

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Captopril Viatris 25 mg tabletter
Captopril Viatris 50 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 25 mg eller 50 mg kaptopril.

Hjälpämnen med känd effekt:

25 mg: Varje tablett innehåller 25 mg laktos.

50 mg: Varje tablett innehåller 50 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämning, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni: Captopril Viatris är indicerat för behandling av hypertoni.

Hjärtsvikt: Captopril Viatris är indicerat för behandling av kronisk hjärtsvikt med reducerad vänsterkammarmfunktion, i kombination med diuretika och, när det är lämpligt, med digitalis och betablockerare (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Hjärntinfarkt:

korttidsbehandling (4 veckor): Captopril Viatris är indicerat till kliniskt stabila patienter inom de första 24 timmarna efter en infarkt.

långtidsbehandling för att förebygga symtomatisk hjärtsvikt: Captopril Viatris är indicerat till kliniskt stabila patienter med asymtomatisk vänster-kammardysfunktion (ejektionsfraktion $\leq 40\%$).

Nefropati vid typ I-diabetes: Captopril Viatris är indicerat för behandling av diabetesnefropati med makroproteinuri hos patienter med typ I diabetes (se 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Då Captopril Viatris endast finns i styrkorna 25 mg och 50 mg tabletter är inte alla doseringar möjliga. Vid behov av annan styrka eller läkemedelsform bör andra kaptoprilprodukter användas.

Dosen ska anpassas individuellt till den enskilde patienten (se avsnitt 4.4) och till blodtryckssvaret. Den rekommenderade maximala dagliga dosen är 150 mg.

Hypertoni: Den rekommenderade startdosen är 25-50 mg dagligen, fördelat på två doser. För att nå önskat blodtryck kan dosen, vid behov, ökas stegvis med minst 2 veckors intervall till 100-150 mg/dag, fördelat på två doser. Kaptopril kan användas i monoterapi eller tillsammans med andra antihypertensiva medel, framför allt diuretika (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1). Dosering en gång dagligen kan vara lämplig, då annat antihypertensivt läkemedel, såsom tiaziddiuretika, ges i tillägg.

Hos patienter med starkt aktiverat renin-angiotensin-aldosteronsystem (hypovolemi, renovaskulär hypertoni, hjärtdekompensation) är det att föredra att börja med en enstaka dos på 6,25 eller 12,5 mg. Insättandet av denna behandling ska företrädesvis ske under noggrann medicinsk kontroll. Dessa doser ska sedan ges två gånger per dag. Dosen kan gradvis ökas till 50 mg/dag fördelat på en eller två doser eller, vid behov, till 100 mg/dag fördelat på en eller två doser.

Hjärtsvikt: Behandling med kaptopril vid hjärtsvikt ska påbörjas under noggrann medicinsk kontroll. Den normala startdosen är 6,25 mg-12,5 mg två eller tre gånger dagligen. Titring till underhållsdosen (75-150 mg dagligen) baseras på patientens svar, kliniska status och tolerabilitet, upp till maximalt 150 mg per dag fördelat på flera doser. Dosen ska ökas stegvis, med minst 2 veckors intervall för att kunna värdera patientens svar.

Hjärtinfarkt:

Korttidsbehandling: Kaptopril-behandling ska påbörjas på sjukhus så snart som möjligt efter uppträdandet av tecken och/eller symtom hos patienter med stabil hemodynamik. En testdos på 6,25 mg bör ges, följt av 12,5 mg två timmar senare, och därefter 25 mg 12 timmar senare. Från följande dag och fyra veckor framåt ska kaptopril ges i en dos på 100 mg/dag, fördelat på två dagliga doser, såvida inga biverkningar av hemodynamisk karaktär uppträder. I slutet av fyra veckorsperioden ska patienten åter utvärderas innan ett beslut tas angående behandling efter den akuta fasen av hjärtinfarkten.

Kronisk behandling: Om kaptoprilbehandling inte påbörjats under de första 24 timmarna efter en akut hjärtinfarkt, rekommenderas att behandling insätts mellan 3:e och 16:e dagen efter infarkten, så snart de för behandlingen nödvändiga förhållandena uppnåtts (stabil hemodynamik och eventuell kvarstående ischemi behandlad). Behandlingen ska påbörjas på sjukhus, under noggrann kontroll (framför allt av blodtrycket) tills en dos på 75 mg nås. Begynnelsesdosen måste vara låg (se 4.4), framför allt om patienten initialt uppvisar normalt eller lågt blodtryck. Behandlingen ska påbörjas med en dos på 6,25 mg följt av 12,5 mg 3 gånger dagligen i två dagar och därefter 25 mg 3 gånger dagligen, såvida inga biverkningar av hemodynamisk karaktär uppträder. Den rekommenderade dosen för effektivt bevarande av hjärtfunktionen under långtidsbehandling är 75-150 mg dagligen fördelat på två eller tre doser. I fall av symtomatisk hypotoni, såsom vid hjärtsvikt, kan dosen diuretika och/eller annan samtidig behandling med vasodilaterare minskas för att uppnå steady-statedosen för kaptopril. Vid behov ska dosen kaptopril justeras enligt patientens kliniska svar. Kaptopril kan användas i kombination med annan behandling för hjärtinfarkt såsom trombolytiska medel, betablockerare och acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Nefropati vid typ I-diabetes: Hos patienter med nefropati och typ I-diabetes är den rekommenderade dagliga dosen kaptopril 75-100 mg, fördelat på flera doser. Om ytterligare

blodtryckssänkning är önskvärd kan tillägg göras med andra antihypertensiva läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Njurinsufficiens: Eftersom kaptopril primärt utsöndras via njurarna, ska dosen reduceras eller dosintervallet ökas hos patienter med försämrad njurfunktion. Då samtidig användning av diuretika krävs, är loopdiuretika (t.ex. furosemid) att föredra framför tiaziddiuretika hos patienter med svår njurinsufficiens.

Hos patienter med njurinsufficiens rekommenderas följande dagsdoser för att undvika ackumulering av kaptopril:

Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Daglig startdos (mg)	Maximal daglig dos (mg)
> 40	25-50	150
21-40	25	100
10-20	12,5	75
< 10	6,25	37,5

Äldre patienter: Liksom för andra antihypertensiva medel bör en lägre startdos (6,25 mg två gånger dagligen) övervägas då behandling inleds hos äldre patienter, eftersom dessa patienter kan ha en reducerad njurfunktion och försämrad funktion i andra organ (se ovan samt avsnitt 4.4).

Dosen ska gradvis ökas baserat på blodtryckssvaret, men ska hållas så låg som möjligt för tillräcklig kontroll.

Pediatrisk population: Effekt och säkerhet för kaptopril har inte fastställts. Användning av kaptopril hos barn och ungdomar ska påbörjas under noggrann medicinsk övervakning. Begynneldosen av kaptopril är cirka 0,3 mg/kg kroppsvikt. Hos patienter som kräver speciella försiktighetsåtgärder (barn med njurinsufficiens, prematura barn, nyfödda och småbarn eftersom deras njurfunktion inte är densamma som hos äldre barn och vuxna) ska begynneldosen endast vara 0,15 mg kaptopril/kg kroppsvikt. Kaptopril ska normalt ges till barn 3 gånger dagligen, men dosen och dosintervallet bör justeras individuellt beroende på hur patienten svarar på behandlingen.

Administreringssätt:

Captopril Viatris kan intas före, under eller efter måltid.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot annan ACE-hämmare.
- Samtidig behandling med sakubitril/valsartan. Behandling med Captopril Viatris får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- Tidigare angioödem förknippat med tidigare behandling med ACE-hämmare.
- Ärftligt/idiopatiskt angioneurotiskt ödem.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).

- Samtidig användning av Captopril Viatris och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Hypotoni: Hypotoni ses sällan hos patienter med okomplicerad hypertoni. Symtomatisk hypotoni inträffar med större sannolikhet hos hypertoni-patienter som är dehydrerade och/eller lider av natriumbrist till följd av kraftig diuretikabehandling, saltrestriktiv kost, diarré, kräkningar eller hemodialys. Dehydrering och/eller natriumbrist ska korrigeras före behandling med ACE-hämmare, och en lägre begynnelsesdos ska övervägas.

Patienter med hjärtsvikt löper större risk att drabbas av hypotoni, och en lägre begynnelsesdos rekommenderas vid insättande av behandling med ACE-hämmare. Försiktighet ska iakttagas när dosen kaptopril eller diuretika höjs hos patienter med hjärtsvikt.

Vid behandling med antihypertensiva medel finns alltid en risk att blodtrycket sjunker kraftigt. Detta ökar risken för hjärtinfarkt eller stroke hos patienter med ischemisk kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom. Om hypotoni utvecklas ska patienten placeras i liggande ställning. Rehydrering med fysiologiskt koksalt intravenöst kan krävas.

Renovaskulär hypertoni: Risken för hypotoni och njurinsufficiens är förhöjd då patienter med bilateral njurartärstenos eller unilateral njurartärstenos vid en kvarvarande njure behandlas med ACE-hämmare. Försämrade njurfunktion kan uppkomma även vid små förändringar i serum-kreatinin. Hos dessa patienter ska behandlingen påbörjas under noggrann medicinsk övervakning med låga doser, försiktig dosökning och kontroll av njurfunktion.

Njurinsufficiens: Vid njurinsufficiens (kreatininclearance $\leq$ 40 ml/min) ska begynnelsesdosen kaptopril justeras enligt patientens kreatininclearance (se avsnitt 4.2), och därefter som funktion av patientens svar på behandlingen. Rutinkontroller av kalium och kreatinin är en del av den normala medicinska behandlingen av dessa patienter.

Överkänslighet/angioödem: Angioneurotiskt ödem i extremiteter, ansikte, läppar, slemhinnor, tunga, glottis och/eller larynx har rapporterats hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, inklusive kaptopril. Detta kan inträffa när som helst under behandlingen. Behandlingen ska då avbrytas omedelbart och lämplig övervakning ska inrättas för att säkerställa att alla symtom har försvunnit innan patienten skrivs ut. I de fall där svullnaden är begränsad till ansikte och läppar, går tillståndet oftast över utan behandling även om antihistaminer har varit till nytta för att lindra symtomen. Angioneurotiskt ödem förknippat med larynxödem kan vara livshotande. I de fall där tunga, glottis eller larynx är involverat kan detta leda till obstruktion av luftvägarna och lämplig behandling ska omedelbart påbörjas. Detta kan inkludera subkutan injektion av adrenalin lösning 1:1000 (0,3 ml – 0,5 ml) och/eller åtgärder för att hålla luftvägarna fria. Patienten bör läggas in och övervakas i åtminstone 12-24 timmar och inte skrivas ut förrän symtomen helt har försvunnit.

En högre frekvens av angioödem vid behandling med ACE-hämmare har konstaterats hos svarta patienter jämfört med hos icke-svarta patienter.

Patienter som tidigare haft angioödem som inte varit relaterat till behandling med ACE-hämmare, kan löpa större risk för angioödem vid behandling med ACE-hämmare (se avsnitt 4.3). Invärtes angioödem är rapporterat i sällsynta fall hos patienter som behandlas med ACE-hämmare. Dessa patienter fick buksmärtor (med eller utan illamående eller kräkningar); i vissa fall föregicks detta inte av angioödem i ansiktet och C1-esterasnivåerna var normala. Angioödem diagnosticerades med procedurer som innefattar abdominal CT-skanning eller ultraljud, eller vid kirurgiskt ingrepp och symtomen försvann när behandlingen med ACE-

hämmare upphörde. Invärtes angioödem bör inkluderas i differentialdiagnosen för patienter som behandlas med ACE-hämmare och uppvisar buksmärtor (se avsnitt 4.8).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem. Behandling med sakubitril/valsartan får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av Captopril Viatriis. Behandling med Captopril Viatriis får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Försiktighet bör iaktas när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

Hosta: Hosta har rapporterats under användning av ACE-hämmare. Kännetecknande för hostan är att den är icke-produktiv, ihållande och försvinner då behandlingen upphör.

Leverinsufficiens: ACE-hämmare har i sällsynta fall förknippats med ett syndrom som startar med kolestatisk gulsot och framskrider till fulminant hepatisk nekros och (ibland) död. Mekanismen bakom syndromet är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller får kraftigt förhöjda leverenzymvärden, ska upphöra med behandlingen och erhålla lämplig medicinsk uppföljning.

Serumkalium:

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi kan dock uppstå hos patienter med nedsatt njurfunktion och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika, trimetoprim eller kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol, och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptor-blockerare bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör monitoreras (se avsnitt 4.5).

Kombination med litium: Kombination av litium och kaptopril rekommenderas inte på grund av risken för litiumtoxicitet (se avsnitt 4.5).

Aorta- och mitralisklaffstenos/obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati/kardiogen chock: ACE-hämmare ska användas med försiktighet hos patienter med obstruktion i vänster kammars klaffar och utflödesbana, och undvikas i fall av kardiogen chock och hemodynamiskt signifikant obstruktion.

Neutropeni/agranulocytos: Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter under behandling med ACE-hämmare, inklusive kaptopril. Neutropeni inträffar sällan hos patienter som har normal njurfunktion och som saknar andra komplikationer. Kaptopril ska användas med extrem försiktighet till patienter med vaskulär bindvävssjukdom, immunsuppressiv behandling, allopurinol- eller prokainamidbehandling eller en kombination av dessa komplicerande faktorer, framförallt om njurfunktionen redan är

nedsatt. Några av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner, vilka i ett fåtal fall inte svarade på intensiv antibiotikaterapi.

Om kaptopril används av sådana patienter rekommenderas att en bestämning av vita blodkroppar, inklusive differentialräkning, görs före behandlingens början, varannan vecka under de tre första månadernas behandling och därefter regelbundet. Under behandlingen ska alla patienter instrueras att rapportera minsta tecken på infektion (t.ex. halsont, feber) då differentialräkning ska utföras. Kaptopril och annan samtidig behandling (se avsnitt 4.5) ska sättas ut om neutropeni (neutrofiler $< 1000/\text{mm}^3$) uppträder eller misstänks.

Hos de flesta patienter återgår neutrofilantalet snabbt till det normala då behandlingen med kaptopril avbryts.

Proteinuri: Proteinuri kan uppkomma framförallt hos patienter med existerande njurinsufficiens eller vid relativt höga doser av ACE-hämmare.

Totalt urinprotein på > 1 g/dag sågs hos cirka 0,7% av patienterna som fick kaptopril.

Majoriteten av patienterna hade tidigare diagnostiserad njursjukdom eller hade fått relativt höga doser kaptopril (mer än 150 mg/dag) eller båda delarna. Nefrotiskt syndrom uppträdde hos cirka en femtedel av patienterna med proteinuri. I de flesta fall minskade proteinurin eller upphörde inom sex månader, oavsett om behandlingen med kaptopril fortsatte.

Kontrollparametrar för njurfunktion såsom serumurea och kreatinin förändrades sällan hos patienterna med proteinuri.

En uppskattning av urin-protein (teststicka på morgonurin) ska göras på patienter med tidigare njursjukdom innan behandlingen påbörjas och regelbundet därefter.

Anafylaktiska reaktioner under hyposensibilisering: Ihållande livshotande anafylaktiska reaktioner har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som genomgår hyposensibiliseringsbehandling med hymenoptera-gift (geting, bi) vid samtidig användning av annan ACE-hämmare. Reaktionerna undveks hos samma patienter när ACE-hämmaren tillfälligt sattes ut, men återkom vid oavsiktligt återinsättande. Försiktighet ska därför iakttas för patienter som behandlas med ACE-hämmare och som genomgår sådan hyposensibilisering.

Anafylaktiska reaktioner vid högerpermeabel dialys/exponering för LDL-aferesmembran:

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos patienter som fått hemodialys med högerpermeabla dialysmembran eller som genomgått LDL-aferes med dextransulfat-absorption. Hos dessa patienter bör man överväga att använda annan typ av dialysmembran eller en annan grupp läkemedel.

Kirurgi/anestesi: Hypotoni kan uppstå hos patienter i samband med större kirurgiska ingrepp eller under behandling med anestesimedel kända för att sänka blodtrycket. Om hypotoni uppstår kan den korrigeras med vätsketillförsel.

Diabetespatienter: Blodglukosnivån ska kontrolleras noggrant hos diabetespatienter som tidigare behandlats med oralt antidiabetikum eller insulin, särskilt under den första månadens behandling med ACE-hämmare.

Risk för hypokalemi: Risken för hypokalemi kan inte uteslutas vid samtidig behandling med ACE-hämmare och tiaziddiuretika. Kaliumnivåer bör monitoreras regelbundet.

Etniska skillnader: Liksom andra ACE-hämmare förefaller kaptopril sänka blodtrycket mindre effektivt hos svarta personer än hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låg renin-aktivitet i den svarta hypertensiva populationen.

Graviditet: Behandling med ACE-hämmare bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS): Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati

Laktos: Captopril Viatris innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga sjukdomar bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS): Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Läkemedel som medför ökad risk för angioödem: Samtidig behandling med ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t ex sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium: Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med Captopril Viatris. Behandling med kaliumsparande diuretika (t. ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Försiktighet bör även iaktas när Captopril Viatris ges samtidigt med andra läkemedel som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att fungera som kaliumsparande diuretikum liksom amilorid. Kombinationen av Captopril Viatris med ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är

indicerad bör de användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium (se avsnitt 4.4).

Ciklosporin: Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Heparin: Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och heparin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Diuretika (tiazid- och loopdiuretika): Tidigare behandling med högdosdiuretika kan leda till hypovolemi och risk för hypotoni när behandlingen med kaptopril påbörjas (se avsnitt 4.4). De hypotensiva effekterna kan minskas genom att diuretikabehandlingen avbryts, genom ökning av vätske- eller saltintag eller genom att inleda behandlingen med en låg dos kaptopril. Inga kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner har dock påvisats i specifika studier med hydroklortiazid eller furosemid.

Andra antihypertensiva medel: Kaptopril har tryggt använts tillsammans med andra vanliga antihypertensiva medel (t.ex. betablockerare och långtidsverkande kalciumblockerare). Samtidig användning av dessa medel kan öka den hypotensiva effekten av kaptopril. Behandling med nitroglycerin och andra nitrater eller andra vasodilaterande medel ska ske med försiktighet.

Alfablockerare: Samtidigt behandling med alfablockerare kan förstärka den blodtryckssänkande effekten hos kaptopril och leda till ökad risk för ortostatisk hypotoni.

Medel vid akut hjärtinfarkt: Kaptopril kan användas samtidigt med acetylsalicylsyra (i kardiologiska doser), trombolytika, betablockerare och/eller nitrater av patienter med hjärtinfarkt.

Kombination med Litium: Reversibla ökning av litiumkoncentrationen i serum och toxicitet har rapporterats vid samtidig behandling med litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av tiaziddiuretika kan öka risken för litiumtoxicitet och förstärka den av ACE-hämmare redan ökade risken för litiumtoxicitet. Kombination av kaptopril och litium rekommenderas därför inte och litiumkoncentrationerna i serum ska noga monitoreras om kombinationen anses nödvändig (se avsnitt 4.4).

Tricykliska antidepressiva/Antipsykotika: ACE-hämmare kan förstärka den hypotensiva effekten av vissa tricykliska antidepressiva och antipsykotika (se avsnitt 4.4). Postural hypotoni kan uppstå.

Allopurinol, prokainamid, cytostatika eller immunosuppressiva medel: Samtidig behandling med ACE-hämmare kan leda till ökad risk för leukopeni, framför allt när ACE-hämmare används i högre doser än de som för närvarande rekommenderas.

Kombination med Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel:

Kronisk administrering av NSAID (t.ex. selektiva COX-2 hämmare, acetylsalicylsyra (>3g/dag) och icke selektiva NSAID) tillsammans med ACE-hämmare kan reducera den antihypertensiva effekten.

Det har beskrivits att NSAID och ACE-hämmare utövar en additiv effekt på ökningen av serumkalium samtidigt som njurfunktionen kan försämrats. Dessa effekter är i princip

reversibla. I sällsynta fall kan akut njursvikt inträffa, speciellt hos patienter med redan tidigare nedsatt njurfunktion såsom äldre eller dehydrerade patienter. Kombinationen ska användas med försiktighet, speciellt till äldre. Patienterna ska vara adekvat uppvätskade och man ska överväga att monitorera njurfunktionen efter initiering av kombinationen och sedan med regelbundna mellanrum.

Sympatomimetika: Kan reducera den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare. Patienterna bör följas noggrant.

Antidiabetesmedel: Farmakologiska studier har visat att ACE-hämmare, inklusive kaptopril, kan förstärka den blodglukossänkande effekten av insulin och orala antidiabetika såsom sulfonureider. Om denna mycket ovanliga interaktion skulle inträffa kan dosreducering av antidiabetesmedlet vara nödvändig vid samtidig användning av ACE-hämmare.

Klinisk kemi

Kaptopril kan orsaka falskt positivt svar vid undersökning av aceton i urin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

ACE-hämmare bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). ACE-hämmare är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Graviditet: Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas.

Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).

Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning: Begränsade farmakokinetiska data visar på mycket låga koncentrationer i modersmjölk (se avsnitt 5.2). Trots att dessa koncentrationer förefaller vara kliniskt irrelevanta, rekommenderas inte användning av Captopril Viatriis vid amning av prematura barn eller under de närmsta veckorna efter förlossningen, på grund av möjlig risk för kardiovaskulära och renala effekter samt bristande klinisk erfarenhet.

I fall med äldre spädbarn kan användning av Captopril Viatriis hos en ammande moder övervägas om behandlingen är nödvändig för modern och barnet följs upp med avseende på biverkningar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Liksom med andra antihypertensiva medel kan förmågan att framföra fordon och använda maskiner försämrast, särskilt i början av behandlingen eller vid dosjusteringar, samt vid användning i kombination med alkohol. Dessa effekter är dock beroende av individens känslighet.

4.8 Biverkningar

Frekvensen definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar som rapporterats vid behandling med kaptopril och/eller ACE-hämmare inkluderar:

Blodet och lymfsystemet:

Mycket sällsynta: neutropeni/agranulocytos (se avsnitt 4.4), pancytopeni särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4), anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk), trombocytopeni, lymfadenopati, eosinofili, autoimmuna sjukdomar och/eller positiv ANA.

Metabolism och nutrition:

Sällsynta: aptitlöshet.

Mycket sällsynta: hyperkalemi, hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

Psykiska störningar:

Vanliga: sömnstörningar.

Mycket sällsynta: förvirring, depression.

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: smakförlust, yrsel.

Sällsynta: sömnighet, huvudvärk och parestesier.

Mycket sällsynta: cerebrovaskulära episoder, inklusive stroke, och synkope.

Ögat:

Mycket sällsynta: dimsyn.

Hjärtat:

Mindre vanliga: takykardi eller takyarytmi, angina pectoris, hjärklappning.

Mycket sällsynta: hjärtstillestånd, kardiogen chock.

Blodkärl:

Mindre vanliga: hypotoni (se avsnitt 4.4), Raynauds syndrom, blodvallningar, blekhet.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Vanliga: torr, irriterande (icke produktiv) hosta (se avsnitt 4.4) och dyspné.

Mycket sällsynta: bronkospasm, rinit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni.

Magtarmkanalen:

Vanliga: illamående, kräkningar, irritation av magsäcken, buksmärtor, diarré, förstoppning, muntorrhet.

Sällsynta: stomatit/aftösa sår, invärtes angioödem (se avsnitt 4.4).
Mycket sällsynta: glossit, peptiskt sår, pankreatit.

Lever- och gallvägar:

Mycket sällsynta: försämrad leverfunktion och kolestas (inklusive gulsot), hepatit inklusive nekros, förhöjda leverenzym- och bilirubinvärden.

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga: pruritus med eller utan exantem, hudutslag och alopeci.

Mindre vanliga: angioödem (se avsnitt 4.4).

Mycket sällsynta: urticaria, Steven-Johnsons syndrom, erytema multiforme, ljuskänslighet, erythrodermi, pemfigusliknande utslag och exfoliativ dermatit.

Ingen känd frekvens: psoriasis, förvärring av psoriasis.

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Mycket sällsynta: myalgi, artralgi.

Njurar och urinvägar:

Sällsynta: störningar i njurfunktionen inklusive njursvikt, polyuri, oliguri, täta urinträngningar.

Mycket sällsynta: nefrotiskt syndrom.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mycket sällsynta: impotens, gynekomasti.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället:

Mindre vanliga: bröstsmärtor, trötthet, olust.

Mycket sällsynta: feber.

Undersökningar:

Mycket sällsynta: proteinuri, eosinofili, ökat serum-kalium, minskat serum-natrium, förhöjt serum-urea, serum-kreatinin och serum-bilirubin, minskningar av hemoglobin, hematokrit, leukocyter, trombocyter, positiv ANA, SR-stegring.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan)

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom

Symtom på överdosering är allvarligt blodtrycksfall, chock, stupor, bradykardi, elektrolytstörningar och njursvikt.

Behandling

Åtgärder för att förhindra absorption (t ex ventrikeltömning, administrering av adsorbenter och natriumsulfat inom 30 minuter efter intag) samt påskyndad eliminering ska tillämpas om intaget skett nyligen. Om hypotoni uppkommer ska patienten placeras i liggande ställning med benen högt och salt- och vätsketillförsel påbörjas omedelbart. Behandling med angiotensin-II bör övervägas. Bradykardi och extensiva vagala reaktioner bör behandlas genom administrering av atropin. Användning av pacemaker kan övervägas. Kaptopril kan avlägsnas från cirkulationen genom hemodialys.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare, ATC-kod: C09AA01.

Verkningsmekanism

Kaptopril är en högspecifik, kompetitiv hämmare av angiotensin-I converting enzyme (ACE-hämmare).

Farmakodynamisk effekt

De fördelaktiga effekterna av ACE-hämmare synes bero på hämningen av plasma-renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Renin är ett endogent enzym som syntetiseras i njurarna och frisätts till cirkulationen där det omvandlar angiotensinogen till angiotensin-I, en relativt inaktiv deca-peptid. Angiotensin-I omvandlas sedan av angiotensin converting enzyme, ett peptidyl-dipeptidas, till angiotensin-II. Angiotensin-II är en potent vasokonstriktor som svarar för arteriell vasokonstriktion och ökat blodtryck, liksom för stimulering av binjuren till att frisätta aldosteron. Hämning av ACE resulterar i sänkt plasma-angiotensin-II, vilket leder till minskad vasokonstriktiv aktivitet och till minskning av aldosteronsekretionen. Fastän den senare minskningen är liten, kan en liten ökning av serum-kaliumkoncentrationen uppstå, tillsammans med en förlust av natrium och vätska. När den negativa återkopplingen av angiotensin II på reninsekretionen upphör, resulterar det i en ökning av plasma-reninaktiviteten.

En annan funktion hos ACE är att den bryter ner den potenta vasodepressiva kininpeptiden bradykinin till inaktiva metaboliter. Hämning av ACE resulterar därför i en ökad aktivitet av cirkulerande och lokala kallikrein-kininsystem, vilket bidrar till perifer vasodilatation genom aktivering av prostaglandinsystemet. Det är möjligt att denna mekanism är inblandad i den hypotensiva effekten av ACE-hämmare och är orsaken till vissa biverkningar.

Blodtryckssänkningen är vanligtvis maximal 60 till 90 minuter efter oralt intag av en enstaka dos kaptopril. Effektens varaktighet är dosrelaterad. Blodtryckssänkningen kan vara progressiv, så för att uppnå maximal terapeutisk effekt kan flera veckors behandling vara nödvändig. De blodtryckssänkande effekterna av kaptopril och diuretika av tiazidtyp är additiva.

Hos patienter med hypertoni minskar kaptopril blodtrycket i liggande och stående ställning, utan att inducera någon kompensatorisk ökad puls eller vatten- och natriumretention. I hemodynamiska undersökningar har kaptopril givit en markant sänkning av det perifera arteriella kärlmotståndet. Generellt sågs inga kliniskt relevanta förändringar i njurgenomblödning eller i glomerulär filtrationshastighet.

Hos de flesta patienterna inträdde den antihypertensiva effekten 15 till 30 minuter efter oralt intag av kaptopril. Maximal effekt uppnåddes efter 60 till 90 minuter. Maximal blodtryckssänkning av en definierad dos kaptopril sågs vanligen efter tre till fyra veckor. Med rekommenderad daglig dos kvarstår den blodtryckssänkande effekten även under långtidsbehandling. Tillfälligt uppehåll i behandlingen orsakar inte någon snabb, överdriven ökning av blodtrycket (rebound). Hypertonibehandling med kaptopril leder också till regress av vänsterkammarmhypertrofi.

Hemodynamiska undersökningar av patienter med hjärtsvikt visade att kaptopril gav reducerat perifert kärlmotstånd och ökad venös kapacitet. Detta resulterade i en reduktion av hjärtats pre-load och after-load (reduktion av fyllnadstrycket). Dessutom har ökad hjärtminutvolym, arbetsindex och arbetskapacitet observerats under kaptoprilbehandling.

Klinisk effekt och säkerhet

I en stor, placebokontrollerad studie på patienter med vänsterkammardysfunktion (ejektionsfraktion $\leq 40\%$) till följd av hjärtinfarkt har det visats att kaptopril (som initierades mellan 3:e och 16:e dagen efter infarkten) förlängde överlevnadstiden och minskade kardiovaskulär död. Det senare visade sig genom att utveckling av symtomgivande hjärtsvikt fördröjdes och behovet av sjukhusvistelse på grund av hjärtsvikt reducerades, jämfört med placebo. Antalet reinfarkter och revaskulariseringsåtgärder i hjärtat, behov av ytterligare medicinering med diuretika och/eller digitalis eller dosökning av dessa var också lägre jämfört med placebo. En retrospektiv analys visade att kaptopril minskade antalet reinfarkter och revaskulariseringsåtgärder i hjärtat (ingendera var målkriterium för studien).

En annan stor, placebokontrollerad studie på patienter med hjärtinfarkt visade att kaptopril (givet inom 24 timmar efter infarkten och sedan under en månads tid) signifikant minskade total dödlighet efter fem veckor, jämfört med placebo. Den gynnsamma effekten av kaptopril på total mortalitet kunde fortfarande iakttas även efter ett år. Inga tecken sågs på en negativ effekt avseende tidig död under första dagens behandling.

Kaptoprils hjärtskyddande effekter observeras oavsett patientens ålder eller kön, lokalisering av infarkten eller samtidiga behandlingar med bevisad effekt under den första tiden efter infarkten (trombolytiska medel, betablockerare eller acetylsalicylsyra).

Nefropati vid typ I-diabetes

I en placebokontrollerad, multicenter-, dubbelblindstudie på insulinberoende (Typ I) diabetiker med proteinuri, med eller utan hypertoni (samtidig behandling med andra antihypertensiva medel för att kontrollera blodtrycket tilläts), reducerade kaptopril signifikant (med 51%) tiden till dubbling av baslinjens kreatininkoncentration jämfört med placebo. Incidensen av terminal njursvikt (dialys, transplantation) eller död var också signifikant lägre med kaptopril jämfört med placebo (51%). Hos patienter med diabetes och mikroalbuminuri, reducerade behandling med kaptopril albuminutsöndringen inom två år.

De njurfunktionsbevarande effekterna av kaptoprilbehandling ses i tillägg till den nytta som kan ha uppnåtts genom reduktion av blodtrycket.

Kombination av en ACE-hämmare med en angiotensin II-receptorblockerare

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Kaptopril är ett oralt aktivt medel som inte kräver biotransformation för sin aktivitet.

Absorption

Medelvärde för lägsta absorption är cirka 75%. Maximal plasmakoncentration nås inom 60-90 minuter. Närvaron av föda i mag-tarmkanalen reducerar absorptionen med cirka 30-40%. Cirka 25-30% av cirkulerande läkemedel är bundet till plasmaproteiner.

Eliminering

Den skenbara halveringstiden för oförändrad kaptopril i blod är cirka 2 timmar. Mer än 95% av absorberad dos elimineras via urinen inom 24 timmar, 40-50% som oförändrat läkemedel och resten som inaktiva disulfidmetaboliter (kaptoprildisulfid och kaptopril-cysteindisulfid). Försämrad njurfunktion kan orsaka ackumulering av läkemedlet. Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska dosen därför reduceras och/eller dosintervallet förlängas (se avsnitt 4.2). Djurstudier tyder på att kaptopril inte passerar blod-hjärnbarriären i någon större utsträckning.

I en rapport med 12 kvinnor som intagit kaptopril 100 mg 3 gånger dagligen peroralt, var medelvärdet av den högsta halten i mjölk 4,7 µg/L och inträffade 3,8 timmar efter dosen. Baserat på dessa data får ett ammande barn en högsta dygnsdos på mindre än 0,002% av moderns dagliga dos.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier utförda med kaptopril under organogenesen har inte visat några teratogena effekter, men kaptopril har givit fetal toxicitet hos flera djurslag, inklusive fetal mortalitet under senare delen av dräktigheten, tillväxtretardation och postnatal mortalitet hos råttor. Prekliniska data från gängse studier avseende allmäntoxicitet, långtidstoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri laktos, mikrokristallin cellulosa, majsstärkelse, stearinsyra, natriumstärkelseglykolat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletter 25 mg:

Plastburkar 100 och 200 tabletter.

Blister 100x1 (endos).

Tabletter 50 mg:

Plastburkar 100 och 200 tabletter.

Blister 100x1 (endos)

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viartis Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15, DUBLIN

Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg tabletter: 12226

50 mg tabletter: 12227

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

25 mg tabletter: 1994-06-29 / 2009-06-29

50 mg tabletter: 1994-06-29 / 2009-06-29

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-29