

1. LEGEMIDLETS NAVN

Captopril Viatris 12,5 mg tabletter
Captopril Viatris 25 mg tabletter
Captopril Viatris 50 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 12,5 mg, 25 mg eller 50 mg kaptopril.

Hjelpestoff med kjent effekt

12,5 mg: hver tablett inneholder 12,5 mg laktose.

25 mg: hver tablett inneholder 25 mg laktose.

50 mg: hver tablett inneholder 50 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter

12,5 mg: Hvite avlange tabletter, lengde 6,4 mm, med delestrek.

25 mg: Hvite tabletter med delekors.

50 mg: Hvite ovale tabletter, lengde 11,3 mm, med delestrek.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon: Captopril Viatris er indisert ved behandling av hypertensjon.

Hjertesvikt: Captopril Viatris er indisert ved behandling av kronisk hjertesvikt med redusert systolisk ventrikkelfunksjon, i kombinasjon med diuretika og når det er passende, digitalis og betablokkere.

Hjerteinfarkt:

Korttidsbehandling (4 uker): Captopril Viatris er indisert hos alle klinisk stabile pasienter i løpet av de første 24 timene etter infarkt.

Langtidsbehandling for å forebygge symptomatisk hjertesvikt: Captopril Viatris er indisert hos klinisk stabile pasienter med asymptomatisk venstre ventrikel dysfunksjon (ejeksjonsfraksjon $\leq 40\%$).

Type I diabetisk nefropati: Captopril Viatris er indisert ved behandling av diabetes nefropati med makroproteinuri hos pasienter med type I diabetes (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering må tilpasses individuelt i samsvar med pasientens profil (se pkt. 4.4) og blodtrykksrespons. Anbefalt maksimal daglig dose er 150 mg.

Captopril Viatris kan tas før, under og etter måltider.

Hypertensjon: Anbefalt startdose er 25-50 mg daglig fordelt på to doser. Dosen kan økes trinnvis i intervaller på minst 2 uker til 100–150 mg per dag fordelt på to doser, til ønsket blodtrykk nås.

Captopril Viatris kan brukes alene eller sammen med andre antihypertensive stoffer, spesielt

tiaziddiuretika (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1). Dosering én gang daglig kan være hensiktsmessig ved samtidig bruk av annen antihypertensiv medisiner, som for eksempel tiaziddiuretika.

Hos pasienter med et svært aktivt renin-angiotensin-aldosteron-system (hypovolemi, renovaskulær hypertensjon, hjertedekompensasjon) bør behandlingen begynne med en enkelt dose på 6,25 mg eller 12,5 mg. Den første fasen av denne behandlingen bør skje under nøye medisinsk kontroll. Deretter bør disse dosene bli gitt to ganger daglig. Dosen kan økes gradvis til 50 mg per dag i én eller to doser, og kan ved behov økes til 100 mg per dag i én eller to doser.

Hjertesvikt: Behandling med Captopril Viatris ved hjertesvikt bør igangsettes under nøye medisinsk kontroll. Vanlig startdose er 6,25-12,5 mg to eller tre ganger daglig. Opptrapping til vedlikeholdsdose (75–150 mg per dag) skal utføres i henhold til pasientens reaksjon, kliniske status og toleranse, til maksimalt 150 mg per dag i oppdelte doser. Dosen økes trinnvis i perioder på minst 2 uker slik at pasientens respons kan vurderes.

Hjerteinfarkt:

Kortvarig behandling: Kaptoprilbehandling bør begynne på sykehus så raskt som mulig etter at tegn eller symptomer oppdages hos pasienter som er hemodynamisk stabile. Pasienten bør få en prøvedose på 6,25 mg, deretter en dose på 12,5 mg 2 timer senere, og så en dose på 25 mg 12 timer senere. Fra og med neste dag bør pasienten få 100 mg kaptopril per dag fordelt på to daglige doser i fire uker, hvis det ikke er oppdaget hemodynamiske reaksjoner. Etter fire ukers behandling skal pasientens tilstand vurderes på nytt før en avgjørelse tas om behandling i fasen etter hjerteinfarkt.

Kronisk behandling: Hvis kaptoprilbehandling ikke er påbegynt i løpet av de første 24 timene i den akutte fasen ved hjerteinfarkt, anbefales behandling igangsatt mellom 3. og 16. dag etter infarkt når nødvendige behandlingsforhold er oppnådd (hemodynamisk stabilitet og kontroll med eventuell resterende iskemi). Behandling bør igangsettes på sykehus under streng medisinsk kontroll (gjelder spesielt blodtrykk) til en dose på 75 mg nås. Den første dosen må være lav (se pkt. 4.4), spesielt hvis pasienten har normalt eller lavt blodtrykk ved oppstart av behandling. Behandlingen bør starte med en dose på 6,25 mg, deretter 12,5 mg 3 ganger daglig i 2 dager, og deretter 25 mg 3 ganger daglig hvis det ikke er oppdaget hemodynamiske bivirkninger. Anbefalt dose for effektiv kardioprotektiv effekt ved langvarig behandling er 75–150 mg daglig fordelt på to eller tre doser. I tilfeller av symptomatisk hypotensjon, som ved hjertesvikt, kan doseringen av diuretika og/eller andre vasodilatorer reduseres for å oppnå "steady state" med Captopril Viatris. Ved behov må kaptoprildoseringen justeres i samsvar med pasientens kliniske reaksjoner. Kaptoprilbehandling kan brukes sammen med andre behandlingsformer ved hjerteinfarkt, som for eksempel trombolytiske midler, betablokkere og acetylsalisylsyre.

Type I diabetisk nefropati: Hos pasienter med Type I diabetisk nefropati er anbefalt daglig dose kaptopril 75–100 mg i oppdelte doser. Hvis ytterligere reduksjon av blodtrykket er ønskelig, kan annen antihypertensiv medisiner legges til.

Nedsatt nyrefunksjon: Ettersom kaptopril i hovedsak utskilles gjennom nyrene, må dosene reduseres eller doseintervallet økes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Når samtidig behandling med diuretika er nødvendig, er loop-diuretika (for eksempel furosemid) å anbefale fremfor tiaziddiuretika hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon.

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales følgende daglig dose for å unngå opphopning av kaptopril:

Kreatininclearance (ml/minutt/1,73 m²)	Daglig startdose (mg)	Daglig maksimal dose (mg)
> 40	25–50	150
21–40	25	100

10–20	12,5	75
< 10	6,25	37,5

Eldre pasienter: I likhet med andre antihypertensive stoffer, bør en lav startdose vurderes ved oppstart av behandling (6,25 mg BID) hos eldre pasienter som kan ha nedsatt nyrefunksjon og andre organforstyrrelser (se over og pkt. 4.4). Dosen bør justeres mot blodtryksresponsen og holdes så lav som mulig for å oppnå tilstrekkelig kontroll.

Barn og ungdom: Sikkerheten og effekten ved bruk av kaptopril er ikke helt klarlagt. Bruk av kaptopril hos barn og ungdom bør kun påbegynnes under grundig medisinsk kontroll. Startdose for kaptopril er ca. 0,3 mg/kg kroppsvekt. For pasienter som krever spesielle forsiktighetsregler (barn med nedsatt nyrefunksjon, premature spedbarn, nyfødte og spedbarn, fordi deres nyrefunksjon ikke er den samme som hos større barn og voksne) skal startdosen for kaptopril være kun 0,15 mg/kg kroppsvekt. Generelt skal kaptopril gis til barn 3 ganger daglig, men dosering og doseintervall bør tilpasses individuelt etter pasientens respons.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor kaptopril, ett eller flere av hjelpestoffene eller andre ACE-hemmere.
- Tidligere angioødem i tilknytning til tidligere behandling med ACE-hemmer.
- Arvelig/idiopatisk angioneurotisk ødem.
- Samtidig bruk av sakubitril/valsartan. Behandling med kaptopril må ikke startes opp før 36 timer etter siste dose med sakubitril/valsartan er tatt (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Samtidig bruk av Captopril Viatris og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/minutt/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypotensjon: Hypotensjon sees sjelden hos pasienter med ukomplisert hypertensjon. Symptomatisk hypotensjon er mer sannsynlig hos hypertensive pasienter som har ubalanse i væske- og/eller saltnivåene som følge av intensiv diuretisk behandling, saltfattig diett, diaré, oppkast eller hemodialyse. Ubalanse i væske- og/eller saltnivåene bør korrigeres før pasienten behandles med en ACE-hemmer, og en lavere startdose bør vurderes.

Pasienter med hjertesvikt har høyere risiko for hypotensjon, og en lavere startdose anbefales når behandling med ACE-hemmer startes. Når dosen av kaptopril eller diuretika økes hos pasienter med hjertesvikt, må det utvises forsiktighet.

I likhet med andre antihypertensive stoffer, kan kaptopril ved reduksjon av høyt blodtrykk hos pasienter med iskemisk kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom, gi økt risiko for hjerteinfarkt eller slag. Hvis det oppstår hypotensjon, skal pasienten plasseres i liggende stilling. Intravenøs tilførsel av fysiologisk saltvann kan være nødvendig.

Renovaskulær hypertensjon: Det er økt risiko for hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon når pasienter med bilateral renal arteriostenose eller stenose av arterien til én enkelt fungerende nyre behandles med ACE-hemmere. Tap av nyrefunksjon kan oppstå med bare små forandringer i serumkreatinin. Hos slike pasienter bør behandling startes under grundig medisinsk kontroll med lavere doser, nøye titrering og overvåking av nyrefunksjonen.

Nedsatt nyrefunksjon: Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance $\leq 40 \text{ ml/minutt}$), må startdosen med kaptopril justeres i samsvar med pasientens kreatininclearance (se pkt. 4.2), og deretter som en funksjon av pasientens respons på behandlingen. Rutinemessig kontroll av kalium og kreatinin er del av den normale medisinske oppfølgingen av slike pasienter.

Overfølsomhet/angioødem: Angioødem i ekstremiteter, ansikt, lepper, slimhinner, tunge, glottis eller larynks kan forekomme hos pasienter som behandles med ACE-hemmere, inkludert kaptopril. Dette kan oppstå når som helst under behandlingen. Behandling må avbrytes umiddelbart. Hensiktsmessig overvåking bør igangsettes for å sikre at symptomene har forsvunnet fullstendig før pasienten utskrives. I tilfeller der hevelsene er begrenset til ansikt og lepper bedres vanligvis tilstanden uten behandling, selv om antihistaminer kan være nyttig for å lindre symptomer. Angioødem som omfatter tunge, glottis eller larynks kan være fatalt. Akutt medisinsk behandling må settes i gang. Pasienten må legges inn på sykehus og være under observasjon i minst 12 til 24 timer, og vedkommende bør ikke skrives ut før symptomene har forsvunnet fullstendig. Det er sannsynlig at luftveisobstruksjon oppstår, og hensiktsmessig behandling, som kan omfatte subkutan adrenalinoppløsning 1:1000 (0,3-0,5 ml) og/eller tiltak for å sikre frie luftveier, bør igangsettes umiddelbart.

Det er rapportert at fargede som får ACE-hemmere har en høyere insidens av angioødem sammenlignet med ikke-fargede.

Pasienter som tidligere har hatt angioødem som ikke var relatert til behandling med ACE-hemmere, kan ha økt risiko for angioødem under behandling med en ACE-hemmer (se pkt. 4.3). Intestinalt angioødem er rapportert i sjeldne tilfeller hos pasienter behandlet med ACE-hemmere. Disse pasientene fikk abdominale smerter (med eller uten kvalme og oppkast), i enkelte tilfeller uten forutgående ansiktsødem, og C1-esterasenivåene var normale. Angioødem ble diagnostisert ved prosedyrer som omfatter CT-skanning eller ultralyd eller ved kirurgi, og symptomene gikk tilbake etter at behandlingen med ACE-hemmeren ble avsluttet. Intestinalt angioødem bør inkluderes i differensialdiagnosen for pasienter som bruker ACE-hemmere og som har abdominale smerter (se pkt. 4.8).

Samtidig bruk av kaptopril og sakubitril/valsartan er kontraindisert på grunn av økt risiko for angioødem (se pkt. 4.3). Sakubitril/valsartan må ikke startes opp før 36 timer etter at siste dose med kaptopril er tatt. Behandling med kaptopril må ikke startes opp før 36 timer etter siste dose med sakubitril/valsartan er tatt (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig bruk av ACE-hemmere og racekadotril, mTOR-hemmere (for eksempel sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan øke risikoen for angioødem (for eksempel hevelse i luftveiene eller tungen, med eller uten svekket respirasjon) (se pkt. 4.5). Forsiktighet må utvises før oppstart av behandling med racekadotril, mTOR-hemmere (for eksempel sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin hos pasienter som bruker ACE-hemmere.

Graviditet: Behandling med ACE-hemmere bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av ACE-hemmere anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med ACE-hemmere stanses umiddelbart og, hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Hoste: Hoste har vært rapportert ved bruk av ACE-hemmere. Denne hosten er vanligvis ikke-produktiv, vedvarende og forsvinner når behandlingen avsluttes.

Leversvikt: I sjeldne tilfeller har ACE-hemmere blitt forbundet med et syndrom som begynner med kolestatisk ikterus og som utvikler seg til fulminant hepatisk nekrose og (enkelte ganger) død. Mekanismen for dette syndromet er ikke kjent. Pasienter som får ACE-hemmere, og som utvikler gulsott eller markert økning i leverenzymnivåene, må avbryte behandlingen med ACE-hemmere og få annen nødvendig medisinsk behandling.

Serumkalium: ACE-hemmere, inkludert kaptopril, kan forårsake en økning i serumkaliumverdiene fordi de hemmer frigjøring av aldosteron. Effekten er vanligvis ikke signifikant hos pasienter med normal nyrefunksjon. Hyperkalemi kan likevel forekomme hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og / eller pasienter som er under samtidig behandling med kaliumtilskudd (inkludert kaliumholdige salterstatninger), kaliumsparende diuretika, trimetoprim eller trimetoprim/sulfametoksazol og spesielt aldosteronantagonister eller angiotensinreseptor-blokkere.. Kaliumsparende diuretika og

angiotensinreseptor-blokkere bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tar ACE-hemmere, og serumkalium samt nyrefunksjon bør overvåkes nøye (se pkt. 4.5).

Risiko for hypokalemi: Kombinasjon av en ACE-hemmer og tiaziddiuretika utelukker ikke at hypokalemi oppstår. Kaliumnivåene bør overvåkes regelmessig.

Litium: Kombinasjonen av litium og kaptopril anbefales ikke, på grunn av forsterket litiumtoksisitet (se pkt. 4.5).

Aorta- og mitralstenose/obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati/kardiogent sjokk: ACE-hemmere skal brukes med forsiktighet hos pasienter med venstre ventrikkelsvikt og unngås helt i tilfeller med kardiogent sjokk og betydelig hemodynamisk obstruksjon.

Nøytropeni/agranulocytose: Nøytropeni/agranulocytose, trombocytopeni og anemi er rapportert hos pasienter som får ACE-hemmere, inkludert kaptopril. Hos pasienter med normal nyrefunksjon og ingen andre kompliserende faktorer, forekommer nøytropeni sjeldent. Kaptopril skal brukes med svært stor forsiktighet hos pasienter med kollagen vaskulær sykdom, pasienter som gjennomgår immunosuppressiv behandling, behandling med allopurinol eller prokainamid, eller en kombinasjon av disse kompliserende faktorene, spesielt hvis pasienten allerede har nedsatt nyrefunksjon. Enkelte av disse pasientene utviklet alvorlige infeksjoner, som i noen få tilfeller ikke lot seg behandle med intensiv antibiotikabehandling. Hvis kaptopril brukes hos slike pasienter, bør telling av hvite blodceller og differensialtelling utføres før behandlingen, hver 2. uke i løpet av de 3 første månedene med kaptoprilbehandling og deretter med jevne mellomrom. I behandlingsperioden må alle pasienter instrueres om å rapportere eventuelle tegn på infeksjon (for eksempel sår hals, feber). I slike tilfeller må en differensialtelling av hvite blodceller utføres. Bruk av kaptopril og annen samtidig medisiner (se pkt. 4.5) skal avbrytes hvis det påvises eller er mistanke om nøytropeni (nøytrofile celler $<1000/\text{mm}^3$). Hos de fleste pasienter vil antall nøytrofile celler raskt gå tilbake til et normalt nivå når behandling med kaptopril opphører.

Proteinuri: Proteinuri forekommer spesielt hos pasienter som allerede har nedsatt nyrefunksjon eller får relativt høye doser med ACE-hemmere. Totalt urinproteinnivå >1 g per dag er funnet hos omkring 0,7 % av pasientene som får kaptopril. Størstedelen av pasientene viste tegn på tidligere nyresykdom eller de hadde fått relativt høye doser kaptopril (over 150 mg/dag), eller begge deler. Nefrotisk syndrom ble funnet hos omkring en femtedel av pasienter med proteinuri. I de fleste tilfellene var symptomene på proteinuri svekket eller helt borte i løpet av seks måneder, uavhengig av om behandlingen med kaptopril ble avbrutt eller ikke. Endringer i parametrene for nyrefunksjon, for eksempel BUN og kreatinin, forekom sjelden hos pasienter med proteinuri. Hos pasienter med tidligere nyresykdom må urinproteinnivået måles (urinstix ved første vannlating om morgenen) før behandling og deretter med jevne mellomrom.

Anafylaktiske reaksjoner ved desensibilisering: Det er bare få rapporter om vedvarende livstruende anafylaktiske reaksjoner hos pasienter som gjennomgår desensibiliseringsbehandling med bie- eller vepsegift samtidig som de medisineres med en annen ACE-hemmer. De samme pasientene unngikk reaksjonene da behandlingen med ACE-hemmeren ble midlertidig avbrutt, men disse dukket opp igjen da pasientene uforvarende ble utsatt for samme behandling. Derfor må forsiktighet utvises hos pasienter som behandles med ACE-hemmere ved slike desensibiliseringsprosedyrer.

Anafylaktiske reaksjoner ved high flux-dialyse/eksponering for lipoprotein-aferesemembran: Det er rapportert om anafylaktiske reaksjoner hos pasienter som har gjennomgått hemodialyse med high flux-dialysemembraner eller som gjennomgår LDL-afere (low-density lipoprotein) med dekstran-sulfat-absorpsjon. For slike pasienter bør bruk av annen type dialysemembran eller annen medikamentell behandling vurderes.

Kirurgi/anestesi: Hypotensjon kan forekomme hos pasienter ved større kirurgiske inngrep eller ved behandling med anestesiprodukter som det er påvist kan gi redusert blodtrykk. Resulterende hypotensjon kan korrigeres ved volumøkning.

Diabetespasienter: Glykeminivåene må overvåkes nøye hos diabetespasienter som tidligere er behandlet med perorale antidiabetika eller insulin, spesielt i den første behandlingsmåned med ACE-hemmer.

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS): Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokkade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokkade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåking av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk.

ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Laktose: Captopril Viartis inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Etniske forskjeller: I likhet med andre ACE-hemmere har kaptopril tilsynelatende redusert blodtrykkssenkende effekt hos fargede i forhold til ikke-fargede, kanskje som en følge av flere forekomster av lavt reninnivå hos fargede som lider av hypertensjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som fører til økt risiko for angioødem:

Samtidig bruk av ACE-hemmere og sakubitril/valsartan er kontraindisert på grunn av økt risiko for angioødem (se pkt. 4.3 og 4.4).

Samtidig bruk av ACE-hemmere med racekadotril, mTOR-hemmere (f. eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan også øke risikoen for angioødem (se pkt. 4.4).

Kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller aliskiren: Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Kaliumsparende diuretika og kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger: Selv om serumkalium vanligvis forblir innenfor normale grenser, kan hyperkalemi oppstå hos noen pasienter som er behandlet med kaptopril. Kaliumsparende diuretika (for eksempel spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger kan føre til betydelig økning av serumkalium. Forsiktighet skal også utvises når kaptopril administreres sammen med andre legemidler som øker serumkalium slik som trimetoprim og kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) siden trimetoprim er kjent for å ha kaliumsparende vanddrivende effekt som amilorid. Kombinasjon av kaptopril sammen med de nevnte legemidlene anbefales derfor ikke. Hvis samtidig bruk er indisert på grunn av påvist hypokalemi, bør slik medisinerings brukes med forsiktighet og med hyppig kontroll av serumkalium (se pkt. 4.4).

Ciklosporin: Hyperkalemi kan forekomme ved samtidig bruk av ACE-hemmere og ciklosporin. Overvåking av serumkalium anbefales.

Heparin: Hyperkalemi kan forekomme ved samtidig bruk av ACE-hemmere og heparin. Overvåking av serumkalium anbefales.

Diuretika (tiazid eller loop-diuretika): Tidligere behandling med høye diuretikadoser kan føre til væskereduksjon og risiko for hypotensjon ved oppstart av behandling med kaptopril (se pkt. 4.4). Den hypotensive effekten kan reduseres ved å avbryte diuretikabehandlingen, ved å øke væske- eller saltinntaket, eller ved å starte behandling med lav kaptoprildose. Det er imidlertid ikke funnet klinisk interaksjon av betydning ved konkrete studier med hydroklorotiazid eller furosemid.

Andre antihypertensive stoffer: Kaptopril er gitt samtidig med andre vanlige antihypertensive stoffer (for eksempel betablokkere og langtidsvirkende kalsiumkanal-blokkere). Samtidig bruk av disse stoffene kan øke den hypotensive effekten av kaptopril. Behandling med nitroglyserin og andre nitrater, eller andre vasodilatatorer, bør benyttes med forsiktighet.

Alfablokkere: Samtidig bruk av alfablokkere kan øke de antihypertensive effektene av kaptopril og øke risikoen for ortostatisk hypotensjon.

Behandling ved akutt hjerteinfarkt: Kaptopril kan brukes samtidig med acetylsalisylsyre (i kardiologiske doser), trombolytika, betablokkere og/eller nitrater hos pasienter med hjerteinfarkt.

Kombinasjon med litium: Reversible økninger i serumlitium og toksisitet er rapportert ved samtidig behandling med litium og ACE-hemmere. Samtidig bruk av tiaziddiuretika kan gi økt risiko for litiumtoksisitet og øke den allerede store risikoen for litiumtoksisitet med ACE-hemmere. Kombinasjon av kaptopril og litium anbefales derfor ikke. Dersom denne kombinasjonen er nødvendig, anbefales nøye overvåking av serumlitium (se pkt. 4.4).

Trisykliske antidepressiva/antipsykotika: ACE-hemmere kan forsterke den hypotensive effekten av enkelte trisykliske antidepressiva og antipsykotika (se pkt. 4.4). Postural hypotensjon kan forekomme.

Allopurinol, prokainamid, cytostatika eller immunosuppressive stoffer: Samtidig behandling med ACE-hemmere kan gi økt risiko for leukopeni, spesielt når ACE-hemmere brukes i høyere doser enn gjeldende anbefalinger.

Kombinasjon med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler: Dersom ACE-hemmere administreres samtidig med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (f.eks. selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre (>3 g/dag) og ikke-selektive NSAIDs), kan den antihypertensive effekten reduseres. Samtidig bruk av ACE-hemmere og NSAIDs kan føre til økt risiko for forverret nyrefunksjon, inkludert mulig akutt nyresvikt og økning i serumkalium, spesielt hos pasienter som allerede har dårlig nyrefunksjon slik som eldre og dehydrerte pasienter. Økning i serumkalium og forverret nyrefunksjon er i prinsippet reversible effekter. Kombinasjonen bør administreres med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienter bør være tilstrekkelig hydrerte og overvåking av nyrefunksjon bør vurderes etter oppstart av samtidig behandling og deretter regelmessig.

Sympatomimetika: Kan redusere de antihypertensive effektene til ACE-hemmere, og pasienter bør overvåkes nøye.

Antidiabetika: Farmakologiske studier viser at ACE-hemmere, inkludert kaptopril, kan forsterke de blodsukkersenkende effektene av insulin og perorale antidiabetika som for eksempel av sulfonylureatypen. Dersom denne svært sjeldne interaksjonen skulle forekomme, kan det være nødvendig å redusere dosen av antidiabetika ved samtidig behandling med ACE-hemmere.

Klinisk kjemi

Kaptopril kan gi falsk positiv reaksjon på undersøkelse av aceton i urinen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Behandling med ACE-hemmere er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med ACE-hemmere kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Med mindre videre bruk av ACE-hemmere anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist bør behandling med ACE-hemmere stanses umiddelbart og, hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for ACE-hemmere i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker, se pkt. 5.3. Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for ACE-hemmere i andre og tredje trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt ACE-hemmere under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming:

Begrensede farmakokinetiske data viser svært lav konsentrasjon i brystmelk (se pkt. 5.2). Selv om disse konsentrasjonene er tilsynelatende klinisk irrelevante, er ikke bruk av Captopril Viatris anbefalt ved amming av for tidlig fødte spedbarn og under de første få ukene etter fødselen på grunn av en hypotetisk risiko for kardiovaskulære og renale effekter, og på grunn av manglende klinisk erfaring. I tilfeller med eldre spedbarn kan bruk av Captopril Viatris hos ammende mødre vurderes hvis denne behandlingen er nødvendig for moren, og barnet observeres med tanke på bivirkninger.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Som ved bruk av andre antihypertensiva, kan evnen til å kjøre og bruke maskiner bli redusert, spesielt i begynnelsen av behandlingen, når doseringen endres og også brukt i kombinasjon med alkohol. Disse effektene avhenger imidlertid av den enkelte pasients følsomhet.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er oppført nedenfor etter organklasser og hyppighet. Hyppighet er definert som:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\,000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data)

Hyppighet	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Organklasser-system					
Sykdommer i blod- og lymfatiske organer:				Nøytropeni/ Agranulocytose (se pkt. 4.4), pancytopeni ¹ ,	

				anemi (inkludert aplastisk og hemolytisk), trombo-cytopeni, lymfadenopati, eosinofili, autoimmune sykdommer og/eller ANA-titre	
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer			anoreksi	Hyperkalemi, hypoglykemi (se pkt. 4.4)	
Psykiatriske lidelser	søvn-forstyrrelser			Forvirring, depresjon	
Nevrologiske sykdommer	Smaksforstyrrelser, svimmelhet		Døsighet, hodepine, parestesi	Cerebro-vaskulære episoder, inkludert slag og synkope	
Øye-sykdommer				Uklart syn	
Hjerte-sykdommer		Takykardi eller takyarytmi, angina pectoris, palpasjoner		Hjertestans, kardiogent sjokk	
Kar-sykdommer		Hypotensjon (se pkt. 4.4), Raynaud-syndrom, rødme, blekhet			
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum	Tørr, irriterende (ikke produktiv) hoste (se pkt. 4.4), dyspné			Bronko-spasmer, rhinitt, allergisk alveolitt/ eosinofil pneumoni	
Gastro-intestinale sykdommer	Kvalme, oppkast, gastriske irritasjoner, magesmerter, diaré, forstoppelse, munntørhet		Stomatitt/ aftøse sår, intestinalt angioødem (se pkt. 4.4)	Glossitt, magesår, pankreatitt	
Sykdommer i lever- og galleveier				Nedsatt leverfunksjon og kolestase (inkludert ikterus), hepatitt med	

				nekrose, forhøyede leverenzym- og bilirubinverdier	
Hud- og underhuds-sykdommer	Pruritus med eller uten utslett, utslett og alopesi.	Angioødem (se pkt. 4.4)		Urticaria, Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme, foto-sensitivitet, erythrodermi, pemfigoide reaksjoner og eksfoliativ dermatitt	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Myalgi, artralgi	
Sykdommer i nyre- og urinveier			Nedsatt nyrefunksjon inkludert nyresvikt, polyuri, oliguri, hyppig vannlating	Nefrotisk syndrom	
Lidelser i kjønns-organer og bryst-sykdommer				Impotens, gynekomasti	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet		Brystsmerter, tretthet, ubehag		Feber	
Under-søkelser				Proteinuri, eosinofili, økning i serumkalium, reduksjon i serumnatrium, økning i BUN, serum-kreatinin og serum-bilirubin, reduksjon i hemoglobin, hematokritt, leukocytter, trombocytter, positive	

				ANA-titre, forhøyet ESR	
--	--	--	--	----------------------------	--

¹ spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt 4.4)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering er alvorlig hypotensjon, sjokk, sløvhets, bradykardi, elektrolyttubalanse og nyresvikt.

Behandlingstiltak for å hindre absorpsjon (for eksempel ventrikkelskylling, administrering av adsorberende midler og natriumsulfat innen 30 minutter etter inntak) og øke nedbrytinghastigheten må tas i bruk hvis inntaket skjedde nylig. Hvis hypotensjon oppstår, skal pasienten plasseres i sjokkposisjon, og salt- og væskesupplement må gis raskt. Behandling med angiotensin-II kan vurderes. Bradykardi eller omfattende vagale reaksjoner må behandles med administrasjon av atropin. Bruk av pacemaker kan vurderes.

Kaptopril kan fjernes fra sirkulasjonen ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: ACE-hemmere, usammensatte, ATC-kode: C09A A01

Kaptopril er en svært spesifikk, kompetitiv hemmer av angiotensin-I-konverterende enzym (ACE-hemmer).

Den fordelaktige effekten ved ACE-hemmere synes primært å skyldes hemming av renin-angiotensin-aldosteron-systemet i plasma. Renin er et endogent enzym som syntetiseres i nyrene og frigjøres i sirkulasjonen der det omdanner angiotensinogen til angiotensin-I, et relativt inaktivt decapeptid. Angiotensin-I omformes deretter av angiotensinkonverterende enzym, peptidyl dipeptidase, til angiotensin-II. Angiotensin-II er en kraftig vasokonstriktor som gir arteriell vasokonstriksjon og høyere blodtrykk, i tillegg til at den også stimulerer binyrene til å skille ut aldosteron. Hemming av ACE fører til reduserte verdier av plasmaangiotensin-II, som fører til redusert vasopressoraktivitet og til redusert aldosteronsekresjon. Selv om den siste reduksjonen er begrenset, kan små økninger i konsentrasjoner av serumkalium forekomme, sammen med natrium- og væsketap. Når negativ feedback fra angiotensin-II i forbindelse med reninutskillelse stopper, fører det til økt plasmareninaktivitet.

En annen funksjon til det konverterende enzym er å bryte ned det kraftige vasodepressive kininpeptidet bradykinin til inaktive metabolitter. Derfor fører hemming av ACE til en økt aktivitet i sirkulasjonen og det lokale kallikrein-kinin-systemet som bidrar til perifer vasodilasjon gjennom aktivisering av prostaglandinsystemet. Det er mulig at denne mekanismen er en del av den hypotensive virkningen til ACE-hemmere og at den fører til noen av bivirkningene. Blodtrykkssenkning oppnås vanligvis maksimalt 60 til 90 minutter etter peroral administrering av en enkeltdose kaptopril. Effektens varighet avhenger av dosen. Blodtrykkssenkningen kan være progressiv, slik at det kan være nødvendig med flere ukers behandling for å oppnå maksimal terapeutisk effekt. Kaptopril og tiaziddiuretika gir økt blodtrykkssenkende effekt.

Hos pasienter med *hypertensjon* gir kaptopril lavere blodtrykk i både liggende og stående stilling, uten samtidig å føre til kompensert økt hjertefrekvens eller vann- og natriumretensjon. I hemodynamiske undersøkelser forårsaket kaptopril en markert reduksjon i perifer arteriell motstand. Generelt ble det

ikke funnet klinisk relevante endringer i renal plasmastrøm eller glomerulær filtrasjonshastighet. I de fleste tilfellene begynte den antihypertensive effekten omkring 15 til 30 minutter etter peroral administrering av kaptopril. Maksimal effekt ble oppnådd etter 60 til 90 minutter. Maksimal blodtrykkssenkning som følge av en definert kaptoprildose, var generelt synlig etter tre til fire uker. Med anbefalt daglig dose opprettholdes den antihypertensive effekten også ved langtidsbehandling. Midlertidig seponering av kaptopril fører ikke til en hurtig, kraftig blodtrykksøkning (rebound-effekt). Behandling av hypertensjon med kaptopril fører også til redusert venstre ventrikkelhypertrofi. Hemodynamiske undersøkelser av pasienter med hjertesvikt viste at kaptopril førte til redusert perifer systemisk motstand og en økning i venøs kapasitet. Dette førte til reduksjon av hjertets pre- og afterload (redusert ventrikkeltrykk). I tillegg har behandling med kaptopril vist økning i hjertets minuttvolum, arbeidsindeks og aktivitetskapasitet.

En stor, placebokontrollert undersøkelse av *pasienter med dysfunksjon i venstre ventrikel* (LVEF ≤ 40 %) etter hjerteinfarkt, viste at kaptopril (gitt fra 3. til 16. dag etter infarkt) forlenget overlevelsestiden og reduserte kardiovaskulær mortalitet. Det sistnevnte viste seg som en forsinkelse i utviklingen av symptomatisk hjertesvikt og færre sykehusinnleggelser som følge av hjertesvikt sammenlignet med placebo. Det ble også påvist en reduksjon i tilfeller av re-infarkt og revaskulariseringsinngrep og/eller i behovet for tilleggsmedisinering med diuretika og/eller digitalis eller økning i doseringen sammenlignet med placebo.

En retrospektiv analyse viste at kaptopril reduserte antall tilfeller av reinfarkt og revaskulariseringsinngrep (ingen av disse var målkriterier for undersøkelsen).

En annen stor, placebokontrollert undersøkelse av infarktpasienter viste at kaptopril (gitt i løpet av 24 timer etter episoden og deretter i én måned) førte til betydelig reduksjon i mortalitet etter 5 uker sammenlignet med placebo. Den gunstige effekten av kaptopril på generell mortalitet var fremdeles målbar etter ett år. Det ble ikke funnet tegn til negative effekter med tanke på tidlig mortalitet på første behandlingsdag.

De kardioprotektive effektene ved behandling med kaptopril er registrert uavhengig av pasientens alder eller kjønn, infarktets lokalisasjon og samtidig behandling med kjent effekt i postinfarktperioden (trombolytika, betablokkere og acetylsalisylsyre).

Type I diabetisk nefropati

En placebokontrollert, multisenter dobbeltblind klinisk undersøkelse av insulinavhengig (Type I) diabetes med proteinuri, med eller uten hypertensjon (samtidig behandling med andre antihypertensiva for å kontrollere blodtrykket var tillatt), viste at kaptopril ga en betydelig reduksjon (51 %) av doblingstiden for oppstartsnivået av kreatininkonsentrasjonen sammenlignet med placebo. Antall forekomster av terminal nyresvikt (dialyse, transplantasjon) eller død ble også betydelig redusert med kaptopril sammenlignet med placebo (51 %). Hos pasienter med diabetes og mikroalbuminuri, førte kaptoprilbehandling til redusert albuminekskresjon i løpet av to år. De effektene som kaptoprilbehandling har på bevaring av nyrefunksjonen, kommer i tillegg til de fordeler som redusert blodtrykk kan gi.

Kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller aliskiren

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin II-reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET ("Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial") og VA NEPHRON-D ("The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes")).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type II diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type II diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien ("Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints") var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin II-reseptorantagonist hos pasienter med diabetes mellitus type II og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Kaptopril er et oralt virkestoff som ikke krever biotransformering for å aktiviseres. Gjennomsnittlig minste absorpsjon er ca. 75 %. Maksimal plasmakonsentrasjon nås i løpet av 60–90 minutter. Mat i gastrointestinaltractus reduserer absorpsjonen med omkring 30–40 %. Ca. 25–30 % av det sirkulerende stoffet er bundet til plasmaproteiner. Tilsynelatende eliminasjonshalveringstid av uendret kaptopril i blodet er ca. 2 timer. Mer enn 95 % av den absorberte dosen elimineres i urinen i løpet av 24 timer. 40–50 % er uendret legemiddel, og resten er inaktive disulfide metabolitter (kaptoprilidisulfid og kaptoprilcysteindisulfid). Nedsatt nyrefunksjon kan føre til akkumulering. Dosen må derfor reduseres eller doseringsintervallet forlenges hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Dyrestudier viser at kaptopril ikke krysser blod-hjerne-barrieren i noen betydelig grad.

Amming:

I en undersøkelse ble det vist at 12 kvinner som fikk 100 mg kaptopril oralt 3 ganger daglig, hadde en gjennomsnittlig maksimal melkekonsentrasjon på 4,7 mikrog/liter som inntraff 3,8 timer etter inntak. Basert på disse tallene vil den maksimale daglige dosen et spedbarn som ammes får i seg, være mindre enn 0,002 % av morens daglige dose.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier utført under organogenesen med kaptopril viser ingen teratogen effekt, men kaptopril har gitt føtal toksisitet hos flere arter, inkludert føtal mortalitet sent i graviditeten, veksthemming og postnatal mortalitet hos rotter. Prekliniske data viser ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av farmakologisk sikkerhet, toksisitet ved gjentatte doser, gentoksisitet eller karsinogenisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose, laktose 12,5 mg, resp. 25 mg resp. 50 mg, maisstivelse, stearinsyre, natriumkarboksymetylstivelse.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

PVC/PE/PVdC blister og HDPE-boks med PE-lokk: 3 år.
PP-boks med PE-lokk: 2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

12,5 mg: 100 stk i PVC/PE/PVdC blister, HDPE-boks med PE-lokk eller PP-boks med PE-lokk.

25 mg: 100 stk eller 200 stk i PVC/PE/PVdC blister, HDPE-boks med PE-lokk eller PP-boks med PE-lokk.

50 mg: 100 stk eller 200 stk i PVC/PE/PVdC blister, HDPE-boks med PE-lokk eller PP-boks med PE-lokk.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

12,5 mg: 8071

25 mg: 8072

50 mg: 8073

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06. februar 1995

Dato for siste fornyelse: 06. februar 2000.

10. OPPDATERINGSDATO

01.12.2023