

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NOBEPRİL 25 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde

Her bir tablet 25 mg kaptopril içermektedir.

Yardımcı madde(ler)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Bir yüzü düz, bir yüzü çentikli tablet.

Çentik ürünün 2 eşit doza bölünmesini sağlamaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon: Hafif ila orta şiddette hipertansiyonda endikedir. Şiddetli hipertansiyonda, standart tedavinin etkisiz olduğu veya uygun olmadığı durumlarda kullanılmalıdır.

Konjestif kalp yetmezliği: Kaptopril, konjestif kalp yetmezliği tedavisinde endikedir. İlaç, diüretikler ve uygun olduğu durumlarda dijitaller ve beta-blokerler ile birlikte kullanılmalıdır. Diüretik ile birlikte veya olmaksızın günlük dozu 100 mg üzerindeki hastalar, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar veya şiddetli konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda, kaptopril bir uzman gözetiminde kullanılmalıdır.

Miyokard enfarktüsü:

- kısa süreli (4 hafta) tedavi: NOBEPRİL, enfarktüstten sonraki ilk 24 saat içerisinde klinik açıdan stabil olan tüm hastalarda endikedir.
- semptomatik kalp yetmezliğinin uzun süreli olarak önlenmesi: NOBEPRİL, sağkalımı arttırmak, semptomatik kalp yetmezliği başlangıcını geciktirmek, kalp yetmezliği ile ilgili hastanede yatışları azaltmak ve rekürren miyokard enfarktüsü ve koroner revaskülarizasyon prosedürlerini azaltmak üzere miyokard enfarktüsünü takiben asemptomatik sol ventriküler disfonksiyonlu klinik açıdan stabil hastalarda (ejeksiyon fraksiyonu $\leq$ %40) endikedir.

Tedaviye başlamadan önce, kardiyak fonksiyon radyonüklid ventrikülografi veya ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir.

Tip I Diyabetik nefropati: NOBEPRİL, makroproteinürik diyabetik nefropati tedavisi için (mikroalbuminüri >30 mg/gün) insüline bağımlı diyabet hastalarında endikedir (Bkz. Bölüm 5.1). NOBEPRİL, böbrek hastalığında ilerlemeyi önleyebilir ve ilişkili klinik olayları (örn. diyaliz, renal transplantasyon ve mortalite) azaltabilir.

NOBEPRİL, tek başına veya başka antihipertansif ajanlarla kombinasyon halinde kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Doz, hasta profiline (bkz. Bölüm 4.4) ve kan basıncı yanıtına göre bireysel olarak ayarlanmalıdır. Önerilen günlük en yüksek doz 150 mg'dır.

Erişkinler

Hipertansiyon: NOBEPRİL tedavisi, hastanın ihtiyaçlarına göre belirlenecek en düşük etkin dozda olmalıdır.

Önerilen başlangıç dozu, iki bölünmüş dozda günde 25-50 mg'dır. Doz, hedeflenen kan basıncına erişmek için, en az 2 haftalık aralıklarla, iki bölünmüş dozda 100-150 mg/gün'e kadar kademeli olarak arttırılabilir. NOBEPRİL, tek başına veya diğer antihipertansif ajanlarla birlikte kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1). Günde bir doz rejimi, tiazid grubu diüretikler gibi eş zamanlı antihipertansif ilaçların eklendiği durumlarda uygun olabilir. Renin- anjiyotensin-aldosteron sistemi (hipovolemi, renovasküler hipertansiyon, kardiyak dekompanzasyon) güçlü şekilde aktif olan hastalarda, 6,25 mg'lık veya 12,5 mg'lık tek bir doz ile başlamak daha uygundur. Bu tedavinin başlangıcında, hasta yakın tıbbi gözetim altında tutulmalıdır. Daha sonra bu dozlar, günde iki defa şeklinde uygulanacaktır. Dozaj, bir veya iki dozda kademeli olarak günde 50 mg'a ve gerektiğinde bir veya iki dozda 100 mg'a arttırılabilir.

Konjestif Kalp Yetmezliği: NOBEPRİL tedavisi, yakın tıbbi gözetim altında başlatılmalıdır.

Yaygın başlangıç dozu, günde iki veya üç kez 6,25 mg -12,5 mg'dır. İdame dozu (günde 75-150 mg), hastanın verdiği yanıt, klinik durumuna ve tolerabilitesine göre, bölünmüş dozlarda en fazla günde 150 mg'a kadar titre edilmelidir. Doz, hastanın verdiği yanıtı değerlendirmek için en az 2 haftalık aralıklarla kademeli olarak arttırılmalıdır.

Miyokard Enfarktüsü:

- *kısa süreli tedavi:* NOBEPRİL tedavisi, stabil hemodinamiğe sahip hastalarda belirtilerin ve/veya semptomların ortaya çıkmasından hemen sonra hastanede başlatılmalıdır. 6,25 mg'lık test dozu, 2 saat sonra 12,5 mg'lık doz ve 12 saat sonra 25 mg'lık doz ile uygulanmalıdır. Sonraki günden itibaren NOBEPRİL, advers hemodinamik reaksiyonların olmadığı doğrulandığında, 4 hafta süreyle günde iki doz şeklinde 100 mg/gün doz rejiminde uygulanmalıdır. 4 haftalık tedavinin sonunda, post-miyokard enfarktüsü aşaması için tedavi ile ilgili bir karar verilmeden önce hastanın durumu tekrar değerlendirilmelidir.
- *kronik tedavi:* NOBEPRİL tedavisinin, akut miyokard enfarktüsü aşamasının ilk 24 saati dahilinde başlatılmaması durumunda, tedavi, gerekli tedavi koşulları (stabil hemodinamik ve tüm rezidüel iskemi tedavileri) sağlandığında, enfarktüstten sonraki 3. ve 16. günler arasında başlatılmalıdır. Tedavi, 75 mg doza ulaşılan kadar sıkı gözetim altında (özellikle tansiyon için) hastanede başlatılmalıdır. Başlangıç dozu, özellikle hasta tedavinin başlangıcında normal veya düşük tansiyon sergiliyorsa düşük olmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Tedavi, 6,25 mg'lık bir doz ile başlatılmalı ve bunun ardından advers hemodinamik reaksiyonların olmadığı doğrulandığı takdirde, 2 gün süreyle günde 3 defa 12,5 mg ve sonrasında günde 3 defa 25 mg doz şeklinde uygulanmalıdır. Uzun süreli tedavi sırasında etkin kardiyak korunum için önerilen doz, günde iki veya üç doz şeklinde 75 ile 150 mg arasındadır. Semptomatik hipotansiyon durumlarında, kalp yetmezliğinde olduğu gibi, kaptoprilin kararlı durum dozunu elde etmek için diüretiklerin ve/veya diğer eş zamanlı vazodilatörlerin dozajı azaltılabilir. Gerekli olduğu durumlarda, NOBEPRİL dozu hastanın klinik reaksiyonlarına göre ayarlanabilir. NOBEPRİL, trombolitik ajanlar, beta-blokerler ve asetilsalisilik asit gibi diğer miyokard enfarktüsü tedavileriyle birlikte kullanılabilir.

Tip I Diyabetik Nefropati: Önerilen doz, bölünmüş dozlarda günde 75-100 mg'dir. NOBEPRİL, tansiyondaki azalmanın tek başına kaptopril ile yetersiz olduğu durumlarda diğer antihipertansif ajanlarla (örn. diüretikler, beta blokerleri, merkezi etkili ajanlar veya vazodilatatörler) birlikte kullanılabilir.

Uygulama şekli:

NOBEPRİL ağızdan alınır.

NOBEPRİL, yemeklerden önce, sonra veya yemeklerle birlikte alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

NOBEPRİL primer olarak böbreklerle atıldığından, böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj azaltılmalı veya dozaj aralığı arttırılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, eş zamanlı diüretik tedavisinin gerekli olduğu durumlarda, bir tiyazid grubu diüretik yerine bir kıvrım diüretiğinin (örn. furosemid) kullanılması tercih edilir.

Böbrek yetmezliği olan hastalara, kaptoprilin birikmesini önlemek için aşağıdaki günlük doz önerilebilir.

Kreatinin Klerensi (mL/dak/1,73 m ²)	Günlük başlangıç dozu (mg)	Günlük maksimum dozu (mg)
>40	25-50	150
21-40	25	100
10-20	12,5	75
<10	6,25	37,5

Karaciğer yetmezliği:

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Kaptoprilin etkililiği ve güvenilirliği tümüyle araştırılmamıştır. Kaptoprilin çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı yakın tıbbi gözetim altında başlatılmalıdır.

İlk başlangıç dozu; vücut ağırlığına göre kg başına 0,3 mg olmalıdır. Özel tedbir alınması gereken hastalarda (böbrek yetmezliği olan çocuklar, prematüre bebekler, yenidoğanlar ve infantlar; böbrek fonksiyonları diğer çocuk ve adolesanlarla aynı değildir), başlangıç dozu sadece 0,15 mg kaptopril/kg vücut ağırlığı olmalıdır. Genel olarak, kaptopril çocuklara günde 3 defa uygulanır; ancak doz ve doz aralığı hastanın verdiği yanıtı göre kişisel olarak ayarlanmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Diğer antihipertansif ajanlarda olduğu gibi, böbrek fonksiyonu zayıflamış veya organ disfonksiyonu olabilen yaşlı hastalarda, tedavinin düşük bir başlangıç dozu (6,25 mg BID) ile başlatılmasına dikkat edilmelidir (bkz. “böbrek yetmezliği” ve Bölüm 4.4).

Dozaj, kan basıncı yanıtına göre ayarlanmalı ve yeterli kontrolü sağlamak için olabildiğince düşük tutulmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

NOBEPİRİL,

- müstahzarın içeriğindeki herhangi bir bileşene veya diğer ADE inhibitörlerine karşı hassasiyeti olanlarda,
- geçmişinde ADE inhibitörü tedavisi ile ilişkili anjiyoödem öyküsü olanlarda,
- hereditör veya idiyopatik anjiyonörotik ödemi olanlarda,
- gebelikte (bkz. Bölüm 4.6),
- aliskiren içeren ürünlerle birlikte kaptopril tabletlerin eş zamanlı kullanımı, diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği olan hastalarda ($GFR < 60 \text{ mL/dak/1,73 m}^2$) kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipotansiyon: Komplike olmayan hipertansif hastalarda nadiren hipotansiyon gözlenmiştir. Yoğun diüretik tedavi, diyet kaynaklı tuz kısıtlaması, diyare, kusma veya hemodiyaliz nedeniyle hacim ve/veya sodyum kaybına uğramış hipertansif hastalarda semptomatik hipotansiyon görülme ihtimali daha yüksektir. Hacim ve/veya sodyum kaybı, ADE inhibitörünün uygulanmasından önce giderilmelidir ve daha düşük başlangıç dozu göz önünde bulundurulmalıdır.

Kalp yetmezliği olan hastalarda hipotansiyon riski daha yüksektir ve ADE inhibitörü ile tedaviye başlanırken daha düşük bir başlangıç dozu kullanılması tavsiye edilir. Düşüşün büyüklüğü tedavi sırasında erken aşamada en yüksek düzeydedir; bu etki bir veya iki hafta içinde dengelenir ve genelde iki hafta içinde terapötik etkide bir azalma olmaksızın tedavi öncesi düzeylere geri döner. Kalp yetmezliği olan hastalarda kaptopril veya diüretik dozu artırılırken dikkatli olunmalıdır.

Diğer tüm antihipertansif ajanlarda olduğu gibi, iskemik kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalığı olan kişilerde aşırı kan basıncı azalması, miyokardiyal enfarktüs veya felç riskini artırabilir. Hipotansiyon gelişmesi durumunda hasta, sırt üstü pozisyona getirilmelidir. İntravenöz normal salin ile hacim replasyonu gerekli olabilir.

İnfanlar, özellikle de yenidoğanlar, kaptoprilin advers hemodinamik etkilerine karşı daha hassastır. Tansiyondaki aşırı, uzun süreli ve tahmin edilemeyen azalmalar ve oligüri ve nöbetler dahil ilişkili komplikasyonlar bildirilmiştir.

Renovasküler hipertansiyon: Bilateral renal arter stenozu veya fonksiyon gören tek böbrekte arter stenozu olan hastalar, ADE inhibitörleriyle tedavi edildiğinde, hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski artar. Böbrek işlevi kaybı, serum kreatininde yalnızca hafif değişikliklerle görülebilir. Bu hastalarda; düşük dozlar, dikkatli titrasyon ve böbrek fonksiyonunun izlenmesi ile yakın tıbbi gözetim altında tedaviye başlanmalıdır.

Renal yetmezlik: Kaptoprilin primer olarak böbrek tarafından atılması nedeniyle, ilaca karşı advers reaksiyonların insidansı, çoğunlukla böbrek fonksiyonu ile ilişkilidir. Böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi $\leq 40 \text{ mL/dk}$) vakalarında, ilk kaptopril dozu, hastanın kreatinin klerensine (bkz. Bölüm 4.2) göre ve daha sonra hastanın tedaviye yanıtına göre ayarlanmalıdır. Doz, yeterli kontrol için gerekli oranı geçmemeli ve böbrek yetmezliği olan hastalarda azaltılmalıdır. Hasta değerlendirmesine, tedaviye başlamadan önce ve sonrasında uygun aralıklarda böbrek fonksiyonu değerlendirmesi (potasyum ve kreatininin izlenmesi) dahil edilmelidir. Böbrek yetmezliği olan hastalar, normal şartlarda kaptopril ile tedavi edilmemelidir.

Aortik ve mitral kapak stenozu/Hipertrofik Obstrüktif Kardiyomiyopati: Sol ventriküler valvüler ve çıkış yolu obstrüksiyonu olan hastalarda kaptopril dikkatle kullanılmalıdır. Akut hipertansif krizlerin tedavisinde elde edilen deneyimin kısıtlı olması nedeniyle, kardiyojenik şok ve hemodinamik olarak anlamlı obstrüksiyonda kaptoprilin kullanımından kaçınılmalıdır.

Anjiyoödem: Ekstremitelerde, yüzde, dudaklarda, muköz membranlarda, dilde, glottis veya larenkste anjiyo-ödem, özellikle tedavinin ilk haftalarında kaptopril dahil ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda görülebilir. Bu durum tedavinin herhangi bir aşamasında meydana gelebilir. Ancak, nadir durumlarda, ADE inhibitörü ile uzun süreli tedavinin ardından şiddetli anjiyo-ödem gelişebilir. Bu durumlarda, kaptopril tedavisi derhal kesilmeli ve hastanın taburcu edilmesinden önce semptomların tamamen ortadan kalkmasını sağlamak için uygun izlem başlatılmalıdır. Şişmenin yüzde ve dudaklarda meydana geldiği bu örneklerde, antihistaminiklerin semptomların giderilmesinde kullanışlı olmasına karşın, hastalık genelde tedavi olmaksızın iyileşmiştir. Dil, glottis veya larenksin dahil olduğu anjiyoödem ölümcül olabilir. Hava yolu obstrüksiyonuna neden olması muhtemel olan, dil, glottis veya larenks tutulumunda, subkütan epinefrin solüsyonu 1:1.000 (0,3 mL ila 0,5 mL) ve/veya hava yolunun açılmasını sağlamak için gerekli tedbirlerin dahil olduğu uygun bir tedavi derhal uygulanmalıdır. Hasta hastaneye yatırılmalı, en az 12 ila 24 saat süreyle gözlem altında tutulmalı ve semptomlar tamamen ortadan kalkana kadar taburcu edilmemelidir.

ADE inhibitörleri alan siyahi hastalarda, anjiyoödem insidansının siyahi olmayan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

ADE inhibitörü tedavisi ile ilişkili olmayan bir anjiyoödem öyküsü olan hastalarda, ADE inhibitörü tedavisi sırasında anjiyoödem riski artabilir.

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda intestinal anjiyoödem nadiren bildirilmiştir. Bu hastalarda karın ağrısı görülmüştür (bulantı veya kusma ile birlikte veya olmaksızın); bazı vakalarda, geçmiş fasiyel anjiyoödem gelişmemiş olup C-1 esteraz düzeyleri normaldi. Anjiyoödem tanısı, abdominal BY taraması veya ultrason dahil prosedürlerle veya ameliyat sırasında konmuş ve semptomlar ADE inhibitörünün kesilmesinden sonra iyileşmiştir. İntestinal anjiyoödem, karın ağrısı meydana gelen, ADE inhibitörleri tedavisinde olan hastaların diferansiyel tanısına dahil edilmelidir.

Öksürük: ADE inhibitörlerinin kullanımı ile öksürük bildirilmiştir. Özellik olarak öksürük persistandır ve tedavi kesildikten sonra ortadan kalkar.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) iki yönlü blokajı

ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri veya aliskirenin eş zamanlı kullanımının, hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) riskini arttırdığına dair kanıtlar mevcuttur. ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri veya aliskirenin kombine kullanımı sonucu RAAS'ın iki yönlü blokajı bu nedenle önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

İki yönlü blokaj tedavisinin mutlak surette gerekli olduğu düşünülüyorsa, bu tedavi uzman gözetimi altında gerçekleştirilmeli ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve tansiyon açısından sıkı yakın izleme tabi tutulmalıdır.

Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

Hepatik yetmezlik: Nadir olarak ADE inhibitörleri; kolestatik hepatit ile başlayan, fulminant hepatik nekroza ilerleyen ve (bazen) ölümlü sonuçlanan bir sendromla ilişkilendirilmiştir. Bu sendromun mekanizması anlaşılmamaktadır. Sarılık veya hepatik enzimlerde belirgin artış görülen ADE inhibitörleri alan hastalarda ADE inhibitörü kesilmeli ve uygun tıbbi takibe başlanmalıdır.

Hiperkalemi: Kaptopril de dahil olmak üzere ADE inhibitörleriyle tedavi edilen bazı hastalarda serum potasyum düzeylerinde yükselmeler gözlenmiştir. Hiperkalemi gelişme riski olan hastalar şunlardır: böbrek yetmezliği, diabetes mellitus olanlar veya aynı zamanda potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz kullananlar veya serum potasyumundaki artışlarla ilişkilendirilmiş diğer ilaçları (örn. Heparin) alan hastalar. Eğer yukarıda belirtilen ajanların birlikte kullanımı durumunda, serum potasyum düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi tavsiye edilir.

Lityum: Kaptopril ve lityumun eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Proteinüri: Özellikle böbrek işlev bozukluğu mevcut olan hastalarda veya ADE inhibitörlerinin nispeten yüksek dozlarını kullanan hastalarda proteinüri görülebilir.

Günlük olarak 1 g'dan fazla total idrar proteini, kaptopril alan hastaların yaklaşık %0,7'sinde görülmüştür. Hastaların çoğunluğunda daha önceden böbrek hastalığı bulgusu veya nispeten yüksek dozda kaptopril (150 mg'dan fazla/gün) kullanımı veya her ikisi birden görülmüştür. Proteinürik hastaların yaklaşık beşte birinde nefrotik sendrom görülmüştür. Vakaların çoğunda, kaptoprile devam edilsin edilmesin proteinüri altı ay içinde azalmış veya ortadan kalkmıştır. BUN ve kreatinin gibi böbrek fonksiyonu parametreleri, proteinürisi olan hastalarda nadiren değişmiştir.

Daha önce böbrek hastalığı olan hastalarda tedaviden önce ve tedavi sonrası düzenli olarak idrarda protein ölçümleri (sabah ilk idrarda gösterge çubuğu ile) yapılmalıdır.

Bazı proteinürik hastalardan alınan biyopsilerde membranöz glomerülopati tespit edilmesine karşın, kaptopril ile bir nedensellik ilişkisi kurulamamıştır.

Desensitizasyon sırasında anafilaktoid reaksiyonlar: Başka bir ADE inhibitörü alırken *Hymenoptera* venom ile desensitizasyon tedavisi gören hastalarda sürekli, hayatı tehdit eden anafilaktoid reaksiyonlar nadiren bildirilmiştir. Aynı hastalarda, ADE inhibitörü geçici olarak kesildiğinde bu reaksiyonlar da kesilmiş ancak yeniden kullanım üzerine tekrar ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, söz konusu desensitizasyon prosedürlerine maruz kalan ADE inhibitörleri ile tedavi gören hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Yüksek akım diyalizi / Lipoprotein eferez membran maruziyeti sırasında anafilaktoid reaksiyonlar: Yakın zamanda yapılan klinik gözlemlerde, ADE inhibitörleri kullanan hastalarda yüksek akım diyalizi membranlarıyla hemodiyaliz (örn.: AW 69) veya dekstran sülfat emilimi ile düşük yoğunluklu lipoprotein aferez maruziyeti sırasında anafilaktoid benzeri reaksiyonların insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, bu kombinasyondan kaçınılmalıdır. Bu hastalarda, farklı tipte diyaliz, membran kullanımı veya farklı grup ilaç ile tedavi göz önünde bulundurulmalıdır.

Diyabetik hastalar: Daha önce oral antidiyabetik ilaçlarla veya insülinle tedavi görmüş diyabetik hastalarda, yani ADE inhibitörü ile tedavinin ilk ayında serum glukoz seviyeleri yakından izlenmelidir.

Kalp yetmezliği olan hastalarda böbrek fonksiyonu: Bazı hastalarda, kaptopril ile uzun süreli tedavinin akabinde normalden veya başlangıca göre %20 daha yüksek stabil serum kreatinin ve BUN yükselmeleri görülebilir. Birkaç hastada, genellikle daha önceden var olan şiddetli böbrek hastalığı olan hastalarda, progresif kreatinin artışı nedeniyle tedavinin kesilmesi gerekli olmuştur.

Nötropeni/Agranülositoz: Kaptopril de dahil olmak üzere ADE inhibitörleri alan hastalarda nötropeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi bildirilmiştir. Böbrek fonksiyonları normal olan ve komplikasyona neden olabilecek diğerk hiçbir faktörün mevcut olmadığı hastalarda, nötropeni nadiren görülür.

Önceden böbrek yetmezliği, kolajen vasküler hastalığı olan, immünosupresan tedavisi, allopurinol veya prokainamid ile tedavi gören hastalarda veya komplikasyona neden olabilecek bu faktörlerin birlikte olduğu durumlarda, kaptopril aşırı dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Bu hastaların bazılarında ciddi enfeksiyon gelişmiştir ve bazılarında yoğun antibiyotik tedavisine yanıt alınmamıştır.

Kaptoprilin bu hastalarda kullanılması durumunda, tedaviden önce, kaptopril tedavisinin ilk 3 ayı boyunca 2 haftada bir ve tedaviden sonra periyodik olarak akyuvar sayımı ve diferansiyel sayım yapılması tavsiye edilir.

Tedavi süresince, diferansiyel akyuvar sayımı yapılması gerektiğinde, hastalara her tür enfeksiyon belirtisini (örn. boğaz ağrısı, ateş) bildirmeleri gerektiği söylenmelidir. Nötropeni teşhis edildiğinde ($<1.000/\text{mm}^3$ nötrofiller) veya nötropeniden şüphelenildiğinde, kaptopril ve diğerk eş zamanlı ilaçlar (bkz. Bölüm 4.5) kesilmelidir. Hastaların çoğunda, kaptopril kesildikten sonra nötrofil sayısı hızla normale döner.

Cerrahi müdahale / Anestezi: Hipotansiyona neden olan ajanlarla anestezi veya cerrahi uygulanan hastalarda kaptopril, kompensatuar renin salınmasına bağı anjiyotensin II oluşumunu bloke edebilir. Bu durum, volüm ekspansiyonu ile tedavi edilebilen hipotansiyona neden olabilir.

Etnik farklılıklar: Diğerk anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinde olduğu gibi, kaptopril kan basıncının düşürülmesinde, siyahi insanlarda beyazlara göre daha az etkilidir. Bunun olası nedeni, siyahi hipertansif popülasyonda düşük-renin durumunun prevalansının yüksek olmasıdır.

Gebelik: Gebelik sırasında ADE inhibitörleri ile tedaviye başlanmamalıdır. Devamlı ADE inhibitör tedavisi zorunlu görülmedikçe gebelik planlayan hastalar, gebelikte kullanımına yönelik sağlam güvenlik profili olan diğerk bir alternatif antihipertansif tedaviye yönlendirilmelidir. Gebelik teşhisi konulduğunda ADE inhibitörü ile tedavi hemen kesilmeli ve uygun görülürse alternatif tedavi başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

4.5 Diğerk tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğerk etkileşim şekilleri

Diüretikler (tiazid grubu veya kıvrım diüretikleri): Yüksek doz diüretiklerle daha önce tedavi görülmüş olması, kaptopril tedavisinin başlangıcında su kaybı ve hipotansiyon riskine neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4). Diüretiğın kesilmesi, su veya tuz alımının artırılmasıyla veya düşük dozda kaptopril ile tedavi başlatılarak hipotansif etkiler azaltılabilir. Ancak, hidroklorotiazid veya furosemid ile yapılan çalışmalarda klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimleri bulunmamıştır.

Potasyum tutucu diüretikler veya potasyum takviyesi: ADE inhibitörleri, diüretiklere bağlı potasyum kaybını azaltır. Potasyum tutucu diüretikler (örn. spironolakton, triamteren veya amilorid), potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz yedekleri, serum potasyumda önemli değişikliklere neden olabilir. Hipokalemi teşhisi nedeniyle birlikte kullanımları endikeyse, dikkatli olunmalı ve serum potasyumu sıklıkla izlenmelidir.

Diğer antihipertansif ajanlar: Kaptopril, yaygın olarak kullanılan diğer antihipertansif ajanlarla (örn. beta-blokörler ve uzun etkili kalsiyum kanal blokörleri) güvenli şekilde birlikte kullanılmıştır. Bu ajanların eş zamanlı kullanımı, kaptoprilin hipotansif etkilerini arttırabilir. Nitrogliserinle ve diğer nitratlarla veya diğer vazodilatörlerle (minoksidil gibi) tedavi dikkatle uygulanmalıdır.

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE- inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Alfa bloke edici ajanlar: Alfa bloke edici ajanların eş zamanlı kullanımı, kaptoprilin antihipertansif etkilerini ve ortostatik hipotansiyon riskini artırabilir.

Akut miyokard enfarktüsü tedavisi: Miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda kaptopril; asetilsalisilik asit (kardiyolojik dozlarda), trombolitiklerle, beta blokörlerle ve/veya nitratlarla birlikte kullanılabilir.

Lityum: Lityumun, ADE inhibitörleriyle birlikte kullanımında serum lityum konsantrasyonlarında ve toksisitede reversibl artışlar bildirilmiştir. Tiazid grubu diüretiklerle birlikte kullanımı, lityum toksisitesi riskini arttırabilir ve ADE inhibitörleriyle zaten artmış olan lityum toksisitesi riskini daha da arttırır. Lityumun kaptopril ile kullanımı tavsiye edilmez ancak eğer kombinasyon zorunluysa, serum lityum seviyelerinin dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekir (bkz. Bölüm 4.4).

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar: Böbrek işlevi azalabilirken, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) ve ADE inhibitörleri serum potasyumundaki artış üzerinde aditif etki oluştururken böbrek işlevlerini de azaltabilir. Bu etkiler temelinde reversibldir. Özellikle yaşlılar veya dehidrate olanlar gibi böbrek işlevi kısıtlı olan hastalarda akut renal yetmezlik görülebilir. NSAİİ'lerin kronik kullanımı, ADE inhibitörünün antihipertansif etkisini azaltabilir.

Klonidin: Klonidin ile tedavi edilen hastalar kaptopril tedavisine geçiş yaptığında, kaptoprilin antihipertansif etkisinin geciktirilebileceği belirtilmiştir.

Allopurinol, prokainamid, sitostatik veya immunosupresif ajanlar: ADE inhibitörleriyle birlikte uygulama, özellikle ADE inhibitörleri yüksek dozlarda kullanıldığında, lökopeni riskinde artışa neden olabilir.

Probenesid: Kaptoprilin renal klerensi, probenesid varlığında azalmaktadır.

Trisiklik antidepresanlar/Antipsikotikler: ADE inhibitörleri, bazı trisiklik antidepresanların ve antipsikotiklerin hipotansif etkilerini arttırabilir. Postural hipotansiyon görülebilir.

Sempatomimetikler: ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir; hastalar dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

Antidiyabetikler: Farmakolojik çalışmalar, kaptopril de dahil olmak üzere ADE inhibitörlerinin, sülfonilüre grubu gibi oral antidiyabetiklerin ve insülinin kan şekerini azaltıcı etkilerini arttırabileceğini göstermiştir. Bu çok nadir etkileşimin görülmesi durumunda, ADE inhibitörleriyle eş zamanlı tedavi sırasında antidiyabetik dozunun azaltılması gerekebilir.

Klinik kimya: Aseton için idrar testinde yalancı pozitif bulgulara neden olabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Devamlı ADE inhibitörü tedavisinin gerekli olduğu düşünülmüyorsa, gebelik planı yapan hastalarda, gebelikte kullanım için güvenilirlik profili gösterilmiş alternatif antihipertansif tedavilere geçilmelidir.

Gebelik dönemi

Gebelikte ADE inhibitörü kullanımı kontrendikedir. Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerine maruziyet sonrasında teratojenisite riskine ilişkin epidemiyolojik kanıtlar kesinlik kazanmamıştır; ancak riskte küçük bir artış göz ardı edilemez.

Kaptoprilin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. NOBEPRİL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Devamlı ADE inhibitörü tedavisinin gerekli olduğu düşünülmüyorsa, gebelik planı yapan hastalarda, gebelikte kullanım için güvenilirlik profili gösterilmiş alternatif antihipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik doğrulandığında, ADE inhibitörleri ile tedavi derhal kesilmeli ve uygunsa alternatif tedaviye başlanmalıdır. İkinci ve üçüncü trimesterlerde ADE inhibitörü tedavisine maruziyetin, insan fetotoksitesini (böbrek fonksiyonunda azalma, oligohidramnioz, kafatası ossifikasyon yetersizliği) ve neonatal toksisiteyi (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) indüklediği bilinmektedir (bkz. Bölüm 5.3). Gebeliğin ikinci trimesterinden itibaren ADE inhibitörüne maruz kalınması durumunda, böbrek fonksiyonu ve kafatasının ultrason ile kontrol edilmesi önerilmektedir. Anneleri ADE inhibitörleri alan infantlar hipotansiyon açısından yakından gözlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Laktasyon dönemi

Sınırlı farmakokinetik veriler anne sütüne çok düşük konsantrasyonlarda geçtiğini göstermektedir (bkz. Bölüm 5.2). Bu konsantrasyonların klinik açıdan ilişkili olmadığı düşünülmeye karşın, NOBEPRİL'in emzirme döneminde kullanımı preterm bebekler için ve doğumdan sonra ilk birkaç haftada önerilmemektedir. Bunun sebebi, kardiyovasküler ve renal etkilerin hipotetik riski ve yeterli klinik deneyim olmamasıdır. Yaş olarak daha büyük bir bebekte, tedavinin anne için gerekli olması ve çocuğun yan etkiler bakımından gözlenmesi şartıyla, kaptopril tabletin emziren bir annede kullanımı düşünülebilir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Veri yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Diğer antihipertansiflerde olduğu gibi, araç ve makine kullanma kabiliyeti, tedavinin başlangıcında veya tedavinin başlangıcında veya pozoloji değiştirildiğinde ve alkol ile birlikte kullanıldığında azalabilir; ancak bu etkiler kişinin duyarlılığına bağlıdır.

Kan basıncında değişikliklere neden olduğundan ilaç alındığında araç ve makine kullanımı tavsiye edilmez.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Nötropeni/agranülositoz (bkz. Bölüm 4.4), özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda pansitopeni (bkz. Bölüm 4.4), anemi (aplastik ve hemolitik olanlar dahil), trombositopeni, lenfadenopati, eozinofili, oto-immün hastalıklar ve/veya ANA değerlerinde pozitiflik

Metabolizma ve beslenme bozuklukları:

Seyrek: Anoreksiya

Çok seyrek: Hiperkalemi, hipoglisemi, hiponatremi (bkz. Bölüm 4.4)

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın: Uyku bozuklukları

Çok seyrek: Konfüzyon, depresyon.

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Reversibl ve kendini sınırlayan nitelikte tat alma bozukluğu, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Baş ağrısı ve parestezi

Seyrek: Somnolans

Çok seyrek: İnme ve senkop dahil serebrovasküler olaylar

Göz hastalıkları:

Çok seyrek: Görmede bulanıklık.

Kardiyak hastalıkları:

Yaygın olmayan: Taşikardi veya taşiaritmi, anjina pectoris, çarpıntı.

Çok seyrek: Kardiyak arrest, kardiyojenik şok.

Vasküler hastalıklar:

Yaygın olmayan: Hipotansiyon (bkz. Bölüm 4.4), Raynaud Sendromu, ateş basması, solgun beniz.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Yaygın: Kuru ve irrite edici (prodüktif olmayan) öksürük (bkz. Bölüm 4.4), dispne

Çok seyrek: Bronkospazm, rinit, allerjik alveolit, eozinofilik pnömoni.

Gastrointestinal bozukluklar:

Yaygın: Bulantı, kusma, mide rahatsızlıkları, karın ağrısı, ishal, kabızlık, ağız kuruluğu, peptik ülser, dispepsi.

Seyrek: Stomatit / aftöz stomatit, ince bağırsak anjiyoödem (bkz. Bölüm 4.4)

Çok seyrek: Glossit, pankreatit.

Hepato-bilier hastalıkları:

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon bozukluğu, kolestaz, sarılık, hepatit, hepatik nekroz, hepatik enzim artışı, serum bilirubin artışı, transaminaz artışı, serum alkalen fosfataz artışı.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Döküntü veya döküntüsüz pruritus, döküntü, alopesi

Yaygın olmayan: Anjiyoödem (bkz. Bölüm 4.4)

Çok seyrek: Ürtiker, Stevens-Johnson Sendromu, eritema multiforme, fotosensitivite, eritroderma, pemfigoid reaksiyonlar ve eksfoliyatif dermatit.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Çok seyrek: Artralji, miyalji.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Seyrek: Böbrek fonksiyon bozukluğu, böbrek yetmezliği, poliüri, oligüri, polakiüri

Çok seyrek: Nefrotik sendrom.

Üreme sistemi ve meme bozuklukları:

Çok seyrek: Erektile disfonksiyon, jinekomasti.

Genel bozukluklar:

Seyrek: Göğüs ağrısı, yorgunluk, malez, asteni.

Çok seyrek: Pireksi

Araştırmalar:

Çok seyrek: Proteinüri, eozinofili, serum potasyum seviyesinde artış, serum sodyum seviyesinde azalma, kan üre seviyesinde artış, BUN, serum kreatinin ve bilirubin düzeyinin yükselmesi, hemoglobin seviyesinde düşüş, hematokrit azalması, lökosit sayısında azalma, trombosit sayısında azalma, pozitif ANA-titre, eritrosit sedimentasyon hızında artış.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz ilaç alımına bağlı belirtiler, şiddetli hipotansiyon, şok, stupor, bradikardi, elektrolit bozuklukları ve böbrek yetmezliğidir.

Aşırı doza maruz kalma zamanı yakın ise, emilimi engellemek için önemler (ör. gastrik lavaj, maruziyetten sonraki 30 dakika içerisinde adsorbanların ve sodyum sülfat uygulanması) ve emilimin ortadan kaldırılması sağlanmalıdır. Hipotansiyon oluşması durumunda, hasta acilen

şok pozisyonuna alınmalı, tuz ve volem takviyesi yapılmalıdır. Anjiyotensin-II tedavisi düşünülmelidir. Bradikardi veya büyük vagal reaksiyonlar atropin ile tedavi edilmelidir. Kalp pili kullanımı düşünülebilir.

Kaptopril, erişkin dolaşımından hemodiyaliz ile dolaşımdan uzaklaştırılabilir. Kaptopril, peritoneal diyaliz ile yeteri kadar elimine edilmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) İnhibitörleri

ATC Kodu: C09AA01

Kaptopril, anjiyotensin-I dönüştürücü enzimin yüksek düzeyde spesifik bir kompetitif inhibitörüdür (ADE inhibitörleri).

ADE inhibitörlerinin yararlı etkileri, primer olarak plazma renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin süprese edilmesiyle görülmektedir. Renin, böbrekler tarafından sentezlenen bir enzimdir. Dolaşıma sokulduktan sonra, anjiyotensinojeni, oldukça inaktif bir decapeptit olan anjiyotensin I'e dönüştürür. Daha sonra, anjiyotensin-I, anjiyotensin dönüştürücü enzim (bir peptidilpeptidaz) tarafından anjiyotensin-II'ye dönüştürülür. Anjiyotensin-II, arteriyel vazokonstriksiyon ve artan kan basıncından sorumlu güçlü bir vazokonstriktör olup, ayrıca adrenal bezdeki aldosteron salımını stimüle eder. ADE inhibisyonu, plazmadaki anjiyotensinII'nin azalmasına neden olur ve bu durum vazopresör aktivitesinin ve aldosteron sekresyonunun azalmasına yol açar. Sonraki azalma küçük düzeyde olmasına karşın, sodyum ve sıvı kaybı ile birlikte serumdaki potasyum konsantrasyonlarında küçük artışlar meydana gelebilir. Renin sekresyonu ile ilgili anjiyotensin-II'ye ilişkin negatif geri bildirimin kesilmesi, plazma renin aktivitesinde artışa neden olmaktadır.

Dönüştürücü enzimin bir diğer fonksiyonu, potent vazodepresif kinin peptit bradikininin inaktif metabolitlere ayrıştırmaktır. Bu nedenle, ADE inhibisyonu dolaşımdaki ve lokal kallikrein kinin sistemi aktivitesinin artmasına neden olur. Bu durum, prostaglandin sistemi aktive ederek periferik vazodilasyona katkı sağlar; bu mekanizmanın ADE inhibitörlerin hipotansif etkisine dahil olması ve bazı yan etkilere neden olması muhtemeldir.

Oral yolla tek bir kaptopril dozunun uygulanmasından maksimum 60 ila 90 dakika sonra genelde kan basıncındaki düşüş görülür. Etkinin süresi dozla ilişkilidir. Kan basıncında düşüş progresif olabilir. Maksimum terapötik etkiye ulaşmak için tedaviye haftalarca devam edilmesi gerekebilir. Kaptopril ve tiyazid grubu diüretiklerin kan basıncını düşürücü etkileri aditifdir. Hipertansiyonlu hastalarda kaptopril, kalp atış hızında herhangi bir kompensatuar artışı veya su ve sodyum tutulumunu indüklemeyen, supin ve dik pozisyonda kan basıncında düşüşe neden olur.

Hemodinamik araştırmalarda, kaptoprilin periferik arter direncinde belirgin bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Genel itibariyle, renal plazma akışında veya glomerüler filtrasyon hızında klinik açıdan anlamlı herhangi bir değişiklik meydana gelmemiştir. Hastaların çoğunda, antihipertansif etki, kaptoprilin oral yolla uygulamasından yaklaşık 15 ila 30 dakika sonra başlamıştır; pik etkiye 60 ila 90 dakika sonra erişilmiştir. Tanımlanmış bir kaptopril dozuna ilişkin kan basıncındaki maksimum azalma genelde üç ila dört hafta sonra görülebilir. Önerilen günlük dozda, antihipertansif etki uzun süreli tedavi sırasında bile devam etmektedir. Kaptopril tedavisinin geçici olarak kesilmesi, kan basıncında herhangi bir hızlı, aşırı

değişikliğe (rebound) neden olmamaktadır. Kaptopril ile hipertansiyon tedavisi, sol ventrikül hipertrofisinde bir azalmaya da neden olmaktadır.

Kalp yetmezliği olan hastalar ile gerçekleştirilen hemodinamik araştırmalar, kaptoprilin periferik sistem direncinde azalmaya ve venöz kapasitede bir artışa neden olduğunu göstermiştir. Kalpte yükleme öncesi ve sonrasında bir düşüşe (ventriküler dolum basıncında düşüş) neden olmuştur. Buna ek olarak, kaptopril tedavisi sırasında kalp debisi, çalışma endeksi ve egzersiz kapasitesinde artışlar gözlemlenmiştir. Miyokard enfarktüsünü takiben sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ($LVEF \leq 40\%$) olan hastalarda büyük bir plasebo kontrollü çalışmada, kaptoprilin (enfarktüsü takiben 3 ila 16. gün arasında başlatılan) sağkalım süresini arttırdığı ve kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Sonrasında, plaseboya kıyasla, semptomatik kalp yetmezliği gelişiminde bir gecikme ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatma gerekliliğinde bir azalma olarak gözlemlenmiştir. Plaseboya kıyasla tekrar enfarktüs ve kardiyak revaskülarizasyon prosedürlerde ve/veya diüretikler ve/veya dijitalis ile ilave ilaç gereksiniminde bir azalma ve dozajlarında bir artış meydana gelmiştir.

Retrospektif bir analiz, kaptoprilin rekürren enfarktüsler ve kardiyak revaskülarizasyon prosedürlerini azalttığını göstermiştir (çalışmanın hedef kriterleri olmamasına karşın). Miyokard enfarktüsü hastalarında bir diğer büyük, plasebo kontrollü çalışmada, kaptoprilin (olaydan sonra 24 saat içinde ve bir aylık bir süreyle verilmiştir) plaseboya kıyasla 5 hafta sonra genel mortaliteyi anlamlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. kaptoprilin toplam mortalite üzerindeki olumlu etkisi, bir yıl sonra bile hala gözlemlenebiliyordu. Tedavinin ilk gününde erken mortalite ile ilişkili negatif bir etki görülmemiştir.

Kaptoprilin kardiyak koruma etkileri, hasta yaşı veya cinsiyeti, enfarktüsün lokasyonu ve post-enfarktüsü periyodunda etkililiği kanıtlanmış eş zamanlı tedavilere (trombolitik ajanlar, beta-blokerler ve asetilsalisilik asit) bağlı olmaksızın gözlemlenmiştir.

Tip I diyabetik nefropati

Hipertansiyon ile birlikte veya olmaksızın proteinüri ile insülin bağımlı (Tip I) diyabet hastalarında gerçekleştirilen plasebo kontrollü, çok merkezli bir çift kör çalışmada (kan basıncını kontrol etmek için diğer antihipertansiflerin eş zamanlı olarak uygulanmasına izin verilmiştir), kaptoprilin, plaseboya kıyasla, başlangıç kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkma süresini anlamlı bir biçimde azalttığı (%51) ve kaptopril tedavisinde terminal böbrek yetmezliği (dializ, transplantasyon) veya ölüm insidansının plaseboya kıyasla anlamlı bir biçimde daha az yaygın olduğu (%51) gösterilmiştir. Diyabet ve mikroalbuminüri hastalarda, kaptopril tedavisi albümin atılımını iki yıl içinde azaltmıştır.

Kan basıncında düşüş ile elde edilen yararları ek olarak, kaptopril tedavisinin böbrek fonksiyonunun korunması üzerinde etkileri vardır.

İki büyük, randomize kontrollü çalışmada [ONTARGET (Tek başına Telmisartan ve Ramipril Genel Sonlanma Noktası Çalışması ile birlikte) ve VA NEPHRON-D (Veterans Affairs Diyabette Nefropati)], bir ADE inhibitörünün bir anjiyotensin-II reseptör blokleri ile kombinasyon halinde kullanımı incelenmiştir.

ONTARGET, son organ hasarı kanıtları ile birlikte kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalık veya tip II diyabet öyküsü olan hastalarla gerçekleştirilen bir çalışmadır.

VA NEPHRON-D, Tip II diyabet ve diyabetik nefropati hastalarla gerçekleştirilen bir çalışmadır.

Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonuçlar ve mortalite üzerinde anlamlı yararlı bir

etki olmadığını gösterirken, monoterapiye kıyasla hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinde artış gözlemlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri göz önüne alındığında, bu sonuçlar diğer ADE inhibitörleri ve anjiyotensin-II reseptör blokerleri için de anlamlıdır. Bu nedenle, ADE inhibitörleri ve anjiyotensin-II reseptör blokerleri, diyabetik nefropatili hastalarda eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Kardiyovasküler ve Renal Hastalık Sonlanma Noktaları ile Tip II Diyabette Aliskiren Çalışması), Tip II diyabet ve kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık veya her ikisi birden görülen hastalarda, standart bir ADE inhibitörü veya anjiyotensin-II reseptör blokeri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek üzere tasarlanmış bir çalışmadır.

Çalışma, yan etki riskinde bir artış olması nedeniyle erkenden sonlandırılmıştır. Kardiyovasküler ölüm ve inme, plasebo grubuna kıyasla aliskiren grubunda sayısal olarak daha fazlaydı ve yan etkiler ve önemli ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon), plasebo grubuna kıyasla aliskiren grubunda daha sık bildirilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Kaptopril, oral yoldan verildiğinde süratle emilir, en az %75 absorbe olur ve alındıktan 60–90 dakika sonra doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır. Yiyeceklerle beraber alınması ilacın absorpsiyonunu %30-40 oranında düşürür. Bu nedenle kaptopril yemeklerden 1 saat önce alınmalıdır.

Dağılım:

Dolaşımdaki ilacın yaklaşık %25-30'u plazma proteinlerine bağlanır. Kandaki değişmemiş kaptoprilin görünen eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir.

Biyotransformasyon:

Kaptopril, etkisini göstermek için biyotransformasyona ihtiyaç duymayan, oral yolla uygulanan aktif bir ajandır. kaptopril karaciğerde metabolize olur.

Eliminasyon:

Kandaki değişmemiş kaptoprilin görünen eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir. Absorbe edilen dozun %95'ten fazlası 24 saat içinde idrarla itrah edilir. Absorbe olan ilacın %40-50'si değişmeden, kalanı inaktif disülfid metabolitlerdir (kaptopril disülfür ve kaptopril sistein disülfür). Böbrek yetmezliği, ilacın birikmesine neden olabilir. Bu nedenle, böbrek yetmezliği olan hastalarda, doz azaltılmalı ve/veya doz aralığı uzatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, kaptoprilin anlamlı düzeyde kan-beyin bariyerini geçmediği gösterilmektedir.

Laktasyon:

Günde 3 defa oral 100 mg kaptopril alan 12 kadından oluşan bildirimde, ortalama pik süt seviyesi 4,7 mcg/L olup dozlamadan 3,8 saat sonra meydana gelmiştir. Bu verilere göre, emzirilen bir bebeğin alabildiği maksimum günlük doz, günlük maternal dozajın %0,002'sinden azdır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Kaptopril ile organojenez sırasında gerçekleştirilen hayvan çalışmalarında, herhangi bir teratojenik etki görülmemiş, ancak kaptoprilin çeşitli türlerde, gebeliğin geç döneminde fetal mortalite, büyüme geriliği ve postnatal mortalite dahil olmak üzere fetal toksisiteye neden olduğu gösterilmiştir. Klinik öncesi veriler güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksikolojisi, genotoksikite ve karsinogenisitenin incelendiği klasik çalışmalara göre insanlar için özel başka bir risk göstermemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER:

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sekonder Kalsiyum Fosfat

Nişasta

Kolloidal silikon dioksit

Etil selüloz

Mikrokristalize selüloz

Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

15-30°C arasında, ışıktan uzakta, çocukların erişemeyecekleri yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 50 tabletlik ambalajlarda.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SAN. VE TİC. A. Ş.

Barbaros Bulvarı 76 — 78

80690 Beşiktaş/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

146/27

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.01.1989

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-