što su dijaliza, transplantacija bubrega i smrtni ishod.

Kaptopril može da se uzima sam ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivima (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doziranje treba da bude individualno u skladu sa kliničkim karakteristikama pacijenta (videti odeljak 4.4) i odgovorom krvnog pritiska na terapiju. Maksimalna dnevna preporučena doza je 150 mg.

Odrasli:

Hipertenzija:

Terapija kaptoprilom sprovodi se najmanjom efikasnom dozom, koja se dalje prilagođava u skladu sa potrebama pacijenta. Preporučena početna doza je 25 - 50 mg dnevno, podeljena u dve doze. Doza se može postepeno povećavati, u intervalima od najmanje 2 nedelje, do 100 - 150 mg/dan podeljena u dve doze do postizanja optimalnog krvnog pritiska. Kaptopril se može primenjivati sam ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivnim lekovima (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Doziranje jednom dnevno može biti prikladno kada se istovremeno primenjuje drugi antihipertenziv, kao što je tiazidni diuretik.

Kod osoba sa veoma izraženom aktivnošću sistema renin-angiotenzin-aldosteron (hipovolemija, renovaskularna hipertenzija, srčana dekompenzacija), terapija se započinje primenom pojedinačne doze od 6,25 mg ili 12,5 mg. Terapija se započinje pod strogim medicinskim nadzorom. Nakon toga, ove doze mogu da se daju dva puta dnevno. Doze mogu postepeno da se povećaju do 50 mg dnevno u jednoj ili dve doze i, ako je neophodno, do 100 mg dnevno u jednoj ili dve doze.

Kongestivna srčana insuficijencija:

Terapija kongestivne srčane insuficijencije kaptoprilom započinje se pod strogim medicinskim nadzorom. Uobičajena početna doza je 6,25 - 12,5 mg, dva ili tri puta dnevno. Titiranje do doze održavanja (75 - 150 mg dnevno) sprovodi se pažljivo, u skladu sa terapijskim odgovorom, kliničkim statusom i podnošljivošću terapije. Maksimalna dnevna doza je 150 mg u podeljenim dozama. Doza se može postepeno povećavati, u intervalima od najmanje 2 nedelje, da bi se procenio odgovor pacijenta na terapiju.

Infarkt miokarda:

- *Kratkotrajna terapija:* Terapija kaptoprilom se započinje u bolnici što pre nakon pojave znakova i/ili simptoma kod hemodinamski stabilnih pacijenata. Primeniti test dozu od 6,25 mg, nakon 2 sata dati dozu od 12,5 mg, a 12 sati kasnije 25 mg. Od narednog dana, kaptopril se primenjuje u dozi od 100 mg dnevno, podeljeno u dve doze, tokom 4 nedelje (ukoliko nema neželjenih hemodinamskih

reakcija). Na kraju 4-nedeljnog perioda, stanje pacijenta treba ponovo proceniti pre nego što se donese odluka o daljoj terapiji u postinfarktnom stadijumu.

- *Hronična terapija:* ukoliko terapija kaptoprilom nije započeta u prva 24 sata nakon akutnog infarkta miokarda, preporučuje se da se terapija otpočne između trećeg i šesnaestog dana nakon infarkta miokarda, kada se postignu neophodni uslovi za terapiju (stabilna hemodinamika i tretiranje rezidualne ishemije). Terapiju treba započeti u bolnici pod strogom kontrolom (posebno krvnog pritiska) sve dok se ne postigne doza od 75 mg. Početna doza mora biti mala (videti odeljak 4.4) naročito kod pacijenata koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak na početku terapije. Ukoliko nema neželjenih hemodinamskih reakcija, terapiju treba započeti dozom od 6,25 mg, zatim 12,5 mg 3 puta dnevno tokom 2 dana, a zatim 25 mg 3 puta dnevno. Preporučena doza za efikasnu kardioprotekciju tokom dugotrajne primene je 75 - 150 mg dnevno, podeljeno u dve ili tri doze. U slučaju simptomatske hipotenzije, kao i kod srčane insuficijencije, doze diuretika i drugih vazodilatatora treba smanjiti u cilju postizanja doze održavanja kaptoprila. Ukoliko je neophodno, dozu kaptoprila treba korigovati u skladu sa kliničkim odgovorom pacijenta. Kaptopril se može primenjivati u kombinaciji sa drugim lekovima za lečenje infarkta miokarda, kao što su trombolitici, beta-blokatori i acetilsalicilna kiselina.

Dijabetesna nefropatija tip I:

Preporučena dnevna doza je 75 - 100 mg u podeljenim dozama. Ukoliko smanjenje krvnog pritiska nije zadovoljavajuće primenom kaptoprila kao monoterapije, kaptopril može da se koristi u kombinaciji sa drugim antihipertenzivima, kao što su diuretici, beta blokatori, lekovi sa centralnim delovanjem ili vazodilatatori.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega:

Imajući u vidu da se kaptopril izlučuje primarno putem bubrega, kod osoba sa oštećenjem funkcije bubrega treba smanjiti dozu ili produžiti dozni interval. Kod pacijenata sa teškim poremećajem bubrežne funkcije, ukoliko je potrebna konkomitantna primena diuretika, preporučuje se primena diuretika Henleove petlje (furosemid), a ne tiazidnih diuretika.

Kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom preporučuje se primena sledećih dnevnih doza kako bi se sprečila akumulacija kaptoprila u organizmu:

Klirens kreatinina (mL/min/1,73m ²)	Početna dnevna doza (mg)	Maksimalna dnevna doza (mg)
> 40	25 - 50	150
21 - 40	25	100
10 - 20	12,5	75
< 10	6,25	37,5

Starije osobe:

Kao i kod primene drugih antihipertenziva, kod starijih pacijenata koji mogu imati oslabljenu bubrežnu funkciju ili druge organske disfunkcije, treba razmotriti primenu manjih početnih doza kaptoprila (6,25 mg dva puta dnevno) (videti podnaslov „Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega“ i odeljak 4.4). Dozu treba titrirati u skladu sa odgovorom krvnog pritiska i davati najmanju dozu kojom se postiže adekvatna kontrola krvnog pritiska.

Pedijatrijska populacija:

Bezbednost i efikasnost kaptoprila kod dece nisu još ustanovljeni. Primenu kaptoprila kod dece i adolescenata treba započeti pod strogim medicinskim nadzorom. Početna doza kaptoprila je 0,3 mg/kg. Kod pacijenata koji zahtevaju posebne mere opreza (deca sa renalnom disfunkcijom, prevremeno rođena deca, novorođenčad i odojčad, jer njihova renalna funkcija nije ista kao kod starije dece i odraslih) početna doza kaptoprila je 0,15 mg/kg telesne mase. Generalno, kod dece kaptopril se primenjuje tri puta dnevno, ali se doza i interval doziranja prilagođavaju u skladu sa odgovorom pacijenta na terapiju.

Način primene

Za oralnu primenu.

Zorkaptil tablete se mogu uzimati pre, tokom ili nakon obroka.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na kaptopril, neku od pomoćnih supstanci u sastavu leka (navedenih u odeljku 6.1.) ili neki drugi lek iz grupe ACE inhibitora
- Upotreba kod pacijenata sa angioneurotskim edemom nakon primene ACE inhibitora u anamnezi
- Hereditarni/idiopatski angioneurotski edem.
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6)
- Dojenje (videti odeljak 4.6)
- Kontraindikovana je istovremena primena kaptoprila sa preparatima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa šećernom bolešću ili bubrežnim oštećenjem ($GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (videti odeljke 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Trudnoća: Terapiju ACE inhibitorima ne treba započinjati u toku trudnoće. Ukoliko se kontinuirana primena ACE inhibitora ne smatra neophodnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju sa potvrđenim bezbednosnim profilom u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnostikuje, terapiju ACE inhibitorima treba odmah obustaviti i, ukoliko je potrebno, započeti alternativnu antihipertenzivnu terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Hipotenzija: Hipotenzija se retko zapaža kod nekomplikovanih hipertenzivnih pacijenata. Simptomatska hipotenzija se češće javlja kod hipertenzivnih pacijenata sa hipovolemijom/hiponatremijom usled intenzivne diuretske terapije, dijete sa smanjenim unosom soli, dijareje, povraćanja ili hemodijalize. Pre terapije ACE inhibitorom, treba korigovati volumen i/ili elektrolite i razmotriti primenu manje inicijalne doze.

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom imaju veći rizik od hipotenzije, zbog čega se preporučuje manja početna doza ACE inhibitora. Najveći pad krvnog pritiska manifestuje se na početku lečenja, ovaj efekat se stabilizuje u okviru nedelju do dve dana i uglavnom se krvni pritisak vraća na vrednosti pre primene terapije u okviru dva meseca, bez smanjenja efikasnosti kaptoprila u terapiji srčane insuficijencije. Savetuje se oprez pri svakom povećanju doze kaptoprila ili diuretika kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Kao i kod primene drugih antihipertenziva, nagli pad krvnog pritiska kod pacijenata sa ishemijskim kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim bolestima može povećati rizik od infarkta miokarda ili moždanog udara. U slučaju hipotenzije, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj. Može biti potrebna nadoknada tečnosti intravenskom primenom fiziološkog rastvora.

Odojčad, a naročito novorođenčad, mogu biti podložnija neželjenim hemodinamskim efektima kaptoprila. Prijavljeni su izražen, produžen, čak i nepredvidiv pad krvnog pritiska, kao i povezane komplikacije, uključujući oliguriju i konvulzije.

Renovaskularna hipertenzija: Postoji povećani rizik od hipotenzije i bubrežne insuficijencije kada se pacijenti sa bilateralnom stenozom renalne arterije ili unilateralnom stenozom renalne arterije jednog funkcionalnog bubrega leče ACE inhibitorima. Gubitak renalne funkcije može biti praćen samo malim promenama u vrednostima serumskog kreatinina. Kod ovih pacijenata terapija se započinje pod strogim medicinskim nadzorom, primenom manjih doza, pažljivim podešavanjem doze i praćenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje funkcije bubrega: Neželjena dejstva kaptoprila su uglavnom povezana sa renalnom funkcijom imajući u vidu da se lek izlučuje primarno putem bubrega. U slučaju oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina $\leq 40 \text{ mL/min}$), početnu dozu kaptoprila treba prilagoditi u skladu sa klirensom kreatinina (videti odeljak 4.2), a zatim u skladu sa terapijskim odgovorom pacijenta.

Rutinsko praćenje pacijenata odnosi se na procenu bubrežne funkcije (praćenje kalijuma i kreatinina) pre početka terapije i u odgovarajućim intervalima nakon toga.

Hipersenzitivnost/angioedem: Kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, može doći do angioedema ekstremiteta, lica, usana, mukoznih membrana, jezika, glotisa ili larinksa. Angioedem se može javiti bilo kada u toku terapije. Međutim, u retkim slučajevima, može da se razvije težak angioedem nakon dugotrajne terapije ACE inhibitorima. U tom slučaju, treba odmah prekinuti terapiju i pratiti pacijenta bez otpuštanja iz bolnice, sve dok se simptomi potpuno ne povuku. U slučajevima kada otok zahvata lice i usne, simptomi se uglavnom povlače bez terapije, iako primena antihistaminika može biti korisna u povlačenju simptoma. Angioedem koji zahvata jezik, glotis ili larinks može da izazove opstrukciju disajnih puteva i samim tim može da bude fatalan. U tom slučaju treba hitno primeniti odgovarajuću terapiju, koja uključuje primenu supkutanog rastvora adrenalina 1:1000 (0,3 – 0,5 mL) i/ili mera za obezbeđenje prohodnosti disajnih puteva. Pacijenta treba hospitalizovati i pratiti najmanje 12 do 24 sata bez otpuštanja iz bolnice sve do kompletnog povlačenja simptoma.

Ustanovljeno je da pacijenti koji su na terapiji ACE inhibitorima a pripadnici su crne rase imaju veći rizik od angioedema u poređenju sa pacijentima koji pripadaju beloj rasi.

Pacijenti koji su ranije imali angioedem koji nije bio povezan sa primenom ACE inhibitora imaju veći rizik od pojave angioedema u toku terapije ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3).

Intestinalni angioedem se takođe retko javlja kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima. Ovi pacijenti imaju abdominalni bol (sa ili bez mučnine i povraćanja); u nekim slučajevima bez prethodne pojave facijalnog angioedema i uz normalne vrednosti C1-esteraze. Angioedem se dijagnostikuje uz pomoć dijagnostičkih metoda kao što je CT, ultrazvuk ili tokom hirurške intervencije. Simptomi su nestajali nakon obustavljanja tretmana ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem treba diferencijalno dijagnostički razmotriti kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima i imaju abdominalni bol (videti odeljak 4.8).

Istovremena primena inhibitora proliferirajućih signala (mTOR inhibitora; npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus): Pacijenti koji istovremeno uzimaju mTOR inhibitore (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) imaju veći rizik od pojave angioedema (npr. otok disajnih puteva ili jezika, sa ili bez respiratorne insuficijencije) (videti odeljak 4.5).

Kašalj: Zabeležena je pojava kašlja usled primene ACE inhibitora. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, perzistentan i prestaje nakon prekida terapije.

Insuficijencija jetre: Retko, primena ACE inhibitora je udružena sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom i progredira do fulminantne hepatične nekroze i (ponekad) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije razjašnjen. Kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima kod kojih dođe do razvoja žutice ili izrazitog povećanja enzima jetre, treba prekinuti terapiju i nastaviti odgovarajuće lečenje.

Hiperkalijemija: U toku terapije ACE inhibitorima može doći do pojave hiperkalijemije. Pacijenti koji imaju povećan rizik od hiperkalijemije su oni sa renalnom insuficijencijom, dijabetes melitusom i oni koji istovremeno uzimaju diuretike koji štede kalijum, suplemente koji sadrže kalijum, supstitucionu terapiju solima kalijuma ili koji uzimaju druge lekove koji dovode do povećanja kalijuma u serumu (npr. heparin, trimetoprim-sulfometoksazol). Ukoliko je istovremena primena gore navedenih lekova neophodna, preporučuje se stalno praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

Litijum: Ne preporučuje se istovremena primena litijuma i kaptoprila, zbog potencijalne toksičnosti litijuma (videti odeljak 4.5).

Stenoza aorte i mitralne valvule/opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: ACE inhibitore treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa valvularnom opstrukcijom leve komore i drugim opstrukcijama izvodnog trakta srca. Treba izbegavati primenu kaptoprila u slučaju kardiogenog šoka i značajne hemodinamske opstrukcije.

Neutropenija/agranulocitoza: Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija su zabeleženi kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, uključujući i kaptopril. Neutropenija se retko javlja kod pacijenata sa očuvanom bubrežnom funkcijom i bez drugih faktora rizika. Kaptopril treba veoma oprezno koristiti kod

pacijenata sa već postojećim oštećenjem bubrežne funkcije, sa kolagenom vaskularnom bolešću, na imunosupresivnoj terapiji, terapiji alopurinolom ili prokainamidom ili kombinacijom ovih faktora. Kod nekih od ovih pacijenata bile su zabeležene ozbiljne infekcije koje u pojedinim slučajevima nisu reagovala na intenzivnu antibiotsku terapiju.

Ukoliko se kaptopril koristi kod ovih pacijenata, savetuje se praćenje leukocita i diferencijalne krvne slike pre početka terapije, a zatim nadalje na svake dve nedelje u prvih 3 meseca terapije kaptoprilom, a zatim periodično.

Za vreme terapije, pacijente treba savetovati da prijave bilo koji znak infekcije (npr. suvoća grla, groznica), i odrediti broj leukocita. U slučaju potvrđene (neutrofili $< 1000/\text{mm}^3$) ili suspektne neutropenije terapiju kaptoprilom i konkomitantnim lekovima treba prekinuti (videti odeljak 4.5).

Kod većine pacijenata broj neutrofila se brzo vraća na normalne vrednosti, nakon prekida terapije kaptoprilom.

Proteinurija: Proteinurija se uglavnom može javiti kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem bubrežne funkcije ili usled primene relativno velikih doza ACE inhibitora.

Ukupna proteinurija, veća od 1 g dnevno bila je zabeležena kod 0,7% pacijenata na terapiji kaptoprilom. Većina pacijenata je imala dokaza o bubrežnoj bolesti i/ili su primali relativno velike doze kaptoprila (više od 150 mg dnevno) ili I jedno I drugo.. Nefrotski sindrom se javio kod otprilike jedne petine pacijenata sa proteinurijom. U većini slučajeva proteinurija se smanjila ili potpuno nestala nakon 6 meseci, nezavisno od toga da li je terapija kaptoprilom bila prekinuta ili nastavljena. Parametri bubrežne funkcije, kao što su urea i kreatinin bili su retko izmenjeni kod pacijenata sa proteinurijom.

Kod pacijenata sa već postojećim bubrežnim oboljenjem treba ispitati prisustvo proteina u urinu (prvi jutarnji urin) pre početka terapije, a zatim periodično.

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije: U retkim slučajevima zabeležene su životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima koji su bili podvrgnuti tretmanu desenzibilizacije toksinom opnokrila. Kod istih pacijenata, ove reakcije su bile izbegnute kada je terapija ACE inhibitorom bila privremeno prekinuta i ponovo su se javljale nakon nenamernog vraćanja terapije. Zbog toga se savetuje oprez kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima, a podvrgavaju se postupku desenzibilizacije.

Anafilaktoidne reakcije za vreme dijalize sa visoko propustnim membranama/lipoproteinska afereza: U skorijim kliničkim ispitivanjima zabeležena je visoka incidenca anafilaktoidnih reakcija kod pacijenata na hemodijalizi sa visoko propustnim membranama ili za vreme lipoproteinske afereze uz korišćenje adsorbensa dekstran-sulfata kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima. Prema tome, ovu kombinaciju treba izbegavati. Kod ovih pacijenata treba razmotriti primenu drugih tipova dijalize, membrana ili primenu druge grupe antihipertenziva.

Hirurške intervencije/anestezija: Kod pacijenata nakon većih hirurških zahvata ili tokom primene anestetičkih lekova za koje se zna da mogu smanjiti pritisak. Kaptopril blokira stvaranje angiotenzina II sekundarno na kompenzatorno oslobađanje renina. Zbog toga može nastati hipotenzija koja se koriguje nadoknadom tečnosti.

Dijabetes melitus: neophodno je pažljivo pratiti nivo glikemije kod pacijenata sa dijabetesom, koji su prethodno lečeni oralnim antidijabeticima ili insulinom, naročito u toku prvog meseca terapije ACE inhibitorima.

Bubrežna funkcija kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom: nakon dugotrajne terapije kaptoprilom, kod nekih pacijenata može se razviti stabilno povećanje koncentracije uree, nitrata I kreatinina u serumu $> 20\%$ iznad normalnih vrednosti. Kod vrlo malog broja pacijenata, uglavnom sa prethodno postojećom teškom renalnom bolešću, potrebno je prekinuti terapiju zbog progresivnog povećavanja koncentracije kreatinina.

Rizik od hipokalemije: Kombinovana primena ACE inhibitora i tiazidnih diuretika ne isključuje mogućnost nastanka hipokalemije. Treba redovno kontrolisati vrednosti kalijuma u serumu.

Etničke razlike: Kao i drugi ACE inhibitori, kaptopril ima slabije antihipertenzivno dejstvo kod pripadnika crne za razliku od drugih rasa, najverovatnije zbog veće prevalence niskih vrednosti renina kod hipertenzivnih pacijenata crne rase.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS): Dokazano je da kombinovana primena ACE inhibitora, antagonista receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjenja bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). Prema tome, ne preporučuje se dvostruka blokada RAAS kombinovanom primenom ACE inhibitora i antagonista receptora angiotenzina II ili aliskirena (videti odeljke 4.5 i 5.1). Ukoliko se dvostruka blokada smatra neophodnom, ova terapija može da se sprovodi samo pod nadzorom lekara specijaliste u svrhu pažljivog praćenja renalne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitori i antagonisti receptora angiotenzina II ne smeju da se istovremeno primenjuju kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Laktoza: Lek Zorkaptil sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Diuretici koji štede kalijum ili suplementi koji sadrže kalijum: ACE inhibitori ublažavaju hipokalemiju izazvanu diureticima. Značajno povećanje vrednosti kalijuma u serumu može nastati pri primeni diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), suplemenata kalijuma ili preparata koji se daju za supstituciju kalijuma u organizmu. Ukoliko je kombinovana primena indikovana zbog izražene hipokalemije, treba je sprovoditi oprezno i uz stalno praćenje nivoa kalijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

Diuretici (tiazidi ili diuretici Henleove petlje): Prethodna terapija velikim dozama diuretika pre započinjanja terapije kaptoprilom može da rezultuje hipovolemijom i rizikom od hipotenzije (videti odeljak 4.4). Hipotenzivni efekat može biti smanjen prekidom terapije diureticima, povećanjem unosa tečnosti ili soli ili započinjanjem terapije malim dozama kaptoprila. Međutim, klinički značajne interakcije lekova nisu pronađene u posebnim istraživanjima sa hidrohlorotiazidom ili furosemidom.

Ostali antihipertenzivi: Kaptopril se može bezbedno primenjivati sa drugim često propisanim antihipertenzivnim lekovima (npr. beta-blokatori i dugodelujući blokatori kalcijumovih kanala). Istovremena primena ovih lekova može pojačati hipotenzivno dejstvo kaptoprila. Potreban je oprez prilikom terapije nitroglicerinom i drugim nitratima ili drugim vazodilatatorima (kao što je minoksidil).

Antagonisti alfa-adrenergičkih receptora: Istovremena primena antagonista alfa adrenergičkih receptora može da potencira antihipertenzivno dejstvo kaptoprila i poveća rizik od ortostatske hipotenzije.

Terapija akutnog infarkta miokarda: Kaptopril se može istovremeno koristiti sa acetilsalicilnom kiselinom (u kardiološkim dozama), tromboliticima, beta-blokatorima i/ili nitratima kod pacijenata sa infarktom miokarda.

Litijum: Pri istovremenoj primeni litijuma sa ACE inhibitorima zabeleženo je reverzibilno povećanje koncentracije litijuma u krvi i njegova toksičnost. Istovremena primena tiazida i ACE inhibitora može dodatno da poveća već postojeći rizik od toksičnosti litijuma. Ne preporučuje se primena kaptoprila sa litijumom, ali ukoliko je ova kombinacija zaista neophodna savetuje se redovno praćenje nivoa litijuma u krvi (videti odeljak 4.4).

Triciklični antidepresivi/antipsihotici: ACE inhibitori mogu da povećaju hipotenzivni efekat određenih tricikličnih antidepresiva i antipsihotika (videti odeljak 4.4). Može doći do nastanka posturalne hipotenzije.

Alopurinol, prokainamid, citostatici ili imunosupresivi: Istovremena primena sa ACE inhibitorima može povećati rizik od leukopenije, naročito ako se ACE inhibitori koriste u dozama većim od trenutno preporučenih.

Probenecid: Renalini klirens kaptoprila je smanjen u prisustvu probenecida.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL): Opisano je da NSAIL (kao što je indometacin, ibuprofen) i ACE inhibitori imaju aditivan efekat na povećanje koncentracije kalijuma u serumu uz smanjenje renalne funkcije. Ovi efekti su uglavnom reverzibilne prirode. Retko može nastati akutna bubrežna insuficijencija, naročito kod pacijenata sa oslabljenom bubrežnom funkcijom, kao što su stariji ili dehidrirani pacijenti. Hronična primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova može smanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

Klonidin: Smatra se da antihipertenzivni efekat kaptoprila može biti odložen kada se pacijenti lečeni klonidinom prevode na terapiju kaptoprilom.

Simpatikomimetici: Simpatikomimetici mogu smanjiti antihipertenzivni efekat ACE inhibitora. Pacijente treba pažljivo pratiti.

Antidijabetici: Farmakološke studije su pokazale da ACE inhibitori, uključujući kaptopril, mogu pojačati hipoglikemijsko dejstvo insulina i oralnih antidijabetika poput sulfonilureje, kod pacijenata sa dijabetesom. Ukoliko dođe do ove veoma retke interakcije, može biti potrebno smanjenje doze antidijabetika za vreme istovremene terapije sa ACE inhibitorima.

Biohemijsko ispitivanje: Kaptopril može da prouzrokuje lažno pozitivni test na aceton u urinu.

Inhibitori proliferacijskih signala (mTOR inhibitori, npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus): Pacijenti koji u isto vreme uzimaju inhibitore proliferacijskih signala (mTOR inhibitore) imaju veći rizik od angioedema (videti odeljak 4.4).

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol): pacijenti koji u isto vreme uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) imaju veći rizik od hiperkalemije (videti odeljak 4.4).

U kliničkim studijama je pokazano da kod primene dvostruke blokade renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) u kombinaciji sa primenom ACE inhibitora, antagonista receptora angiotenzina ili aliskirena dolazi do češće pojave neželjenih dejstava kao što su hipotenzija, hiperkalemija i pogoršanje bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa primenom jednog leka koji deluje na RAAS (videti odeljke 4.3. i 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne preporučuje se primena ACE inhibitora u prvom trimestru trudnoće (videti odeljak 4.4). ACE inhibitori su kontraindikovani u drugom i trećem trimestru trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci koji ukazuju na teratogeni efekat ACE inhibitora u toku prvog trimestra trudnoće još uvek nisu potvrđeni; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. Ukoliko nastavak terapije ACE inhibitorima nije neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima potvrđen bezbedonosni profil za primenu u trudnoći. Kada se potvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti terapiju ACE inhibitorima i ukoliko je moguće započeti odgovarajuću alternativnu terapiju.

Primena ACE inhibitora za vreme drugog i trećeg trimestra trudnoće može dovesti do fetotoksičnosti kod ljudi (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, retardacija usled neadekvatne usporene osifikacije kostiju lobanje) i neonatalne toksičnosti (bubrežna insuficijencija, hipotenzija i hiperkalijemija) (videti odeljak 5.3). Ukoliko je postojala izloženost ACE inhibitorima od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrega i glave. Odojčad koja su tokom trudnoće bila izložena ACE inhibitorima treba pažljivo posmatrati zbog moguće pojave hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Dojenje

Ograničeni farmakokinetički podaci ukazuju na veoma niske koncentracije kaptoprila u majčinom mleku (videti odeljak 5.2). Iako se smatra da ove koncentracije nisu klinički značajne, ne preporučuje se primena kaptoprila za vreme dojenja prevremeno rođene dece i tokom prvih nekoliko nedelja nakon porođaja, zbog potencijalnog rizika od nastanka kardiovaskularnih i bubrežnih neželjenih dejstava, kao i zbog toga što nema dovoljno kliničkih iskustava.

Primena kaptoprila za vreme dojenja starije odojčadi smatra se opravdanom samo ukoliko je neophodno za majku a kod deteta treba pratiti eventualnu pojavu bilo kakvih neželjenih dejstava.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Tokom primene kaptoprila, kao i drugih antihipertenziva, može biti umanjena sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, naročito na početku terapije, nakon promene režima doziranja kao i tokom istovremene primene sa alkoholom, ali ovi efekti zavise od individualne osetljivosti.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva kaptoprila su rangirana prema učestalosti pojavljivanja, korišćenjem sledeće konvencije: česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) i veoma retka ($< 1/10000$).

Neželjena dejstva zabeležena pri primeni kaptoprila i/ili ACE inhibitora su sledeća:

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Veoma retko: neutropenija/agranulocitoza (videti odeljak 4.4), pancitopenija, naročito kod pacijenata sa poremećenom bubrežnom funkcijom (videti odeljak 4.4), anemija (uključujući aplastičnu i hemolitičku), trombocitopenija, limfadenopatija, eozinofilija, autoimunski poremećaj.

Poremećaji metabolizma i ishrane

Retko: smanjen apetit.

Veoma retko: hiperkalemija, hipoglikemija (videti odeljak 4.4).

Psihijatrijski poremećaji

Često: poremećaj sna.

Veoma retko: stanje konfuzija, depresija.

Poremećaji nervnog sistema

Često: oštećenje čula ukusa (disgeuzija), vrtoglavica

Retko: pospanost, glavobolja, parestezije (trnjenje).

Veoma retko: cerebrovaskularni događaj, cerebrovaskularna insuficijencija, sinkopa.

Poremećaji oka

Veoma retko: zamućen vid.

Kardiološki poremećaji

Povremeno: tahikardija, aritmija, angina pectoris, palpitacije.

Veoma retko: srčani zastoj, kardiogeni šok.

Vaskularni poremećaji

Povremeno: hipotenzija (videti odeljak 4.4), *Raynaud*-ov sindrom, naleti crvenila, bledilo.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: suv, iritirajući neproduktivni kašalj (videti odeljak 4.4) i dispneja.

Veoma retko: bronhospazam, rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija.

Gastrointestinalni poremećaji

Često: mučnina, povraćanje, gastrične smetnje, bol u abdomenu, dijareja, konstipacija, suva usta, peptički ulkus, dispepsija

Retko: stomatitis/aftozne ulceracije, angioedem tankog creva (intestinalni angioedem) (videti odeljak 4.4).

Veoma retko: glositis, peptički ulkus, pancreatitis (zapaljenje sluzokože pankreasa).

Hepatobilijarni poremećaji

Veoma retko: oštećena funkcija jetre i holestaza, žutica, hepatitis, hepatična nekroza, povećane vrednosti enzima jetre, povećane vrednosti bilirubina, transaminaza i alkalne fosfataze u krvi.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: svrab sa ili bez osipa, osip i alopecija.

Povremeno: angioedem (videti odeljak 4.4).

Veoma retko: urtikarija, *Steven Johnson*-ov sindrom, *erythema multiforme*, fotosenzitivne reakcije, pemfigoid i ekfolijativni dermatitis.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Veoma retko: mijalgija, artralgiya.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Retko: oštećenje funkcije bubrega uključujući renalna insuficijencija, poliurija (učestalo mokrenje), oligurija (smanjeno izlučivanje urina), polakiurija (učestala frekvencija izlučivanja urina).

Veoma retko: nefrotski sindrom.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Veoma retko: erektilna disfunkcija, ginekomastija.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Povremeno: bol u grudima, zamor, malaksalost

Veoma retko: groznica.

Ispitivanja

Veoma retko: proteinurija, eozinofilija, povećane koncentracije kalijuma u serumu, smanjenje koncentracije natrijuma u serumu, povećane koncentracije uree, kreatinina i bilirubina u serumu, smanjene koncentracije hemoglobina, hematokrita, smanjen broj leukocita i trombocita, pozitivan titar antinukleusnih (ANA) antitela, ubrzana sedimentacija eritrocita.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja su teška hipotenzija, šok, stupor, bradikardija, poremećaj elektrolita i bubrežna insuficijencija.

Potrebno je preduzeti mere za sprečavanje resorpcije leka (npr. gastrična lavaža, primena adsorbenasa i natrijum sulfata u prvih 30 minuta nakon ingestije) i ubranu eliminaciju treba sprovesti ukoliko ingestija bila nedavna. Ukoliko se razvije hipotenzija, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj i brzo sprovesti nadoknadu tečnosti i elektrolita. Treba razmotriti primenu angiotenzin II receptora. Bradikardiju ili izraženu vagusnu reakciju treba tretirati atropinom. Može se u pojedinim situacijama razmotriti i primena *pacemaker*-a. Kaptopril može da se eliminiše iz cirkulacije hemodijalizom. Kaptopril se ne može adekvatno eliminisati peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem, Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), monokomponentni.

ATC šifra: C09AA01

Kaptopril je visoko specifičan kompetitivni inhibitor angiotenzin I konvertujućeg enzima (ACE inhibitor).

Korisni terapijski efekat ACE inhibitora nastaje prvenstveno kao rezultat supresije renin-angiotenzin-aldosteron sistema. Renin je endogeni enzim koji se sintetiše u bubrezima i oslobađa u cirkulaciju gde konvertuje angiotenzinogen u angiotenzin I, relativno neaktivan dekaeptid. Angiotenzin I se zatim pod dejstvom angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) peptidildipeptidaze, konvertuje u angiotenzin II. Angiotenzin II je potentni vazokonstriktor, odgovoran za arterijsku vazokonstrikciju i povećanje krvnog pritiska kao i za stimulaciju sekrecije aldosterona iz nadbubrežnih žlezda. Inhibicija angiotenzin konvertujućeg enzima dovodi do smanjenja koncentracije angiotenzina II u plazmi čime se smanjuje vazopresorna aktivnost i dolazi do smanjene sekrecije aldosterona. Iako je ovo smanjenje malo, može dovesti do blagog porasta kalijuma u serumu sa istovremenim gubitkom natrijuma i tečnosti. Odsustvo negativne povratne sprege angiotenzina II na sekreciju renina ima za posledicu povećanje aktivnosti renina u plazmi.

Još jedna funkcija angiotenzin I konvertujućeg enzima (ACE) je razgradnja snažnog vazodepresornog kininskog peptida bradikinina do inaktivnih metabolita. Na taj način, inhibicija ovog enzima dovodi do povećane aktivnosti cirkulišućeg i lokalnog sistema kalikrein-kinin što aktivira prostaglandinski sistem i doprinosi perifernoj vazodilataciji. Moguće je da ovaj mehanizam doprinosi hipotenzivnom dejstvu ACE inhibitora i da je odgovoran za neka neželjena dejstva.

Maksimalno smanjenje krvnog pritiska postiže se za maksimalno 60 do 90 min nakon oralne primene pojedinačne doze kaptoprila. Trajanje dejstva je dozno zavisno. Smanjenje krvnog pritiska je progresivno, tako da za postizanje maksimalnog terapijskog efekta može biti potrebno nekoliko nedelja. Kaptopril i tiazidni diuretici imaju aditivno dejstvo na smanjenje krvnog pritiska.

Kod hipertenzivnih pacijenata, kaptopril dovodi do smanjenje krvnog pritiska u ležećem i stojećem položaju bez kompenzatornog povećanja srčane frekvence i retencije vode ili natrijuma.

U hemodinamskim ispitivanjima, kaptopril je izazvao značajno smanjenje perifernog arterijskog otpora, bez klinički značajnih promena u renalnom protoku ili brzini glomerularne filtracije. Kod većine pacijenata, antihipertenzivni efekat započinje nakon 15 do 30 minuta nakon oralne primene kaptoprila, a maksimalni efekat se postizao nakon 60 do 90 minuta. Do maksimalnog smanjenja krvnog pritiska primenom propisanih doza kaptoprila došlo je posle 3 do 4 nedelje terapije.

U propisanim dnevnim dozama, antihipertenzivno dejstvo perzistira čak i tokom dugotrajne primene. Privremeni prekid terapije kaptoprilom ne izaziva brzo ili prekomerno povećanje krvnog pritiska (*rebound* efekat). Terapija hipertenzije kaptoprilom dovodi do smanjenja hipertrofije leve komore.

Hemodinamska ispitivanja na pacijentima sa srčanom insuficijencijom su pokazala da kaptopril izaziva smanjenje perifernog sistemskog otpora i porast venskog kapaciteta. Na taj način, smanjeni su *pre-load* i *after-load* srca (smanjenje komorskog pritiska punjenja). Takođe, tokom terapije kaptoprilom primećeno je i povećanje minutnog volumena, radnog kapaciteta i kapaciteta vežbanja pri naporu. U velikoj placebo-kontrolisanoj studiji na pacijentima sa disfunkcijom leve komore (LVEF \leq 40%), nakon infarkta miokarda, bilo je pokazano da kaptopril (primenjen između trećeg i šesnaestog dana nakon infarkta) produžava vreme preživljavanja i smanjuje kardiovaskularni mortalitet. To se kasnije manifestuje odlaganjem razvoja simptomatske srčane insuficijencije i smanjenjem potrebe za hospitalizacijom usled srčane insuficijencije, u poređenju sa placebo. Takođe, u poređenju sa placebo, zabeležena je smanjena učestalost reinfarkta kao i smanjena potreba za procedurama kardijalne revaskularizacije i/ili potreba za dodatnom terapijom diureticima i/ili digitalisom ili povećanjem njihovih doza.

Retrospektivna analiza je pokazala da kaptopril smanjuje pojavu rekurentnih infarkata i potrebu za srčanom revaskularizacijom (ništa od navedenog nije bilo zadatai kriterijum u studiji).

Druga velika, placebo-kontrolisana studija na pacijentima sa infarktom miokarda je pokazala da kaptopril (primenjen u prva 24 sata nakon infarkta i nadalje tokom mesec dana) značajno smanjuje ukupni mortalitet nakon 5 nedelja u poređenju sa placebo. Pozitivni efekat kaptoprila na ukupni mortalitet je postojao i nakon jedne godine. Nije utvrđen negativan efekat primenjene terapije prvog dana u odnosu na rani mortalitet.

Dokazano je kardioprotektivno dejstvo kaptoprila bez obzira na uzrast i pol pacijenta, lokalizaciju infarkta i kombinovanu primenu sa drugim lekovima uz dokazanu efikasnost u postinfarktnom periodu (trombolitici, beta-blokatori, acetilsalicilna kiselina).

Dijabetesna nefropatija Tip I

U placebo-kontrolisanoj, multicentričnoj dvostruko slepoj kliničkoj studiji, kod pacijenata sa insulin zavisnim dijabetesom (tip I) i pridruženom proteinurijom, sa ili bez hipertenzije (istovremena primena drugih antihipertenziva za kontrolu krvnog pritiska je bila dozvoljena), kaptopril je značajno smanjio (za 51%) vreme udvostručavanja početne koncentracije kreatinina u poređenju sa placebo. Takođe, u odnosu na placebo, incidenca terminalne renalne insuficijencije (dijaliza, transplantacija) ili smrti su takođe bile značajno manje u grupi na kaptoprilu (51%). Kod pacijenata sa dijabetesom i mikroalbuminurijom dvogodišnja terapija kaptoprilom smanjila je ekskreciju albumina.

Efekti terapije kaptoprilom na očuvanje renalne funkcije su dodatna korist koja se može postići uz korist od smanjenja krvnog pritiska.

Dve velike randomizovane kontrolisane kliničke studije (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) su ispitivale primenu kombinacije ACE-inhibitora sa antagonistom receptora angiotenzina II. ONTARGET studija je uključivala pacijente sa prethodnom cerebrovaskularnom ili kardiovaskularnom bolešću ili dijabetes melitusom tip 2 koji su bili pridruženi sa potvrđenim oštećenjem organa.

VA NEPHRON-D je bila studija sprovedena na pacijentima obolelim od dijabetes melitusa tip 2 i dijabetesne nefropatije.

Ove studije su pokazale da ne postoji značajan koristan efekat za renalne i/ili kardiovaskularne ishode i za mortalitet, ali je bio zapažen veći rizik od hiperkalijemije, akutnog bubrežnog oštećenja i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. Imajući u vidu slične farmakodinamske karakteristike ovi rezultati su takođe relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

Zbog toga, ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora ne treba koristiti istovremeno u kombinovanoj terapiji kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila klinička studija dizajnirana da ispita korist od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili antagonistu receptora angiotenzina II kod pacijenta sa dijabetesom melitusom tip 2 i hroničnom bubrežnom bolešću, kardiovaskularnom bolešću ili obe. Studija je pre vremena prekinuta, jer je zapažen povećan rizik od neželjenih ishoda. Smrt usled kardiovaskularnog oboljenja I moždani udar bili su češći u grupi koja je dobijala aliskiren, nego u grupi koja je dobijala placebo. Takođe, neželjeni događaji I teški neželjeni

dogadjaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) su češće prijavljivani u grupi koja je dobijala aliskiren nego u placebo grupi.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Prosečna minimalna resorpcija iznosi 75%. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se nakon 60 do 90 minuta. Prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu smanjuje resorpciju kaptoprila za 30 do 40%. U proseku se 25 do 30% cirkulišućeg leka vezuje za proteine plazme.

Biotransformacija

Kaptopril je aktivan nakon oralne primene i ne zahteva biotransformaciju da bi ispoljio dejstvo.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije nepromenjenog kaptoprila iz plazme je oko 2 sata. Više od 95% resorbovanog leka se izlučuje urinom tokom 24 časa; 40 – 50% u nepromenjenom obliku, a ostatak u vidu inaktivnih disulfid metabolita (kaptopril disulfid i kaptopril cistein disulfid). Kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom može doći do akumulacije leka u organizmu, pa je kod njih potrebno smanjiti dozu i/ili produžiti dozni interval (videti odeljak 4.2).

U studijama na životinjama pokazano je da kaptopril ne prolazi u značajnoj meri hematoencefalnu barijeru.

Laktacija

Prema podacima dobijenim iz ispitivanja dvanaest žena koje su uzimale oralno kaptopril u dozi od 100 mg tri puta dnevno, u izveštaju se navodi da prosečna vrednost maksimalnih koncentracija leka u mleku iznosi 4,7 mikrograma/L i postiže se 3,8 sati nakon uzimanja doze. Na osnovu ovih podataka, maksimalna dnevna doza koju bi odojče moglo da primi iznosi manje je od 0,002% dnevne doze koju dobija majka.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanja na životinjama za vreme organogeneze nisu pokazala teratogeno dejstvo kaptoprila, ali je kaptopril pokazao fetotoksično dejstvo kod nekoliko životinjskih vrsta, uključujući fetalnu smrt tokom kasne trudnoće, zastoj u razvoju i postnatalni mortalitet kod pacova. Pretklinički podaci zasnovani na konvencionalnim studijama za ispitivanje bezbednosti leka, studijama toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenosti nisu pokazali druga štetna dejstva kaptoprila.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Zorkaptil, 12,5 mg, tablete:

- Laktoza, monohidrat
- Celuloza, mikrokristalna
- Skrob, kukuruzni
- Stearinska kiselina

Zorkaptil, 25 mg, tablete:

- Laktoza, monohidrat
- Celuloza, mikrokristalna
- Skrob, kukuruzni
- Stearinska kiselina

Zorkaptil, 50 mg, tablete:

- Laktoza, monohidrat
- Celuloza, mikrokristalna

- Skrob, kukuruzni
- Stearinska kiselina

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Zorkaptil, 12,5 mg, tablete:

Unutrašnje pakovanje je višedozni kontejner HDPE bele boje sa LDPE zatvaračem bele boje u kome se nalazi 40 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan višedozni kontejner sa 40 tableta i Uputstvo za lek.

Zorkaptil, 25 mg, tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVC/Aluminijumski blister u kome se nalazi 20 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva blistera sa po 20 tableta (ukupno 40 tableta) i Uputstvo za lek.

Zorkaptil, 50 mg, tablete:

Unutrašnje pakovanje je višedozni kontejner HDPE bele boje sa LDPE zatvaračem bele boje u kome se nalazi 40 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan višedozni kontejner sa 40 tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-02372-17-001 Zorkaptil, tablete, 40 x (12,5 mg)

515-01-02373-17-001 Zorkaptil, tablete, 40 x (25 mg)

515-01-02374-17-001 Zorkaptil, tablete, 40 x (50 mg)

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

25.09.2007.

Datum obnove dozvole: 09.08.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2018.