1 Naam van het geneesmiddel

Captopril Mylan 25 mg, tabletten
Captopril Mylan 50 mg, tabletten

2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke tablet bevat respectievelijk 25 mg of 50 mg captopril.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke tablet bevat respectievelijk 25 mg of 50 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 Farmaceutische vorm

Tabletten.

Captopril Mylan 25 mg, tabletten:
Captopril Mylan 25 mg tabletten zijn wit, achthoekig, met deelstrepen in de vorm van een kruis met één karakter: “C” “T” “2” “5” in elke kwadrant (C/T/2/5) aan de ene kant en “G” aan de andere kant. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

Captopril Mylan 50 mg, tabletten:
Captopril Mylan 50 mg tabletten zijn wit, ovaal, met “CT/50” aan de ene kant en “G” aan de andere kant en de tabletten zijn voorzien van een breukgleuf. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4 Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie: Captopril Mylan is bestemd voor de behandeling van hypertensie.

Decompensatio cordis: Captopril Mylan is bestemd voor de behandeling van chronische decompensatio cordis met een verminderde systolische ventriculaire functie, in combinatie met diuretica en, indien nodig, digitalis en beta-blokkers.

myocardinfarct:
- *Initiële behandeling (4 weken)*: Captopril Mylan is bestemd voor klinische stabiele patiënten tijdens de eerste 24 uur na het infarct.
- *Langdurige preventie van symptomatische decompensatio cordis*: Captopril Mylan is bestemd voor klinisch stabiele patiënten met asymptomatische linker ventrikeldysfunctie (ejectie fractie ≤ 40%).

Type I diabetische nefropathie:
Captopril Mylan is bestemd voor de behandeling van diabetische nefropathie met macroproteïnurie bij patiënten met type I diabetes (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Een dosering van 6,25 mg en 12,5 mg is niet mogelijk met Captopril Mylan. U dient hiervoor andere geschikte formuleringen te gebruiken.

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 (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1). 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 tot 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 noodzakelijke behandelingscondities 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 rubriek 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.

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 (bijvoorbeeld furosemide) te verkiezen boven een thiazidediureticum.

Voor patiënten met een gestoorde nierfunctie worden de volgende dagdoseringen aanbevolen om accumulatie van captopril te voorkomen.

Creatinine klaring (ml/min/1.73 m^2)	Dagelijkse aanvangsdosering (mg)	Dagelijkse maximum dosering (mg)
> 40	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 Mylan kan worden toegediend voor, tijdens of na de maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere ACE remmers.
- Voorgeschiedenis van een angioneurotisch oedeem, verbandhoudend met eerder gebruik van een ACE-remmer.
- Hereditair/ idiopatisch angioneurotisch oedeem.

- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Captopril Mylan met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met captopril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

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 lagere 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 myocardinfart 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 ≤ 40ml/min), moet de aanvangsdosering van captopril worden aangepast aan de creatinine klaring van de patiënt (zie rubriek 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.

Overgevoeligheid/angio-oedeem: angio-oedeem van het gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of larynx is gemeld bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers, inclusief captopril. Dit kan op elk moment tijdens de behandeling gebeuren. In dergelijke gevallen dient captopril onmiddellijk te worden gestaakt en dient er passende controle te worden ingesteld om er zeker van te zijn dat alle symptomen verdwenen zijn alvorens de patiënt wordt ontslagen. In die gevallen waarin de zwelling is beperkt tot het gezicht en de lippen verdween de aandoening meestal zonder behandeling, hoewel antihistaminica nuttig waren om de symptomen te verlichten. Angio-oedeem kan in combinatie met larynxoedeem fataal zijn. Waar sprake is van betrokkenheid van de tong, de glottis of de larynx, waardoor luchtwegobstructie kan ontstaan, geschikte therapie (bijvoorbeeld subcutane oplossing van epinefrine 1:1.000 (0,3 ml tot 0,5 ml) en/of maatregelen die de luchtweg te openen, dienen snel toegediend te worden.

Er is vermeld dat negroïde patiënten die ACE-remmers innemen een hogere incidentie van angio-oedeem hebben in vergelijking met niet- negroïde patiënten.

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis captopril worden gestart. Behandeling met captopril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het starten van een behandeling met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, die niet gerelateerd is aan ACE-remmer therapie, kunnen een verhoogd risico lopen op angio-oedeem als ze een ACE-remmer gaan gebruiken (zie rubriek 4.3). Intestinaal angio-oedeem is zelden gemeld bij patiënten die behandeld worden met ACE-remmers. Deze patiënten vertoonden buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken); in sommige gevallen was er geen voorafgaande gezicht angio-oedeem en waren de C-1 esterase niveaus normaal. De angio-oedeem werd gediagnosticeerd door procedures, waaronder abdominale CT-scan of echografie of tijdens een chirurgische ingreep, en de symptomen verdwenen na het stoppen van de ACE-remmer. Intestinaal angio-oedeem moet worden opgenomen in de differentiële diagnose van patiënten op ACE-remmers die buikpijn hebben (zie rubriek 4.8).

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.

Serumkalium: ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of co-trimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

Aorta- en mitralisklepstenose/Obstructieve hypertrofische cardiomyopathie/cardiogene shock: 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, gebruikten. Bij patiënten met een normale nierfunctie en zonder andere complicerende factoren treed neutropenie zelden op. Captopril dient met extra voorzorg 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 een nierfunctiestoornis is. Sommige van deze patiënten ontwikkelde serieuze infecties welke in enkele gevallen niet reageerden op een intensieve antibiotica behandeling.

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

Bij de meeste patiënten normaliseert 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 zes maanden, ongeacht of captopril werd voorgezet 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.

Anafylactoide reacties tijdens desensibilisatie: aanhoudende levensbedreigende 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-aferese: anafylactoïde reacties zijn gemeld bij patiënten die gehemodialyseerd worden met high-flux dialyse membranen of LDL-aferese met dextransulfaatabsorptie 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.

Risico op hypokaliëmie: de combinatie van een ACE-remmer met een thiazidediureticum **zou** hypokaliëmie kunnen veroorzaken. Het is belangrijk om regelmatige op (hypo)kaliemie te controleren.

Combinatie met lithium: Captopril Mylan dient niet gelijktijdig met lithium gegeven te worden, omdat het de lithiumtoxiciteit kan versterken (zie rubriek 4.5).

Etnische verschillen: evenals andere ACE-remmers, is captopril blijkbaar minder effectief in het verlagen van de bloedruk 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.

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.

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 rubrieken 4.3 en 4.6).

Hulpstoffen: Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen: Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers: Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met captopril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamtereen of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van captopril met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende

diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van captopril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

Ciclosporine: Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Heparine: Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en heparine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

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 rubriek 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 van 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 (bijvoorbeeld 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.

Alfa-blokkers: gelijktijdige toediening van alfa-blokkers kan het bloeddrukverlagende effect van captopril verhogen, wat de kans op orthostatische hypotensie kan vergroten.

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

Tricyclische antidepressiva/Antipsychotica: ACE-remmers kunnen het bloeddrukverlagende effect van bepaalde tricyclische antidepressiva en antipsychotica versterken (zie rubriek 4.4). Orthostatische hypotensie kan optreden.

Allopurinol, procaïnamide, cytostatica of immunosuppresiva: 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.

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, het bloedglucose-verlagende effect van insuline en orale antidiabetica, zoals sulfonylureumderivaten, kunnen versterken. Als deze erg zeldzame interactie optreedt, dan kan het bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers nodig zijn de dosering van het antidiabeticum te verlagen.

Lithium: omkeerbare 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 en dient er zorgvuldige controle van de serum lithiumspiegels uitgevoerd te worden als de combinatie bewezen noodzakelijk is (zie rubriek 4.4).

Niet steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's): het is beschreven dat NSAID's en ACE- remmers een additief effect hebben op de stijging van het serumkaliumgehalte, terwijl de nierfunctie kan verminderen. Deze effecten zijn, in principe, omkeerbaar. Zelden zal 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.

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

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS): 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).

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 rubrieken 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 voorzetten 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 rubrieken 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 Mylan tijdens het geven van borstvoeding niet aanbevolen bij vroeg geborenen 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 Mylan 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

De frequentie is als volgt gedefinieerd: vaak (> 1/100, 1/10), soms (>1/1.000, <1/100), zelden (>1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens).

Bijwerkingen die zijn gemeld tijdens behandeling met captopril en/of therapie met ACE-remmer zijn:

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:
Zelden: anorexie
Zeer zelden: hyperkaliëmie, hypoglykemie (zie rubriek 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 tachyarrythmie, angina pectoris, palpitaties
Zeer zelden: hartstilstand, cardiogene shock

Bloedvataandoeningen:
Soms: hypotensie (zie rubriek 4.4), syndroom van Raynaud, blozen, bleekheid

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:
Vaak: droge, prikkelende (niet-productieve) hoest (zie rubriek 4.4) en dyspnoe
Zeer zelden: bronchospasme, rhinitis, allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie

Maagdarmstelselaandoeningen:
Vaak: misselijkheid, braken, maagirritaties, abdominale pijn, diarree, verstopping, droge mond
Zelden: stomatitis/afteuze ulcers, intestinale angio-oedeem (zie rubriek 4.4)
Zeer zelden: glossitis, maagzweer, pancreatitis

Lever- en galaandoeningen:
Zeer zelden: leverinsufficiëntie en cholestase (waaronder geelzucht), hepatitis met necrose, verhoogde leverenzymwaarden en bilirubine.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: pruritus met en zonder huiduitslag, huiduitslag en alopecia
Soms: angio-oedeem (zie rubriek 4.4)
Zeer zelden: urticaria, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, lichtovergevoeligheid, erytrodermie, pemfigoïde reacties en exfoliatieve dermatitis
Niet bekend: psoriasis, verergering van psoriasis

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:
Zeer zelden: myalgie, arthralgie

Nier- en urinewegaandoeningen:
Zelden: nierfunctiestoornissen inclusief nierinsufficiëntie, polyurie, oligurie, verhoogde plasfrequentie
Zeer zelden: nefrotisch syndroom

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:
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 bloedureum stikstof (BUN), serumcreatinine en serumbilirubine, verlaging van hemoglobine, hematocriet, leucocyten, thrombocyten, aanwezigheid antinucleaire antistoffen (ANA), verhoogde erythrocyt sedimentatie snelheid (ESR)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

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 (bijvoorbeeld maagspoeling en toediening van adsorberende middelen en natriumsulfaat, binnen 30 minuten na inname) en de eliminatie dient te worden versneld als de inname recent is. Wanneer zich hypotensie voordoet moet de patiënt in shockhouding worden gelegd en moet er snel zout en volumesupplementen worden toegediend. Behandeling met angiotensine-II moet worden overwogen. Bradycardie of sterke vagusreacties moeten worden behandeld door toediening van 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 (ACE- remmer). De gunstige effecten lijken vooral het gevolg te zijn van de suppressie van het plasmarenine- angiotensine-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-ll, 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 converting 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 en 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-Ioad en after-Ioad van het hart (reductie van de ventrikeldruk). 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 ≤ 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 verminderde (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 rubriek 4.2.).

Studies met dieren wijzen erop dat captopril de bloedhersenbarriere 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 preklinisch 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 postnataaloverlijden 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

Captopril Mylan, tabletten 25 mg en 50 mg bevatten:
microkristallijne cellulose (E460), lactose, maïszetmeel, stearinezuur (E570) en natriumzetmeelglycollaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doordrukstrips: doosjes met 28, 30, 50 of 60 tabletten.
Kunststof flacons: 30, 60 of 100 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7 Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Mylan B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

8 Nummers van de vergunning voor het in de handel brengen

Captopril Mylan 25 mg, tabletten: RVG 23683
Captopril Mylan 50 mg, tabletten: RVG 23684

9 Datum van eerste verlenging van de vergunning/verlenging van de vergunning

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 oktober 1998
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 27 oktober 2013

10 Datum van herziening van de tekst

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 3 april 2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (ww.cbg-meb.nl).