

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Captopril/HCT AL 25/12,5
Captopril 25 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg pro Tablette

Captopril/HCT AL 25/25
Captopril 25 mg/ Hydrochlorothiazid 25 mg pro Tablette

Captopril/HCT AL 50/25
Captopril 50 mg/Hydrochlorothiazid 25 mg pro Tablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Captopril/HCT AL 25/12,5

Jede Tablette enthält: 25 mg Captopril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 37 mg Lactose-Monohydrat.

Captopril/HCT AL 25/25

Jede Tablette enthält: 25 mg Captopril und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 49 mg Lactose-Monohydrat.

Captopril/HCT AL 50/25

Jede Tablette enthält: 50 mg Captopril und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 74 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Weiß, runde, flache Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Captopril/HCT AL ist zur Behandlung der essenziellen Hypertonie angezeigt.

Diese fixe Kombination ist indiziert für Patienten, deren Blutdruck mit Captopril alleine oder mit Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Dosierung

An Patienten, deren Blutdruck mit Captopril alleine oder mit Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann, kann Captopril/HCT AL als Einzeldosis oder in 2 Einzelgaben pro Tag unabhängig von der Nahrungsaufnahme verabreicht werden.

Eine maximale Tagesdosis von 50 mg Captopril/25 mg Hydrochlorothiazid sollte nicht überschritten werden. Falls die Hypertonie nicht zufriedenstellend reduziert werden kann, können zusätzliche antihypertensive Arzneimittel verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Erwachsene

Die Verabreichung der fixen Kombination von Captopril und Hydrochlorothiazid wird üblicherweise im Anschluss an eine stufenweise Doseinstellung der Einzelkomponenten empfohlen. Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 50/25 mg 1-mal täglich morgens. Falls klinisch angezeigt, kann ein direkter Wechsel von einer Monotherapie zu der fixen Kombination in Erwägung gezogen werden. Die 25/25 mg-Dosierung kann 1-mal täglich bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck unter einer Monotherapie mit 25 mg Hydrochlorothiazid nicht ausreichend kontrolliert werden kann und bevor die Captopril-Komponente stufenweise eingestellt wird. Die 50/25 mg- und 25/25 mg-Dosierungen sind zur 1-mal täglichen Anwendung gedacht, da 2 Tabletten zu einer unverhältnismäßig hohen Hydrochlorothiazid-Dosis (50 mg pro Tag) führen würden.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Kreatinin-Clearance zwischen 30 ml/min und 80 ml/min: Die übliche Initialdosis beträgt 25/12,5 mg 1-mal täglich morgens.

Die Kombination von Captopril und Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit Salz-/Volumenmangel, älteren Patienten und Diabetikern beträgt die übliche Anfangsdosis 25/12,5 mg 1-mal täglich.

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Captopril/HCT AL bei Kindern wurden nicht untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Captopril oder einen anderen ACE-Hemmer in der Anamnese,
- Überempfindlichkeit gegen Hydrochlorothiazid oder andere Sulfonamid-Derivate in der Anamnese,
- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Angioödem in der Anamnese, assoziiert mit einer früheren ACE-Hemmer-Therapie,
- vererbte oder idiopathische Angioödem,
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 mg/ml),
- schwere Leberinsuffizienz,
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6),
- die gleichzeitige Anwendung von Captopril/HCT AL mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Captopril/HCT AL darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Captopril

Hypotonie

Hypotonie wurde bei unkomplizierten Hypertonie-Patienten vereinzelt beobachtet. Eine symptomatische Hypotonie kann eher bei hypertensiven Patienten auftreten, bei denen infolge starker Diuretikatherapie, salz- armer Ernährung, Diarrhö, Erbrechen oder Hämodialyse ein Flüssigkeits- und/oder Salz- mangel vorliegt. Vor Verabreichung eines ACE-Hemmers sollte ein Flüssigkeits- und/oder Salz- mangel ausgeglichen und eine niedrigere Anfangsdosis in Erwägung gezogen werden.

Wie bei allen anderen Antihypertensiva kann eine zu starke Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer kardiovaskulärer oder zerebrovaskulärer Erkrankung das Risiko eines Myokardinfarkts oder Schlaganfalls erhöhen. Im Falle einer sich entwickelnden Hypotonie sollte der Patient in eine liegende Position gebracht werden. Eine Volumenauf- füllung mit intravenös verabreichter physiolo- gischer Kochsalzlösung kann angezeigt sein.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin- Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzei- tige Anwendung von ACE-Hemmern, An- giotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Ali- skiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkali- ämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversa- gens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezep- tor-Antagonisten oder Aliskiren wird des- halb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Block- ade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezia- listen und unter Durchführung engmaschi- ger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolyt- werten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor- Antagonisten sollten bei Patienten mit dia- betischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Renovaskuläre Hypertonie

Bei Patienten mit beidseitiger Nierenarte- rienstenose oder Nierenarterienstenose bei einer einzigen funktionierenden Niere be- steht bei Behandlung mit ACE-Hemmern ein erhöhtes Risiko für Hypotonie und Nie- reninsuffizienz. Der Verlust der Nierenfun- ction kann mit nur mäßigen Veränderungen des Serum-Kreatinins einhergehen. Bei diesen Patienten sollte die Therapie unter sorg- fältiger medizinischer Überwachung mit niedrigen Dosen, sorgfältiger stufenweiser Einstellung und Überwachung der Nieren- funktion begonnen werden.

Überempfindlichkeit/Angioödem

Besonders in den ersten Behandlungswo- chen können bei Patienten, die mit ACE- Hemmern behandelt werden, Angioödem der Extremitäten, des Gesichts, der Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis oder des Keh- lkopfes auftreten. In seltenen Fällen kann sich ein schweres Angioödem jedoch auch

nach Langzeitbehandlung mit einem ACE-Hemmer entwickeln. Die Behandlung sollte sofort abgebrochen werden. Angioödeme mit Beteiligung der Zunge, der Glottis oder des Kehlkopfes können tödlich sein. Notfallmaßnahmen sollten eingeleitet werden. Der Patient sollte ins Krankenhaus eingewiesen und stationär mindestens 12–24 Stunden überwacht werden, bis die Symptome vollständig zurückgegangen sind.

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Captopril begonnen werden. Eine Behandlung mit Captopril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z.B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

Husten

Bei Verwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Der Husten ist charakteristischerweise nicht produktiv, hartnäckig und verschwindet nach Absetzen der Therapie.

Eingeschränkte Leberfunktion

Selten wurde unter ACE-Hemmer-Behandlung ein Syndrom beobachtet, das mit cholestatischem Ikterus beginnt und bis zur plötzlichen hepatischen Nekrose mit (manchmal) letalem Ausgang fortschreitet. Der Mechanismus dieses Syndroms ist unklar. Patienten, die unter einer ACE-Hemmer-Therapie Ikterus oder deutliche Erhöhungen der Leberenzyme entwickeln, sollten den ACE-Hemmer absetzen und entsprechend medizinisch überwacht werden.

Serumkalium

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Aorten- und Mitralklappenstenose/obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie/kardiogener Schock

ACE-Hemmer sollten bei Patienten mit einer Behinderung der linksventrikulären Klappe und des Ausflustraktes mit Vorsicht, und in Fällen von kardiogenem Schock und hämodynamisch signifikanter Behinderung nicht angewendet werden.

Neutropenie/Agranulozytose

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden bei Patienten berichtet, die mit ACE-Hemmern einschließlich Captopril behandelt wurden. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne andere erschwerende Faktoren tritt Neutropenie selten auf. Captopril sollte mit größter Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Kollagenose-assoziierten vaskulären Erkrankungen, bei Patienten, die mit Immunsuppressiva, Allopurinol oder Procainamid behandelt werden, oder mit einer Kombination dieser erschwerenden Faktoren, insbesondere bei bereits vorliegender eingeschränkter Nierenfunktion. Einige dieser Patienten entwickelten schwere Infektionen, die in einigen Fällen auf eine intensive Antibiotika-Therapie nicht ansprachen.

Bei Anwendung von Captopril bei diesen Patienten ist es ratsam, das weiße Blutbild und das Differenzialblutbild vor der Therapie, alle 2 Wochen während der ersten 3 Therapiemonate und danach in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren. Während der Behandlung sollten alle Patienten angewiesen werden, den Arzt über jedes Anzeichen einer Infektion zu informieren (z.B. Halsschmerzen, Fieber); in diesem Fall sollte ein Differenzialblutbild der weißen Blutkörperchen erstellt werden. Wenn eine Neutropenie (weniger als 1000/mm³ Neutrophile) entdeckt wird oder der Verdacht darauf besteht, sollten Captopril und andere gleichzeitig eingenommene Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) abgesetzt werden.

Bei den meisten Patienten kehrt die Zahl der Neutrophilen nach Absetzen von Captopril schnell zu normalen Werten zurück.

Proteinurie

Proteinurie kann insbesondere bei Patienten mit bereits bestehender eingeschränkter Nierenfunktion oder bei relativ hohen Dosen von ACE-Hemmern auftreten.

Bei ca. 0,7% der Patienten, die Captopril erhielten, wurde eine Gesamt-Proteinmenge im Urin von mehr als 1 g pro Tag gesehen. Bei einem Großteil der Patienten bestand vorher eine Nierenerkrankung oder die verabreichten Captopril-Dosen waren relativ hoch (mehr als 150 mg/Tag) oder beides. Ein nephrotisches Syndrom trat bei ca. einem Fünftel der Patienten mit Proteinurie auf. In den meisten Fällen ließ die Proteinurie innerhalb von 6 Wochen nach oder verschwand ganz, unabhängig davon, ob Captopril weiter eingenommen wurde oder nicht. Nierenfunktionsparameter wie BUN und Kreatinin waren bei Patienten mit Proteinurie selten verändert.

Bei Patienten mit bestehender Nierenerkrankung sollte vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen

eine Bestimmung des Proteingehalts im Urin durchgeführt werden (Teststreifen im ersten Morgenurin).

Anaphylaktoide Reaktionen während Desensibilisierung

Während der Behandlung mit einem anderen ACE-Hemmer wurde selten über anhaltende lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen bei Patienten während einer Desensibilisierungstherapie mit Hymenopterenengift berichtet. Bei den gleichen Patienten wurden diese Reaktionen vermieden, wenn der ACE-Hemmer vorübergehend abgesetzt wurde, traten aber bei unbeabsichtigter nochmaliger Exposition wieder auf. Daher ist bei Patienten, die solche Desensibilisierungstherapien erhalten und mit ACE-Hemmern behandelt werden, Vorsicht geboten.

Anaphylaktoide Reaktionen auf High-Flux-Dialyse-/Lipoprotein-Apherese-Membranen

Bei Patienten, die sich einer Hämodialyse mit High-Flux-Dialysemembranen oder einer Low-Density-Lipoprotein-Apherese mit Dextransulfat-Adsorption unterzogen, wurde über anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Bei diesen Patienten sollte die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder einer anderen Arzneimittelklasse in Erwägung gezogen werden.

Operationen/Anästhesie

Während größerer Operationen oder während einer Behandlung mit Anästhetika, die bekanntermaßen den Blutdruck senken, kann es bei Patienten zu einer Hypotonie kommen. Wenn eine Hypotonie auftritt, kann diese durch Volumenexpansion ausgeglichen werden.

Diabetiker

Bei Diabetikern, die in der Vergangenheit mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt wurden, sollten die Blutzuckerwerte genau überwacht werden, insbesondere während des ersten Behandlungsmonats mit einem ACE-Hemmer.

Wie auch andere Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, senkt Captopril den Blutdruck bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe weniger effektiv als bei Menschen mit nicht schwarzer Hautfarbe. Dies könnte auf ein häufigeres Vorkommen eines Niedrig-Renin-Status in der schwarzen Bevölkerung mit Bluthochdruck zurückzuführen sein.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Hydrochlorothiazid

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung können Thiazide eine Azotämie auslösen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können kumulative Effekte des Arzneimittels entstehen. Bei einem Fortschreiten der Niereninsuffizienz, charakterisiert durch ein Ansteigen des Gesamtstickstoffgehalts des Blutes ohne Eiweißstickstoff, muss kritisch über ein Weiterführen der Behandlung entschieden werden. Ein Absetzen der Diuretikatherapie sollte in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion

Thiazide sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortschreitender Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden, da geringfügige Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt ein hepatisches Koma auslösen können (siehe Abschnitt 4.3).

Metabolische und endokrine Effekte

Thiazidtherapie kann die Glukosetoleranz beeinträchtigen. Bei Diabetikern ist möglicherweise eine Dosisanpassung von Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Substanzen erforderlich. Ein latenter Diabetes mellitus kann während der Thiazidtherapie manifest werden.

Ein Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridspiegel wurde mit der Thiaziddiuretika-Therapie in Zusammenhang gebracht. Bei bestimmten Patienten kann unter Thiazidtherapie eine Hyperurikämie auftreten oder ein Gichtanfall ausgelöst werden.

Störungen im Elektrolythaushalt

Wie bei jedem Patienten unter Diuretikatherapie sollte regelmäßig in angemessenen Abständen eine Bestimmung der Serumelektrolyte durchgeführt werden.

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) verursachen. Warnhinweise für Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit oder Erbrechen. Zwar kann bei Anwendung von Thiaziddiuretika eine Hypokaliämie auftreten, jedoch kann die gleichzeitige Therapie mit Captopril eine Diuretika-induzierte Hypokaliämie verringern. Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten mit gesteigerter Diurese, bei Patienten ohne ausreichende orale Elektrolytaufnahme und bei Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5).

Dilutions-Hyponatriämie kann bei ödematösen Patienten bei heißem Wetter auftreten.

Ein Chloridmangel ist im Allgemeinen mild und nicht behandlungsbedürftig.

Thiazide können die Calciumausscheidung im Urin verringern und eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serumcalciums ohne bekannte Störungen des Calciumstoffwechsels verursachen. Eine deutliche Hyperkalzämie kann ein Anzeichen für einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein.

Thiazide sollten vor einer Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion abgesetzt werden.

Es hat sich gezeigt, dass Thiazide die Magnesiumausscheidung im Urin erhöhen. Dies kann zu einer Hypomagnesiämie führen.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres akutes Engwinkelglaukom

Sulfonamide oder Sulfonamidderivate können eine idiosynkratische Reaktion verursachen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, einer vorübergehenden Myopie und akutem Engwinkelglaukom führen kann. Die Symptome schließen das akute Auftreten einer verringerten Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und setzen typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung ein. Ein unbehandeltes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung stellt das schnellstmögliche Absetzen der Hydrochlorothiazid-Gabe dar. Eine rasche medikamentöse oder chirurgische Behandlung muss möglicherweise in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von Hydrochlorothiazid könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die Hydrochlorothiazid einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von Hydrochlorothiazid überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Sonstige

Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Patienten mit oder ohne Allergien oder Bronchialasthma in der Anamnese auftreten. Eine mögliche Verstärkung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses wurde berichtet.

Captopril/Hydrochlorothiazid-Kombination

Risiko einer Hypokaliämie

Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiazid-Diuretikum schließt das Auf-

treten einer Hypokaliämie nicht aus. Die Kaliumspiegel sollten regelmäßig überwacht werden.

Kombination mit Lithium

Die Anwendung von Captopril/HCT AL in Verbindung mit Lithium wird aufgrund einer Potenzierung der Lithium-Toxizität nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Hinweise:

Möglicherweise tritt ein schwacher schwefelartiger Geruch auf. Die Wirksamkeit von Captopril/HCT AL wird hierdurch aber nicht beeinträchtigt.

Die Anwendung von Captopril/HCT AL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Captopril/HCT AL als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Captopril/HCT AL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Captopril

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Captopril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Captopril zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Captopril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Heparin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibito-

ren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)
Zu Beginn der Captopril-Therapie kann eine vorhergehende Behandlung mit hoch dosierten Diuretika zu einem Volumenmangel führen und eine Hypotension begünstigen (siehe Abschnitt 4.4). Die hypotensiven Wirkungen können reduziert werden, indem die Diuretika-Behandlung beendet wird, die Volumen- oder Salzzufuhr erhöht wird oder die Behandlung mit einer niedrigen Captopril-Dosis initiiert wird. Jedoch wurden in spezifischen Studien keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid und Furosemid festgestellt.

Andere Antihypertensiva
Captopril ist sicher zusammen mit anderen häufig verwendeten Antihypertensiva (z.B. Betablocker und Calciumkanalblocker mit Langzeitwirkung) verabreicht worden. Die gleichzeitige Anwendung dieser Substanzen kann die blutdrucksenkende Wirkung von Captopril verstärken.

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Bei Behandlung mit Nitroglycerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren ist Vorsicht geboten.

Behandlung des akuten Myokardinfarkts
Bei Patienten mit Myokardinfarkt kann Captopril gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (in kardiologischen Dosierungen), Thrombolytika, Betablockern und/oder Nitraten angewendet werden.

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika
ACE-Hemmer können die blutdrucksenkende Wirkung von bestimmten trizyklischen Antidepressiva und Antipsychotika verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Eine orthostatische Hypotonie kann auftreten.

Allopurinol, Procainamid, Zytostatika oder Immunsuppressiva
Die gleichzeitige Verabreichung mit ACE-Hemmern kann das Risiko einer Leukopenie erhöhen, vor allem falls die zuletzt Genannten in höheren Dosierungen angewendet werden, als zur Zeit empfohlen.

Sympathomimetika
Diese können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern vermindern; die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden.

Antidiabetika
Pharmakologische Studien haben gezeigt, dass ACE-Hemmer, einschließlich Captopril, bei Diabetikern die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin und oralen Antidiabetika, wie z.B. Sulfonylharnstoff, verstärken

können. Sollte diese sehr seltene Wechselwirkung auftreten, kann es erforderlich sein, die Antidiabetika-Dosis während einer gleichzeitigen Behandlung mit ACE-Hemmern zu reduzieren.

Hydrochlorothiazid
Amphotericin B (parenteral), Carbenoxolon, Kortikosteroide, Kortikotropin (ACTH) oder stimulierende Laxanzien

Hydrochlorothiazid kann Störungen im Elektrolythaushalt, insbesondere eine Hypokaliämie, verstärken.

Calciumsalze
Erhöhte Calciumspiegel im Serum infolge einer verringerten Ausscheidung können bei gleichzeitiger Gabe von Thiazid- und Furosemid verstärkt werden.

Herzglykoside
Erhöhtes Risiko einer Digitalis-Toxizität in Verbindung mit Thiazid-induzierter Hypokaliämie.

Colestyraminharz und Colestipol
Diese können die Resorption von Hydrochlorothiazid verzögern oder verringern. Sulfonamid-Diuretika sollten mindestens 1 Stunde vor oder 4–6 Stunden nach diesen Arzneimitteln eingenommen werden.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien (z.B. Tubocurarinchlorid)
Die Wirkung dieser Substanzen kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.

Substanzen, die mit „Torsade de pointes“ in Verbindung stehen
Wegen des Risikos einer Hypokaliämie ist Vorsicht geboten, wenn Captopril/HCT AL zusammen mit Substanzen angewendet wird, die mit „Torsade de pointes“ in Verbindung stehen, wie z.B. einige Antiarrhythmika, einige Antipsychotika und andere Substanzen, von denen bekannt ist, dass sie „Torsade de pointes“ auslösen.

Captopril/Hydrochlorothiazid-Kombination

Lithium
Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium mit ACE-Hemmern wurde über reversible Erhöhungen der Serum-Lithium-Konzentration und Toxizität berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Thiazid-Diuretika kann das Risiko einer Lithium-Toxizität erhöhen und das bereits erhöhte Risiko einer Lithium-Toxizität von ACE-Hemmern steigern. Daher ist eine Kombination aus Captopril und Hydrochlorothiazid mit Lithium nicht angezeigt. Sollte sich diese Kombination dennoch als notwendig erweisen, müssen die Serum-Lithium-Spiegel engmaschig überwacht werden.

Nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel

Es wurde beschrieben, dass nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel und ACE-Hemmer einen additiven Effekt auf die Erhöhung der Serum-Kalium-Spiegel haben können, während die Nierenfunktion vermindert werden kann. Prinzipiell sind diese Wirkungen reversibel. Vereinzelt kann ein akutes Nierenversagen auftreten, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wie z.B. ältere oder dehydrierte Patienten. Lang andauernde Verabreichung

von nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln kann die blutdrucksenkende Wirkung eines ACE-Hemmers reduzieren. Die Verabreichung von nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln kann die diuretische, natriuretische und blutdrucksenkende Wirkung von Thiazid-Diuretika reduzieren.

Klinische Chemie
Captopril kann einen falsch-positiven Urin-test auf Aceton bewirken. Hydrochlorothiazid kann das diagnostische Ergebnis des Bentiromid-Tests verfälschen. Thiazide können den PBI-Spiegel (proteingebundenes Jod) verringern, ohne dass ein Anzeichen für eine Störung der Schilddrüsenfunktion vorliegt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Captopril

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid
Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und drit-

ten Trimestern zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Bei essenzieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

Stillzeit

Captopril

Einige wenige pharmakokinetische Daten zeigen, dass sehr geringe Konzentrationen von Captopril in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von Captopril/HCT AL während des Stillens von Frühgeborenen sowie in den ersten Wochen nach der Entbindung nicht empfohlen, da ein mögliches Risiko von kardiovaskulären und renalen Effekten beim Säugling besteht und für eine Anwendung in der Stillzeit keine ausreichende klinische Erfahrung vorliegt.

Wenn die Säuglinge älter sind, kann die Anwendung von Captopril/HCT AL bei stillenden Müttern erwogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter als notwendig erachtet wird und der Säugling sorgfältig überwacht wird.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von Captopril/HCT AL während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Captopril/HCT AL während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wie bei anderen Antihypertensiva kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein, z.B. bei Beginn der Behandlung oder Änderung der Dosis, und auch in Verbindung mit Alkohol, wobei diese Wirkungen von der individuellen Anfälligkeit abhängen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Captopril

Unerwünschte Wirkungen, die bei Captopril und/oder einer ACE-Hemmer-Therapie berichtet wurden, sind:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Neutropenie/Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4), Panzytopenie, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4), Anämie (einschließlich aplastischer und hämolytischer), Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Eosinophilie.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Autoimmunerkrankungen und/oder positive ANA-Titer.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Anorexie.
Sehr selten: Hyperkaliämie, Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4).

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlafstörungen.
Sehr selten: Verwirrung, Depression.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Geschmacksstörung, Schwindel.
Selten: Benommenheit, Kopfschmerzen, Parästhesien.
Sehr selten: Zerebrovaskuläre Ereignisse einschließlich Schlaganfall und Synkope.

Augenerkrankungen

Sehr selten: Verschwommenes Sehen.

Herzkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie oder Tachyarrhythmie, Angina pectoris, Palpitationen, Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4).
Sehr selten: Herzstillstand, kardiogener Schock.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Raynaud-Syndrom, Gesichtsrötung, Blässe.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Trockener, irritierender (nicht produktiver) Husten (siehe Abschnitt 4.4) und Dyspnoe.
Sehr selten: Bronchospasmus, Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Magenverstopfung, Bauchschmerzen, Diarrhö, Verstopfung, Mundtrockenheit.
Selten: Stomatitis/Ulzerationen mit Aphthen.
Sehr selten: Glossitis, peptisches Ulkus, Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Beeinträchtigung der Leberfunktion und Cholestase (einschließlich Gelbsucht), Hepatitis einschließlich Nekrose, erhöhte Leberenzyme und Bilirubin-Werte.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus mit oder ohne Ausschlag, Ausschlag, Alopezie.
Gelegentlich: Angioödem (siehe Abschnitt 4.4).
Sehr selten: Urtikaria, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Photosensibilität, Erythrodermie, pemphigoide Reaktionen, exfoliative Dermatitis.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Myalgie, Arthralgie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Nierenfunktionsstörungen einschließlich Nierenversagen, Polyurie, Oligurie, erhöhte Häufigkeit des Wasserlassens.
Sehr selten: Nephrotisches Syndrom.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Impotenz, Gynäkomastie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Brustschmerzen, Erschöpfung, Unwohlsein.
Sehr selten: Fieber.

Untersuchungen

Sehr selten: Proteinurie, Eosinophilie, Erhöhung der Serum-Kaliumkonzentration, Abfall der Serum-Natriumkonzentration, Erhöhung von BUN, Serum-Kreatinin und Serum-Bilirubin, Erniedrigung von Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, positive ANA-Titer, erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit.

Hydrochlorothiazid

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Nicht bekannt: Speicheldrüsenentzündung.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Nicht bekannt: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Leukopenie, Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Knochenmarksdepression.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Anorexie, Hyperglykämie, Glykosurie, Hyperurikämie, Elektrolytstörungen (einschließlich Hyponatriämie und Hypokaliämie), Anstieg von Cholesterin und Triglyceriden.

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Unruhe, Depression, Schlafstörungen.

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Appetitlosigkeit, Parästhesie, Benommenheit.

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Xanthopsie, vorübergehendes verschwommenes Sehen, akute Myopie, sekundäres akutes Engwinkelglaukom, Aderhauterguss.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Schwindel.

Herzkrankungen

Nicht bekannt: Orthostatische Hypotonie, Herzrhythmusstörungen.

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: Dyspnoe (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Magenverstimmung, Diarrhö, Verstopfung, Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: Gelbsucht (intrahepatischer cholestatischer Ikterus).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Photosensitivitätsreaktionen, Hautausschlag, kutane Lupus erythematoses-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematoses, Urtikaria, anaphylaktische Reaktionen, toxische epidermale Nekrolyse.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Muskelkrämpfe.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Nierenfunktionsstörungen, interstitielle Nephritis.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Fieber, Schwäche.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung sind erhöhte Diurese, Elektrolytstörungen, schwere Hypotonie, Bewusstseinsverminderung (einschließlich Koma), Konvulsionen, Parese, Herzrhythmusstörungen, Bradykardie, Nierenversagen.

Wenn die Einnahme erst kurze Zeit zurückliegt, sollten Maßnahmen zur Resorptionsverhinderung (z.B. Magenspülung, Verabreichung von adsorbierenden Substanzen und Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme) und Beschleunigung der Elimination eingeleitet werden. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Schocklage gelagert werden und schnell eine Natriumchlorid- und Volumensubstitution erhalten.

Eine Behandlung mit Angiotensin-II kann erwogen werden. Bradykardie oder ausgeprägte vagale Reaktionen sollten durch Verabreichung von Atropin behandelt werden. Eine Schrittmachtherapie kann in Erwägung gezogen werden.

Eine konstante Überwachung des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes und des Blutzuckers ist essenziell. Im Falle einer Hypokaliämie ist eine Kalium-Substitution notwendig. Captopril kann durch Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden. Es ist nicht bekannt, in welchem Maße Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse entfernt werden kann.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer, Kombinationspräparat
ATC-Code: C09BA01

Captopril/HCT AL ist eine Kombination aus einem ACE-Hemmer, Captopril, und einem antihypertensiven Diuretikum, Hydrochlorothiazid. Die Kombination dieser Substanzen hat eine additive antihypertensive Wirkung und senkt den Blutdruck stärker als eine der beiden Komponenten allein.

Captopril ist ein Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, d.h. es hemmt ACE, das Enzym, das an der Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II beteiligt ist. Angiotensin II ist ein Vasokonstriktor, der auch die Nebenniere zur Sekretion von Aldosteron stimuliert. Diese Hemmung führt zu:

- einer Verringerung der Aldosteron-Sekretion.
- einer Erhöhung der Plasma-Renin-Aktivität, da Aldosteron keine negative Rückkoppelung mehr ausübt.
- einer Verringerung des peripheren arteriellen Widerstands (vornehmlich mit Wirkung auf die Muskeln und Nieren), die nicht einhergeht mit Wasser- und Natriumretention oder Reflextachykardie bei lang andauernder Behandlung. Captopril wirkt auch antihypertensiv bei Personen mit niedriger und normaler Renin-Konzentration.

Captopril ist in allen Stadien der Hypertonie, d.h. bei milder, mäßiger oder schwerer Hypertonie, wirksam. Eine Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Liegen und Stehen wird beobachtet.

Nach Verabreichung einer Einzeldosis tritt die antihypertensive Wirkung 15 Minuten nach Einnahme ein und erreicht ein Maximum zwischen 1 und 1,5 Stunden nach Verabreichung des Arzneimittels. Die Wirkdauer ist dosisabhängig und variiert zwischen 6 und 12 Stunden.

Der Blutdruck normalisiert sich (diastolischer Blutdruck im Sitzen <90 mmHg) innerhalb von 2 Wochen bis 1 Monat nach Beginn der Behandlung und die Wirkung des Arzneimittels hält über die Dauer der Behandlung an. Als Ansprechmaß auf die Behandlung gilt auch eine Senkung des diastolischen Blutdrucks im Sitzen um 10% oder mehr gegenüber dem Ausgangswert.

Bei Absetzen der Behandlung tritt kein Rebound-Bluthochdruck auf.

Die Behandlung des Bluthochdrucks mit Captopril führt zu einer erhöhten arteriellen Compliance, einer Zunahme des renalen Blutflusses ohne signifikante Reduktion der glomerulären Filtrationsrate und zu einer Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorge-schichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besonders schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum, dessen Wirkung auf der Hemmung der Reabsorption von Natrium im frühdistalen Nierentubulus beruht. Es erhöht die Ausscheidung von Natrium und Chlorid im Urin und, in geringerem Maße, die Ausscheidung von Kalium und Magnesium. Dadurch wird das Harnvolumen erhöht und eine antihypertensive Wirkung erzielt.

Die diuretische Wirkung setzt nach ca. 2 Stunden ein, sie erreicht nach 4 Stunden ihr Maximum und hält über 6–12 Stunden

an. Oberhalb einer bestimmten Dosis bleibt die therapeutische Wirkung gleich, während die Nebenwirkungen weiterhin zunehmen. Wenn die Behandlung keine Wirkung zeigt, ist es nicht sinnvoll, die Dosis über die empfohlene Dosis hinaus anzuheben; oft führt dies zu einer Zunahme der Nebenwirkungen.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe Hydrochlorothiazid-Dosierung (≥ 50.000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23–1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68–4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber Hydrochlorothiazid: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7–2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0–4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7–10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Captopril und Hydrochlorothiazid in klinischen Studien führte zu einer stärkeren Blutdrucksenkung als die Verabreichung einer der beiden Substanzen allein. Die Verabreichung von Captopril hemmt das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und tendiert dazu, den Hydrochlorothiazid-induzierten Kaliumverlust zu verringern.

Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiaziddiuretikum erzeugt einen synergistischen Effekt und verringert das Risiko einer Hypokaliämie, die durch das Diuretikum allein hervorgerufen werden kann.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Captopril

Captopril wird nach oraler Verabreichung schnell resorbiert und maximale Serumkonzentrationen werden ca. 1 Stunde nach Verabreichung erreicht.

Die durchschnittliche minimale Resorption beträgt ca. 75%. Die höchsten Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 60–90 Minuten erreicht. Nahrung im Gastrointestinaltrakt reduziert die Resorption um ca. 30–40%. Ca. 25–30% der im Blutkreislauf vorhandenen Substanz sind an Plasmaproteine gebunden.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit des unveränderten Captoprils im Blut beträgt ca. 2 Stunden. Mehr als 95% der resorbierten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden

mit dem Urin ausgeschieden; 40–50% als unveränderte Substanz, der Rest als inaktive Disulfid-Metabolite (Captoprildisulfid und Captoprilylcysteinylsulfid). Eine eingeschränkte Nierenfunktion könnte zu einer Akkumulation der Substanz führen.

Tierversuche zeigen, dass Captopril die Blut-Hirn-Schranke nicht in signifikantem Ausmaß passiert.

Stillzeit

In einem Bericht über 12 Frauen, die 3-mal täglich 100 mg Captopril oral einnahmen, betrug im Durchschnitt der Spitzenwert der Konzentrationen in der Milch 4,7 µg/l, aufgetreten 3,8 Stunden nach Einnahme. Ausgehend von diesen Daten würde die maximale tägliche Menge für einen gestillten Säugling weniger als 0,002% der täglichen Dosis der Mutter ausmachen.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird bei oraler Verabreichung relativ rasch zu etwa 80% absorbiert, Nahrung beeinflusst die Absorption nur geringfügig. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 2–5 Stunden erreicht. Hydrochlorothiazid wird zu 50–60% an Albumin gebunden, reichert sich aber insbesondere in den Erythrozyten an. Die mittlere Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 5–15 Stunden.

Hydrochlorothiazid wird schnell und nahezu quantitativ (>95%) über die Nieren eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten auf der Basis konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität zeigen keine weiteren Risiken für den Menschen.

Tierstudien, die mit Captopril und/oder Hydrochlorothiazid während der Organogenese durchgeführt wurden, haben keine teratogene Wirkung gezeigt. In der Spätphase der Trächtigkeit führte Captopril bei mehreren Spezies zu einer fetalen Toxizität einschließlich fetaler Mortalität.

Wachstumsverzögerungen und ein Anstieg der postnatalen Mortalität wurden bei Ratten beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Vorverkleisterte Stärke (Mais), Hochdisperses Siliciumdioxid Stearinsäure (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über + 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVdC/Aluminium-Blisterpackung.

Captopril/HCT AL 25/12,5 und 50/25
Originalpackung mit 100 Tabletten.

Captopril/HCT AL 25/25

Originalpackung mit 50 und 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

Captopril/HCT AL 25/12,5
41218.00.00

Captopril/HCT AL 25/25
32092.00.00

Captopril/HCT AL 50/25
32092.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Captopril/HCT AL 25/12,5

Datum der Erteilung der Zulassung:

05. Dezember 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

14. Juli 2004

Captopril/HCT AL 25/25

Captopril/HCT AL 50/25

Datum der Erteilung der Zulassung:

29. April 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

14. Juli 2004

10. Stand der Information

Juni 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin