



1.3.1.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Captopril Apotex 12,5 mg, tabletten
Captopril Apotex 25 mg, tabletten
Captopril Apotex 50 mg, tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Captopril Apotex 12,5 mg bevat 12,5 mg captopril.
Elke tablet Captopril Apotex 25 mg bevat 25 mg captopril.
Elke tablet Captopril Apotex 50 mg bevat 50 mg captopril.

Hulpstof met bekend effect: lactose.

Elke tablet Captopril Apotex 12,5 mg bevat 25 mg lactose.
Elke tablet Captopril Apotex 25 mg bevat 25 mg lactose.
Elke tablet Captopril Apotex 50 mg bevat 50 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Captopril Apotex 12,5 mg tabletten zijn wit, rond, plat en hebben een breukstreep op de ene kant en de inscriptie 12.5 op de andere kant.
Captopril Apotex 25 mg tabletten zijn wit, rond, plat en hebben een breukstreep op de ene kant en de inscriptie 25 op de andere kant.
Captopril Apotex 50 mg tabletten zijn wit, rond, plat en hebben een breukstreep op de ene kant en de inscriptie 50 op de andere kant.

De tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie:

Captopril Apotex is bestemd voor de behandeling van hypertensie.

Decompensatio cordis:

Captopril Apotex is bestemd voor de behandeling van chronische decompensatio cordis met afname van de systolische ventriculaire functie, in combinatie met diuretica en, indien nodig, digitalis en beta-blokkers. (Zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Myocardinfarct:

- *initiële behandeling (4 weken)*: Captopril Apotex is bestemd voor klinisch stabiele patiënten tijdens de eerste 24 uur na het infarct.



- *langdurende preventie van symptomatische decompensatio cordis*: Captopril Apotex is bestemd voor klinisch stabiele patiënten met asymptomatische linker ventrikeldysfunctie (ejectiefractie $\leq 40\%$).

Diabetisch nefropathie:

Captopril Apotex is bestemd voor de behandeling van diabetisch nefropathie met macroproteïnurie bij patiënten met type I diabetes.

(Zie rubriek 5.1)

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering moet per individu worden bepaald afhankelijk van het patiënten profiel (zie 4.4) en bloeddruk respons. De aanbevolen maximale dagdosering is 150 mg.

Hypertensie

De aanbevolen startdosering bedraagt 25-50 mg per dag verdeeld over twee doses. Om de beoogde bloeddruk te verkrijgen kan de dosering stapsgewijs worden verhoogd, met intervallen van tenminste 2 weken, tot 100-150 mg per dag verdeeld over twee doses. Captopril kan alleen gebruikt worden of in combinatie met andere bloeddrukverlagende medicatie, in het bijzonder thiazidediuretica. Een eenmaal daags doseerschema kan geschikt zijn wanneer gelijktijdige bloeddrukverlagende medicatie zoals thiazidediuretica wordt toegevoegd.

Bij patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron systeem (hypovolemie, renovasculaire hypertensie, decompensatio cordis) kan beter begonnen worden met eenmaal daags 6,25 mg of 12,5 mg. Instelling van de behandeling dient bij voorkeur plaats te vinden onder medisch toezicht. Deze doses kunnen dan tweemaal per dag worden ingenomen. De dosering kan geleidelijk worden verhoogd tot 50 mg per dag verdeeld over één of twee doses, en indien noodzakelijk tot 100 mg per dag verdeeld over één of twee doses.

Decompensatio cordis

De behandeling van decompensatio cordis met captopril dient onder medisch toezicht te worden ingesteld. De gewoonlijke startdosering bedraagt 6,25 mg - 12,5 mg twee- of driemaal daags. Titratie tot de onderhoudsdosering (75-150 mg per dag) moet worden uitgevoerd op basis van de respons van de patiënt, klinische status en verdraagbaarheid tot een maximum van 150 mg per dag in meerdere doses. De dosering moet stapsgewijs worden verhoogd met intervallen van tenminste 2 weken om de respons van de patiënt te evalueren.

Myocardinfarct

- *initiële behandeling*: de behandeling met captopril dient in het ziekenhuis zo snel mogelijk te worden gestart nadat de verschijnselen bij de patiënt wijzen op een stabiele hemodynamische toestand. Een test dosis van 6,25 mg dient te worden toegediend, gevolgd door een dosis van 12,5 mg 2 uur later en een dosis van 25 mg 12 uur later. Vanaf de volgende dag dient captopril in een dosering van 100 mg per dag te worden ingenomen, verdeeld over twee doses, en dit dient gedurende 4 weken te worden voortgezet, zolang er zich geen hemodynamische bijwerkingen voordoen. Na de 4 weken behandeling dient de patiënt opnieuw te worden onderzocht voordat een beslissing wordt genomen over behandeling in het vervolg stadium.

- *chronische behandeling*: indien de captopril behandeling niet is begonnen in de 24 uur na het myocardinfarct, wordt het aanbevolen de behandeling te starten in de periode van 3 tot 16 dagen na het infarct zodra de noodzakelijk behandlungscondities zijn bereikt (stabiele hemodynamische toestand en behandeling van resterende ischemie). Behandeling dient aan te vangen in het ziekenhuis onder strikte medische controle (met name van de bloeddruk) totdat een dosering van 75 mg wordt bereikt.

De startdosering dient laag te zijn (zie 4.4), met name als de patiënt aan het begin van de therapie een normale of lage bloeddruk heeft. De behandeling dient aan te vangen met een dosis van 6,25 mg, gevolgd door 12,5 mg driemaal daags gedurende 2 dagen, en daarna 25 mg driemaal daags



zolang er zich geen hemodynamische bijwerkingen voordoen. In het geval van symptomatische hypotensie kan, net zoals bij decompensatio cordis, de dosering van diuretica en/of andere gelijktijdig voorgeschreven vaatverwijders worden verlaagd om tot een stabiele captopril dosering te komen. Indien noodzakelijk dient de dosering captopril te worden aangepast overeenkomstig de klinische reacties van de patiënt.

Captopril kan worden gecombineerd met andere behandelingen van myocardinfarct, zoals thrombolytica, beta-blokkers en acetylsalicylzuur. (Zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Type I diabetische nefropathie

Voor patiënten met type I diabetische nefropathie bedraagt de aanbevolen dagdosering captopril 75-100 mg verdeeld over meerdere doses. Als aanvullende bloeddrukverlaging wenselijk is kan aanvullende antihypertensieve medicatie worden toegevoegd. (Zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Nierinsufficiëntie

Omdat captopril voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden dient bij patiënten met een gestoorde nierfunctie de dosering te worden verminderd of het doseringsinterval worden verhoogd. Indien bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie gelijktijdige behandeling met een diureticum is vereist, is een lisdiureticum (bijv. furosemide) te verkiezen boven een thiazidediureticum. (Zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1). Voor patiënten met een gestoorde nierfunctie worden de volgende dagdosering aanbevolen om accumulatie van captopril te voorkomen.

Creatinine klaring (ml/min/1,73 m ²)	Dagelijkse aanvangsdosering (mg)	Dagelijkse maximum dosering (mg)
> 10	25 – 50	150
21-40	25	100
10-20	12,5	75
< 10	6,25	37,5

Ouderen

Zoals ook bij andere antihypertensiva dient aandacht te worden gegeven aan het instellen van de behandeling met een lagere aanvangsdosering (6,25 mg, tweemaal daags) van oudere patiënten die mogelijk een verminderde functie van de nieren en andere organen hebben (zie boven en rubriek 4.4).

De dosering dient te worden verhoogd op basis van de bloeddruk respons, en dient zo laag mogelijk te worden gehouden als nodig voor een adequate controle.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van captopril zijn niet volledig vastgesteld. Het gebruik van captopril door kinderen en adolescenten dient onder strikte medische controle te worden gestart. De aanvangsdosering captopril bedraagt ongeveer 0,3 mg/kg lichaamsgewicht. Voor patiënten die extra voorzorgen nodig hebben (kinderen met nierfunctiestoornissen, vroeggeborenen, pasgeborenen en kleuters, aangezien hun nierfunctie niet hetzelfde is als van oudere kinderen en volwassenen) dient de aanvangsdosering slechts 0,15 mg captopril/kg lichaamsgewicht te bedragen. Gewoonlijk wordt captopril aan kinderen driemaal daags toegediend, maar de dosering en frequentie dienen individueel te worden aangepast aan de reactie van de patiënt.

Wijze van toediening

Captopril Apotex kan worden toegediend voor, tijdens of na de maaltijd.



4.3 Contra-indicaties

1. Overgevoeligheid voor captopril, voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere ACE-remmers.
2. Voorgeschiedenis van een angioneurotisch oedeem, verbandhoudend met eerder gebruik van een ACE-remmer
3. Erfelijk/ idiopatisch angioneurotisch oedeem
4. Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6)
5. Het gelijktijdig gebruik van Captopril met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (Zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypotensie

Zelden is hypotensie gezien bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie. De kans op symptomatische hypotensie is hoger bij hypertensiepatiënten met ernstige volume- en/of natriumdepletie door agressieve diuretische therapie, zoutbeperkende diëten, diarree, braken en hemodialyse. De volume- en/of natriumdepletie dient te worden gecorrigeerd voordat toediening van een ACE-remmer en een lagere aanvangsdosering kan worden overwogen.

Patiënten met decompensatio cordis hebben een grotere kans op hypotensie en daarom wordt een lager aanvangsdosering aanbevolen wanneer een behandeling met een ACE-remmer wordt begonnen. Aandacht wordt gevraagd wanneer de dosering captopril of diureticum wordt verhoogd van patiënten met decompensatio cordis.

Zoals bij elk bloeddrukverlagend middel kan excessieve bloeddrukverlaging bij patiënten met ischemische, cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen het risico van een myocardinfarct of beroerte vergroten. Als zich hypotensie ontwikkelt, moet de patiënt op de rug gelegd worden. Volume repletie met intraveneuze fysiologische zoutoplossing kan nodig zijn.

Renovasculaire hypertensie

Er is een verhoogde kans op hypotensie en nierinsufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale nierarteriestenose of arteriestenose bij slechts één functionele nier met een ACE-remmer worden behandeld. Verlies van de nierfunctie kan optreden met slechts geringe veranderingen in het serumcreatinine. Bij deze patiënten moet de behandeling worden ingesteld onder streng medisch toezicht, met lage doses, zorgvuldige dosistitratie en controle van de nierfunctie.

Nierinsufficiëntie

In geval van een gestoorde nierfunctie (creatinine klaring $\leq 40 \text{ ml/min}$), moet de aanvangsdosering van captopril worden aangepast aan de creatinine klaring van de patiënt (zie 4.2) en vervolgens op de reactie van de patiënt op de behandeling. Routinematige controle op kalium en creatinine spiegels hoort bij deze patiënten tot het medisch gebruik.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

**Angio-oedeem**

Angio-oedeem van de extremiteiten, gezicht, lippen, slijmvliezen, tong, glottis of larynx kan zich voordoen bij patiënten die met een ACE-remmer worden behandeld, met name tijdens de eerste weken van de behandeling. In zeldzame gevallen kan echter ernstig angio-oedeem ontstaan na langdurige behandeling met een ACE-remmer. De behandeling moet dan direct worden gestaakt. Angio-oedeem van de tong, glottis of larynx kan fataal zijn. Er moet onmiddellijk worden behandeld. De patiënt moet worden opgenomen en ten minste 12 tot 24 uur worden geobserveerd en mag pas worden ontslagen als de klachten volledig verdwenen zijn.

Hoest

Hoest is gemeld bij gebruik van ACE-remmers. De hoest karakteriseert zich als niet-productief, persistent en verdwijnt na het staken van het gebruik.

Leverinsufficiëntie

In zeldzame gevallen is het gebruik van ACE-remmers in verband gebracht met cholestatische icterus die voortschrijdt tot fulminante levernecrose en (soms) de dood. Het mechanisme voor dit syndroom is niet bekend. Bij patiënten die tijdens het gebruik van ACE-remmers icterus ontwikkelen of een verhoging van leverenzymwaarden, dient de behandeling met ACE remmers gestaakt te worden en passende medische nazorg te worden verleend.

Hyperkaliëmie

Verhoging van het serum kalium is gezien bij enige patiënten die met ACE-remmers, inclusief captopril, zijn behandeld. Patiënten met een verhoogde kans op het ontwikkelen van hyperkaliëmie zijn die met nierinsufficiëntie, diabetes mellitus of zij die gelijktijdig kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen en kalium-bevattende keukenzoutvervangers gebruiken; of die patiënten, die andere geneesmiddelen die in verband worden gebracht met een verhoging van het serumkalium (bijv. heparine), gebruiken. Als gelijktijdig gebruik van deze middelen noodzakelijk is wordt regelmatige controle van het serumkalium aanbevolen.

Lithium

De combinatie van lithium met captopril wordt niet aanbevolen (zie 4.5).

Aorta- en mitraalstenose/Obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

ACE-remmers moeten voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met obstructie van de linkerventrikel klep en het uitstroomkanaal en worden vermeden in gevallen van cardiogene shock en hemodynamisch significante obstructie.

Neutropenie/Agranulocytose

Neutropenie/agranulocytose, thrombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die ACE-remmers, inclusief captopril, gebruikte. Bij patiënten met een normale nierfunctie en zonder andere complicerende factoren tredt neutropenie zelden op. Captopril dient met extra voorzorg te worden te worden gebruikt door patiënten met collageenziekte van de bloedvaten, behandeling met immunosuppressiva, behandeling met allopurinol of procaïnamide, of een combinatie van deze complicerende factoren met name als er al een nierfunctiestoornis is. Enige van deze patiënten ontwikkelde serieuze infecties welke in enkele gevallen niet reageerde op een intensieve antibiotica behandeling.

Als captopril door dergelijke patiënten wordt gebruikt wordt het aanbevolen een witte bloedcel- en differentieeltelling uit te voeren voor aanvang van de behandeling, elke twee weken gedurende de eerste 3 maanden van de captoprilbehandeling, en periodiek daarna. De patiënten dienen te worden geïnstrueerd gedurende de behandeling elk verschijnsel van infectie (bijv. keelpijn, koorts) te melden, aangezien dan een differentiële witte bloedceltelling moet worden uitgevoerd. Captopril en andere gelijktijdige medicatie (zie 4.5) dienen te worden gestaakt indien neutropenie (neutrofielen minder dan 1000/mm³) wordt bepaald of vermoed.

Bij de meeste patiënten normaliseerde het aantal neutrofielen snel na staken van captopril.

**Proteïnurie**

Proteïnurie kan zich vooral voordoen bij patiënten met een reeds bestaande verminderde nierfunctie, of die met relatief hoge doses ACE-remmer worden behandeld.

Proteïnurie van meer dan 1 g per dag is gezien bij 0,7% van de patiënten die captopril gebruiken. In meerderheid betrof het patiënten met een reeds bestaande verminderde nierfunctie, en/of die met relatief hoge doses captopril (meer dan 150 mg/dag) werden behandeld. Nefrotisch syndroom ontstond bij ongeveer 1/5 deel van de patiënten met proteïnurie. Over het algemeen verminderde of verdween de proteïnurie binnen 6 maanden, ongeacht of captopril werd voortgezet of niet.

Parameters van de nierfunctie, zoals BUN en creatinine, zijn zelden gewijzigd bij patiënten met proteïnurie.

Bij patiënten met een eerdere nieraandoening dient het urine-eiwit (dipstick in eerste ochtendurine) bepaald te worden vóór de aanvang van de therapie, en regelmatig daarna.

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie

Anafylactoïde reacties zijn beschreven bij patiënten die tijdens therapie met een andere ACE-remmer een desensibilisatiebehandeling kregen met hymenoptera toxine. Deze reacties werden bij deze patiënten voorkomen door de behandeling met de ACE-remmer tijdelijk te staken, maar traden opnieuw op na een onbewuste nieuwe blootstelling.

Derhalve dienen dergelijke desensibilisatiebehandelingen voorzichtig uitgevoerd te worden bij patiënten die met ACE-remmers behandeld worden.

Anafylactoïde reacties tijdens high-flux dialyse/LDL-afereze: anafylactoïde reacties zijn gemeld bij patiënten die gehemodialyseerd worden met high-flux dialyse membranen of LDL-afereze met dextranulfaatabsorptie ondergaan. Bij deze patiënten dient daarom te worden overwogen een ander type dialysemembraan of andere medicatie te gebruiken.

Chirurgie/Anesthesie

Hypotensie kan optreden bij patiënten die een grote chirurgische ingreep ondergaan of met anesthetica worden behandeld waarvan bekend is dat ze de bloeddruk verlagen. Als hypotensie optreedt kan dit worden gecorrigeerd door volumevergroting.

Diabetische patiënten

In de eerste maand van behandeling met een ACE-remmer dient de bloedglucosespiegel nauwkeurig te worden gevolgd bij patiënten die eerder behandeld zijn met orale antidiabetica of insuline.

Etnische verschillen

Evenals andere ACE-remmers, is captopril blijkbaar minder effectief in het verlagen van de bloeddruk bij personen met een donkere huidskleur dan bij personen met een lichte huidskleur, mogelijk als gevolg van een hogere prevalentie van een laag-renine status in de hypertensiepopulatie met een donkere huidskleur.

Zwangerschap Therapie met ACE-remmers moet niet gestart worden tijdens zwangerschap.

Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubriek 4.3 en 4.6)

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.



4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Kaliumsparende diuretica of kaliumsupplementen

ACE remmers versterken het kaliumverlies door diuretica. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamtereen of amiloride kaliumsupplementen of kalium-bevattende zoutvervangers kunnen leiden tot een significante toename van het serumkaliumgehalte. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is in verband met hypokaliëmie, moet dit voorzichtig gebeuren en onder frequente controle van het serumkalium (zie 4.4).

Diuretica (thiazide- of lisdiuretica)

Voorafgaande behandeling met hoge doses diuretica kan resulteren in volumedepletie en een risico op hypotensie wanneer therapie met captopril gestart wordt (zie 4.4). De hypotensieve effecten kunnen verlaagd worden door het onderbreken van de diureticumtherapie, door toegenomen vocht- of zoutinname of door de therapie te starten met een lage doses captopril. Echter, in specifieke studies met hydrochloorthiazide of furosemide zijn geen klinisch significante interacties gevonden.

Andere antihypertensieve middelen

Captopril kan veilig worden gecombineerd met andere gewoonlijk gebruikte antihypertensiva (bijv. beta-blokkers en langwerkende calciumantagonisten). Gelijktijdig gebruik van deze middelen kan het bloeddrukverlagende effect van captopril versterken. Behandeling met nitroglycerine en andere nitraten, of andere vasodilatoren dient met voorzorg te gebeuren.

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1)

Geneesmiddelen bij acuut myocardinfarct

Captopril kan gelijktijdig gebruikt worden met acetylsalicylzuur (in cardiologische doses), thrombolytica, beta-blokkers en/of nitraten bij patiënten met een myocardinfarct.

Lithium

Reversibele toename van het serum lithiumgehalte en toxiciteit zijn gemeld tijdens het gelijktijdig gebruik van lithium en ACE-remmers. Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan het risico van een lithium intoxicatie vergroten en het reeds bestaande risico op lithium intoxicatie met ACE-remmers verhogen. Het gebruik van captopril met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie bewezen noodzakelijk is, dient zorgvuldige controle van de serum lithiumspiegels uitgevoerd te worden (zie 4.4).

Tricyclische antidepressiva/Antipsychotica

ACE-remmers kunnen het bloeddrukverlagende effect van bepaalde tricyclische antidepressiva en antipsychotica versterken (zie 4.4). Orthostatische hypotensie kan optreden. Allopurinol, procaïnamide, cytostatica of immunosuppressiva: gelijktijdige toediening met ACE-remmers kan leiden tot een verhoogde kans op leukopenie, in het bijzonder wanneer de laatstgenoemden worden gebruikt in een hogere doses dan op dit moment aanbevolen.

**Niet steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's)**

Het is beschreven dat NSAID's en ACEremmers een additief effect hebben op de stijging van het serumkaliumgehalte, terwijl de nierfunctie kan verminderen. Deze effecten zijn, in principe, omkeerbaar. Zelden kan acute nierinsufficiëntie optreden, in het bijzonder bij patiënten die al een verminderde nierfunctie hebben, zoals ouderen of patiënten met uitdrogingsverschijnselen. Door langdurige toediening van NSAID's kan het antihypertensief effect van een ACE-remmer afnemen.

Sympaticomimetica

Kunnen het bloeddrukverlagende effect van ACE-remmers verminderen; patiënten dienen zorgvuldig te worden gevolgd.

Antidiabetica

Farmacologische studies lieten zien dat ACE-remmers, inclusief captopril, bij diabetes het bloedglucose-verlagende effect van insuline en orale antidiabetica, zoals sulfonylureumderivaten, kunnen versterken. Als deze erg zeldzame interactie optreedt kan het bij gelijktijdig gebruik van ACEremmers nodig zijn de dosering van het antidiabeticum te verlagen.

Klinische chemie Captopril kan een fout positieve reactie op aceton in de urine geven.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**Zwangerschap**

Het gebruik van ACE-remmers gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontraïndiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de kans op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3).

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

De beperkte beschikbare farmacokinetische gegevens laten zeer lage concentraties in de moedermelk zien (zie rubriek 5.2). Hoewel deze concentraties klinisch irrelevant lijken, wordt het gebruik van Captopril Apotex tijdens het geven van borstvoeding niet aanbevolen bij vroeggeborenen en in de eerste weken na de geboorte, omdat er een hypothetisch risico op cardiovasculaire en renale effecten bestaat en omdat er onvoldoende klinische ervaring is.

Als het kind wat ouder is, kan het gebruik van Captopril Apotex tijdens borstvoeding worden overwogen als de behandeling noodzakelijk is voor de moeder en het kind wordt gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen.



4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zoals ook bij andere antihypertensiva kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen zijn verminderd, met name aan het begin van de behandeling, na doseringswijzigingen en bij gebruik in combinatie met alcohol, maar deze effecten zijn afhankelijk van de persoonlijke gevoeligheid.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die zijn gemeld tijdens behandeling met captopril en/of therapie met ACE-remmer met de volgende frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) zijn:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

zeer zelden: neutropenie/agranulocytosis (zie 4.4), pancytopenie vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie 4.4), anemie (inclusief aplastisch en hemolytisch), trombocytopenie, lymfadenopathie, eosinofilie, auto-immuun ziekten en/of aanwezigheid van antinucleaire antistoffen.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

zelden: anorexie

zeer zelden: hyperkaliëmie, hypoglykemie (zie 4.4)

Psychische stoornissen:

vaak: slaapstoornissen

zeer zelden: verwarring, depressie

Zenuwstelselaandoeningen

vaak: smaakverlies, duizeligheid

zelden: slaperigheid, hoofdpijn en paresthesie

zeer zelden: cerebrovasculair accident, waaronder beroerte, en syncope

Oogaandoeningen

zeer zelden: onscherp zien

Hartaandoeningen

soms: tachycardie of tachyarrhythmieangina pectoris, palpitaties

zeer zelden: hartstilstand, cardiogene shock

Bloedvataandoeningen

soms: hypotensie (zie 4.4), syndroom van Raynaud, flush, bleekheid

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

vaak: droge, prikkelende (niet-productieve) hoest (zie 4.4) en dyspnoe

zeer zelden: bronchospasme, rhinitis, allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie

Maagdarmsstelselaandoeningen

vaak: misselijkheid, braken, maagirritaties, abdominale pijn, diarree, constipatie, droge mond

zelden: stomatitis/afteuze ulcers

zeer zelden: glossitis, maagzweer, pancreatitis

Lever- en gal aandoeningen

zeer zelden: leverinsufficiëntie en cholestase (waaronder geelzucht), hepatitis met necrose, verhoogde leverenzymwaarden en bilirubine.



Huid- en onderhuid aandoeningen

vaak: pruritus met en zonder rash, rash, en alopecia

soms: angio-oedeem (zie 4.4)

zeer zelden: urticaria, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, lichtovergevoeligheid, erythrodermie, pemfigoïde reacties en exfoliatieve dermatitis

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

zeer zelden: myalgie, arthralgie

Nier- en urinewegaandoeningen

zelden: nierfunctiestoornissen inclusief nierinsufficiëntie, polyurie, oligurie, verhoogde plasfrequentie

zeer zelden: nefrotisch syndroom,

Voortplantingsstelsel- en borst aandoeningen

zeer zelden: impotentie, gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

soms: pijn op de borst, vermoeidheid, malaise

zeer zelden: koorts

Onderzoeken

zeer zelden: proteïnurie, eosinofilie, verhoogd serumkalium, verlaagd serumnatrium, verhoging van bloed ureum stikstof (BUN), serumcreatinine en serumbilirubine, verlaging van hemoglobine, hematocriet, leucocyten, trombocyten, aanwezigheid antinucleaire antistoffen (ANA), verhoogde erythrocyt sedimentatie snelheid (ESR).

4.9 Overdosering

Verschijnselen van overdosering zijn ernstige hypotensie, shock, stupor, bradycardie, elektrolytafwijkingen en nierfalen.

Als de overdosis recent is ingenomen kan men maatregelen nemen om absorptie te voorkomen (bijv. maagspoeling en toediening van adsorberende middelen en natriumsulfaat, binnen 30 minuten na inname) en de eliminatie dient te worden versneld.

Wanneer zich hypotensie voordoet moet de patiënt in shockhouding worden gelegd, en moeten snel zout en volumesupplementen worden toegediend. Behandeling met angiotensine-II moet worden overwogen. Bradycardie of sterke vagusreacties moeten worden behandeld met atropine. Het gebruik van een pacemaker kan worden overwogen.

Captopril kan uit de circulatie worden verwijderd door hemodialyse.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmers, ATC-code: C09AA01.

Captopril is een zeer specifieke competitieve remmer van het angiotensine-I-converting enzym (ACEremmer). De gunstige effecten lijken vooral het gevolg te zijn van de suppressie van het plasmarenineangiotensine-aldosteronsysteem. Renine is een endogeen enzym dat door de nieren wordt gesynthetiseerd en aan de bloedsomloop wordt afgegeven waar het angiotensinogeen omzet naar het relatief inactieve decapeptide angiotensine-I. Angiotensine-I wordt vervolgens door het angiotensine converting enzym omgezet in angiotensine-II. Angiotensine-II is een potente vasoconstrictor verantwoordelijk voor arteriële vasoconstrictie en verhoogde bloeddruk, als ook voor de stimulatie van aldosteron afgifte door het bijnierschors. Remming van ACE resulteert in een



verlaagd plasma angiotensine-II, wat leidt tot verlaagde vasopressor activiteit en verminderde aldosteron afgifte.

Alhoewel deze laatste vermindering klein is kan een kleine toename van het serumkalium optreden, naast natrium en water excretie. Het tegenhouden van de negatieve feedback van angiotensine-II op de reninesecretie resulteert in een verhoging van de plasmarenine-activiteit.

Een andere functie van het convertend enzym is de afbraak van het krachtige vasodepressieve kininepeptide bradykinine tot inactieve metabolieten. Daarom leidt inhibitie van ACE in een verhoogde activiteit van het circulerend en lokale kallikreine-kinine-systeem dat bijdraagt aan perifere vasodilatatie door activering van het prostaglandinesysteem; het is mogelijk dat dit mechanisme betrokken is bij het hypotensieve effect van ACE-remmers en verantwoordelijk is voor bepaalde bijwerkingen.

De maximale bloeddrukdaling wordt meestal 60 tot 90 minuten na de orale toediening van een enkele dosis captopril waargenomen. De duur van het effect is dosis gerelateerd. De bloeddrukdaling kan progressief zijn, zodat om een maximaal therapeutisch effect te verkrijgen, verscheidene weken van toediening nodig kunnen zijn. Het bloeddrukverlagende effect van captopril een thiazidediuretica zijn additief.

Bij patiënten met hypertensie veroorzaakt captopril in liggende en staande houding bloeddrukdaling, zonder optreden van compensatoire stijging van de hartfrequentie of water- en natrium-retentie. Bij hemodynamisch onderzoek veroorzaakte captopril een aanmerkelijke reductie van de perifere vaatweerstand. In het algemeen waren er geen klinisch significante veranderingen in de nierdoorbloeding of glomerulaire filtratiesnelheid. Bij de meeste patiënten begint het bloeddrukverlagende effect ongeveer 15 tot 30 minuten na orale toediening van captopril; het maximale effect werd na 60 tot 90 minuten bereikt. De maximale bloeddrukverlaging van een bepaalde dosis captopril is algemeen na drie tot vier weken zichtbaar. Bij gebruik van de voorgeschreven dagdoseringen blijft het bloeddrukverlagende effect ook bij langdurige behandeling gehandhaafd. Tijdelijk staken van het captoprilgebruik leidt niet tot een snelle excessieve stijging van de bloeddruk (rebound). De behandeling met captopril van hypertensie vermindert ook linker ventrikel hypertrofie.

Hemodynamisch onderzoek bij patiënten met decompensatio cordis liet zien dat captopril een reductie veroorzaakt van de perifere systemische weerstand en een toename van de veneuze capaciteit. Dit resulteert in een reductie van de pre-load en after-load van het hart (reductie van de ventriekeldruk).

Daarnaast gaf behandeling met captopril een stijging van de hart output en inspanningstolerantie te zien.

In een grote placebo-gecontroleerde studie bij patiënten met linker ventrikel dysfunctie (LVEF \leq 40%) na een myocardinfarct, is het gebleken dat captopril (geïnitieerd tussen de 3de en de 16de dag na het infarct) de overlevingsperiode verlengde en de cardiovasculaire mortaliteit verminderde. Dit laatste kwam tot uiting in een vertraagd ontstaan van symptomatische hartfalen en een verminderde noodzaak voor ziekenhuisopname i.v.m. hartfalen, in vergelijking met placebo. Er was ook een vermindering t.o.v. placebo van het opnieuw optreden van een hartinfarct, van de noodzaak tot het verrichten van coronaire revascularisatie procedures en/of de noodzaak van additionele medicatie met diuretica en/of digitalis of doseringsverhogingen hiervan.

Een retrospectieve analyse toonde aan dat captopril het aantal herhalingen van een infarct en coronaire revascularisatie procedures verminderden (beide geen primaire criteria van het onderzoek). Een andere grote, placebo-gecontroleerde studie bij patiënten met myocardinfarct liet zien dat captopril (toegediend binnen 24 uur na het infarct en gedurende één maand) na 5 weken de totale mortaliteit significant verlaagde in vergelijking met placebo. Het positieve effect van captopril op de mortaliteit was zelf na één jaar nog zichtbaar. Er was geen aanwijzing gevonden van een negatief effect op de vroege mortaliteit op de eerste behandeldag.

Het beschermende effect van captopril op het hart is onafhankelijk van leeftijd of geslacht van de patiënt, plaats van het infarct, en gelijktijdige behandelingen met bewezen effectiviteit in de periode na het infarct (thrombolytica, beta-blokkers en acetylsalicylzuur).



Type I diabetische nefropathie

In een placebo-gecontroleerd, multicenter-, dubbelblind-, klinisch onderzoek bij patiënten met insuline-afhankelijke diabetes mellitus (type I) en proteïnurie, met of zonder hypertensie (gelijktijdig gebruik van andere antihypertensiva om bloeddruk te controleren werd toegestaan), verminderde (51%) captopril t.o.v. placebo statistisch significant de tijd nodig voor verdubbeling van het serumcreatinine; de incidentie van terminale nierinsufficiëntie (dialyse, niertransplantatie) en overlijden trad eveneens significant minder op bij captopril dan bij placebo (51%). Bij patiënten met diabetes mellitus en micro-albuminurie vermindert captopril de albumine-excretie binnen twee jaar. Het effect van captopril op het behoud van de nierfunctie komt boven op het voordeel dat ontstaat door de verlaging van de bloeddruk.

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Captopril is na orale toediening werkzaam en heeft geen biotransformatie nodig om actief te zijn. De gemiddelde minimale absorptie bedraagt ongeveer 75%. Binnen 60-90 minuten worden maximale plasmaconcentraties bereikt. Aanwezigheid van voedsel in het maagdarmkanaal vermindert de absorptie met ongeveer 30-40%. De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 25-30%.

De schijnbare plasma-eliminatiehalfwaardetijd van ongewijzigd captopril is waarschijnlijk ongeveer 2 uur. Gedurende 24 uur wordt meer dan 95% van de geabsorbeerde dosis in de urine uitgescheiden; 40-50% in ongewijzigde vorm en de rest als inactieve disulfide metabolieten (captoprildisulfide en captoprilcysteïnedisulfide). Verminderde nierfunctie kan leiden tot accumulatie van captopril. Daarom dient bij patiënten met een verminderde nierfunctie de dosering te worden verlaagd of de doseringsinterval te worden verlengd (zie 4.2.).

Studies met dieren wijzen erop dat captopril de bloedschermbarrière niet in belangrijke mate passeert.

Borstvoeding

Bij twaalf vrouwen die drie maal daags 100 mg oraal captopril namen, lagen de hoogste melkconcentraties gemiddeld op 4,7 µg/l, 3,8 uur na de dosis. Op basis van deze gegevens is de



maximale dagelijkse dosis die een pasgeboren kind bij borstvoeding binnenkrijgt minder dan 0,002% van de dagelijkse dosis van de moeder,

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Dierstudies met captopril, die werden uitgevoerd tijdens de organogenese lieten geen teratogeen effect zien, maar captopril heeft foetale toxiciteit veroorzaakt in verschillende diersoorten, inclusief foetale mortaliteit tijdens de late zwangerschap, groeivertraging en postnataal overlijden in de rat. Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniteit.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- microkristallijne cellulose
- maïszetmeel
- lactose
- stearinezuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Aluminium blisterverpakkingen van 30 en 90 stuks en HDPE-tablettencontainers van 500 stuks. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet van toepassing.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Apotex Europe BV
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nederland

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 19987 Captopril Apotex 12,5 mg, tabletten
RVG 19988 Captopril Apotex 25 mg, tabletten
RVG 19989 Captopril Apotex 50 mg, tabletten



CAPTOPRIL APOTEX 12,5/25/50 mg

RVG 19987/19988/19989

Version 2017_06

Module 1.3.1.1

SPC

Page 14 of 14

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 december 1997.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 7: 20 juni 2017