

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Captopril EG 25 mg tabletten  
Captopril EG 50 mg tabletten  
Captopril EG 100 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Captopril EG 25 mg bevat 25 mg captopril.  
Elke tablet Captopril EG 50 mg bevat 50 mg captopril.  
Elke tablet Captopril EG 100 mg bevat 100 mg captopril.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet Captopril EG 25 mg bevat 25 mg lactose.  
Elke tablet Captopril EG 50 mg bevat 50 mg lactose.  
Elke tablet Captopril EG 100 mg bevat 100 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Captopril EG 25 mg: vierkantige, biconvexe, witte tabletten met een kruisvormige breuklijn aan één zijde

Captopril EG 50 mg: ovale, biconvexe, witte tabletten met breuklijn aan één zijde.

Captopril EG 100 mg: ovale, biconvexe, witte tabletten met breuklijn aan één zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### Hypertensie:

Captopril is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie en van bepaalde gevallen van renovasculaire hypertensie, indien het met de gepaste voorzorgen wordt gebruikt (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

##### Hartdecompensatie:

Captopril is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met hartdecompensatie. In deze gevallen verdient het aanbeveling captopril te combineren met een diureticum.

##### Secundaire preventie van myocardinfarct:

Captopril is geïndiceerd binnen de 24 uur na de aanvang van de symptomen die op een myocardinfarct wijzen, al dan niet gecombineerd met een trombolytische behandeling en onafhankelijk van de staat van de hartcompensatie van de patiënt bij de start van de toediening.

De behandeling met captopril moet gedurende onbepaalde tijd voortgezet worden bij patiënten met een ontregelde systolische functie van het linker ventrikel (ejectiefractie lager dan 40%) of bij patiënten met klinische tekenen van hartinsufficiëntie.

Bij de patiënt waarbij na 6 weken geen complicaties optreden of bij wie geen tekenen van symptomatische of asymptomatische linkerventriculaire disfuncties optreden, mag de toediening van de angiotensineconversie-enzym-inhibitor (ACE-inhibitor) gestopt worden. Op het ogenblik van een ziekenhuisopname moet bij alle patiënten het lipidenprofiel en het elektrolytengehalte in het serum (waaronder ook dat van magnesium) bepaald worden.

#### Diabetische nefropathie:

Captopril is aangewezen in gevallen van diabetische nefropathie. Bij deze patiënten voorkomt captopril de verergering van de nierziekte en vermindert de ermee gepaard gaande klinische gevolgen (dialyse, niertransplantatie en dood).

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Dosering

#### Hypertensie

*Volwassenen:* beginnen met een enkele dosis van 25 mg en gedurende één uur het effect van deze dosis op de bloeddruk controleren.

Indien op deze dosis geen excessieve bloeddrukdaling wordt waargenomen, de behandeling met 50 mg daags, in één of twee innamen, voortzetten gedurende 2 tot 3 weken. Is na deze periode nog geen voldoende effect bereikt, dan kan de dosering worden verhoogd tot 100 mg daags, in één of twee innamen, op voorwaarde dat de nierfunctie niet gestoord is. Is na een nieuwe periode van 2 tot 3 weken nog geen bevredigende situatie bereikt, dan dient een (niet-kaliumsparend) diureticum aan de behandeling te worden toegevoegd.

Bij patiënten met een sterk geactiveerd RAA-systeem (hypovolemie, renovasculaire hypertensie, hartdecompensatie) kan beter begonnen worden met een enkele dosis van 6,25 of 12,5 mg. De instelling van de behandeling dient dan bij voorkeur in een ziekenhuis te geschieden. Deze doses worden daarna 2 maal daags toegediend. De dosering kan geleidelijk verhoogd worden tot 50 mg per dag in één of twee innamen, en indien nodig tot 100 mg per dag in één of twee innamen.

Bij patiënten die worden behandeld met meerdere anti-hypertensiva, kan bij overschakeling op captopril het diureticum worden gehandhaafd op hetzelfde of een lager dosisniveau. Het verdient nochtans aanbeveling de toediening van het diureticum gedurende 2 of 3 dagen stop te zetten alvorens de behandeling met captopril te beginnen. Indien dit niet mogelijk is, moet er gestart worden met een eerste dosis van 6,25 of 12,5 mg.

Als captopril als monotherapie wordt gebruikt, kan zoutarm dieet nuttig zijn.

Indien de hypertensie niet onder controle is met een diureticum of een bètablokker en indien men het nuttig acht dit antihypertensivum te handhaven, kan men captopril toevoegen. Ook omgekeerd kan een diureticum of een bètablokker toegevoegd worden aan een behandeling met captopril (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

De gebruikelijke dosis ligt niet hoger dan 100 mg per dag.

#### *Pediatrische patiënten*

De begindosis bij het kind is 0,3 mg/kg. Deze dosis zal onder strenge medische controle toegediend worden. Kinderen waarvan men denkt dat zij hypotensie zouden kunnen vertonen, bijvoorbeeld deze onder behandeling met een diureticum, krijgen een dosis van 0,15 mg/kg. Deze dosis wordt gewoonlijk 3 maal daags toegediend. Indien geen voldoende verlaging van de bloeddruk bekomen wordt, mag elke dosis, telkens met een tussentijd van een week, verhoogd worden tot 0,6 mg, 1,2 mg en 2,0 mg/kg.

Voor kinderen met maligne hypertensie, kan de dosis om de 24 uur verhoogd worden of zelfs vaker indien nodig. De dagdosis zal echter niet hoger liggen dan 6,0 mg/kg.

Bij kinderen met nierinsufficiëntie zal de dosering aangepast worden.

Hartdecompensatie:

Voor deze indicatie dient de therapie met captopril onder medisch toezicht te worden ingesteld. Bovendien verdient het aanbeveling captopril te combineren met een diureticum. Bij ernstige hartdecompensatie dient het instellen van de behandeling met captopril in een ziekenhuis te gebeuren.

De voorgestelde startdosis, hetzij 6,25 mg of 12,5 mg twee- of driemaal daags, is een lage dosis die aanbevolen wordt om de duur van een eventueel optredende voorbijgaande hypotensieve reactie te verminderen. Nadat een dosering van twee- of driemaal daags 25 mg captopril is bereikt, dient met een verdere dosisverhoging zo mogelijk tenminste 2 weken te worden gewacht om te kunnen beoordelen of een bevredigend resultaat is verkregen. Bij bejaarden is de nierfunctie de bepalende factor voor het vaststellen van de dosering (zie hieronder "Aanpassen van de dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie").

De maximale dosering is 150 mg captopril per dag.

Secundaire preventie van myocardinfarct:

Bij patiënten met een ejectionfracatie lager dan 40%:

- *Eenmalige aanvangsdosis:* 6,25 mg

Deze dosis wordt goed getolereerd en wordt afhankelijk van de klinische respons progressief verhoogd tot een dosis van 50 mg tweemaal per dag. De maximale aangeraden posologie bedraagt 50 mg driemaal per dag.

Wanneer er een asymptomatische hypotensie optreedt, mag de dosis verminderd worden.

- *Onderhoudsdosis:* 25 tot 50 mg driemaal per dag, afhankelijk van de klinische respons.

Diabetische nefropathie:

Ingeval van diabetische nefropathie is de aanbevolen dagelijkse dosis 50 tot 75 mg, verdeeld over verschillende innamen. Indien een meer uitgesproken bloeddrukverlaging gewenst is, kan captopril samen met andere hypotensiva toegediend worden: diuretica, bètablokkeerders, centrale vasodilatoren (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

**Aanpassen van de dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie**

Daar captopril voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, is de excretiesnelheid verminderd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie. Bij hoge doses neemt de kans op bijwerkingen toe. Onderzoek naar de renale excretie van captopril bij patiënten met een verminderde nierfunctie, geeft aan dat volgende aanpassingen gehanteerd kunnen worden:

Creatineklaring (ml/min)	Maximale dagdosis (mg)
≥ 50	100
20 - 49	50

Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (klaring minder dan 20 ml/min) en patiënten die worden behandeld met hemo- en peritoneale dialyse, is de toediening van dit geneesmiddel af te raden, behalve indien het in het ziekenhuis gebruikt wordt door een specialist met een uitgebreide ervaring in de behandeling met captopril en nadat hij de voordelen en risico's tegen elkaar heeft afgewogen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

**4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een andere ACE-inhibitor of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Antecedenten van angio-oedeem geassocieerd met een vroegere behandeling met ACE-inhibitoren.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.

- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Captopril EG met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met cilazapril 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:**

Er werd zelden hypotensie vastgesteld bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie. Symptomatische hypotensie komt waarschijnlijk vaker voor bij hypertensiepatiënten met volume- en/of natriumdepletie door agressieve behandeling met diuretica, een zoutarm dieet, diarree, braken of hemodialyse. Volume- en/of natriumdepletie moet worden gecorrigeerd voor de toediening van een ACE-inhibitor en een verlaging van de aanvangsdosis moet in overweging worden genomen.

Zoals met alle antihypertensiva kan een overmatige bloeddrukdaling bij patiënten met ischemische cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen het risico op een myocardinfarct of een CVA verhogen. Indien hypotensie optreedt, moet men de patiënt neerleggen. Volumerepletie met een gewone intraveneuze zoutoplossing kan noodzakelijk zijn.

##### **Renovasculaire hypertensie:**

Er bestaat een verhoogd risico op hypotensie en nierinsufficiëntie als patiënten met bilaterale nierarteriestenose of unilaterale stenose bij slechts één functionele nier worden behandeld met ACE-inhibitoren. De nierfunctie kan verloren gaan bij slechts lichte wijzigingen van de serumcreatininespiegels. Bij deze patiënten moet, onder nauwlettend medisch toezicht, een behandeling worden ingesteld met lage doses, zorgvuldige titratie en monitoring van de nierfunctie.

##### **Verminderde nierfunctie:**

De frequentie van bijwerkingen veroorzaakt door een behandeling met captopril is afhankelijk van de dosering, aangezien captopril voornamelijk via de nieren wordt geëlimineerd, ook van de nierfunctie. Daarom worden lage en aan de nierfunctie aangepaste doseringen aanbevolen (zie 4.2 Dosering en wijze van toediening).

##### **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.

##### **Overgevoeligheid/angio-oedeem:**

Bij patiënten behandeld met ACE-inhibitoren zoals captopril zijn angio-oedeem van het gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of strottenhoofd zelden gerapporteerd. Dit kan op elk moment gedurende de behandeling optreden. In dergelijke gevallen dient captopril direct te worden gestaakt en dient er een passende behandeling en controle te worden ingesteld om een complete verdwijning van de symptomen te verzekeren alvorens een patiënt te ontslaan. Wanneer de zwelling zich beperkt tot het gezicht en de lippen, zal de aandoening gewoonlijk zonder behandeling verdwijnen; antihistaminica kunnen helpen bij het verlichten van de symptomen. Angio-oedeem waarbij de larynx is aangedaan kan fataal zijn. Wanneer de tong, glottis of larynx dermate opgezwollen zijn dat een luchtwegobstructie waarschijnlijk is, dient onmiddellijk met een adequate behandeling gestart te worden, bijv. subcutane toediening van een adrenalineoplossing 1:1000 (0,3 tot 0,5 ml) en/of maatregelen voor het vrijmaken van een luchtweg, dienen onmiddellijk te worden toegediend.

ACE-inhibitoren veroorzaken vaker angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten. Patiënten met antecedenten van angio-oedeem die geen verband houdt met een behandeling met ACE-inhibitoren, kunnen een verhoogd risico lopen op angio-oedeem als ze een ACE-inhibitor krijgen (zie rubriek 4.3).

Intestinaal angio-oedeem is gerapporteerd bij patiënten die behandeld worden met ACE-inhibitoren. Deze patiënten vertoonden abdominale pijn (al dan niet met misselijkheid of braken). In sommige gevallen was er geen voorgeschiedenis van angio-oedeem in het gezicht en was het C-1-esteraseniveau normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd door procedures als een CT-scan of echografie van de buik of tijdens operaties, en de symptomen verdwenen na het stoppen van de behandeling met de ACE-inhibitor. Intestinaal angio-oedeem moet opgenomen worden in de differentiële diagnose van patiënten die ACE-inhibitoren nemen en die abdominale pijn hebben.

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 cilazapril worden gestart. Behandeling met cilazapril 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.

#### **Hoest:**

Hoest werd gerapporteerd bij behandeling met ACE-inhibitoren. Het gaat typisch om een niet-productieve, hardnekkige hoest die verdwijnt na stopzetting van de behandeling.

#### **Leverinsufficiëntie:**

ACE-inhibitoren werden zelden geassocieerd met een syndroom dat begint met cholestatische icterus en evolueert tot fulminante levernecrose en (soms) fatale afloop. Het mechanisme van dit syndroom is niet opgehelderd. Patiënten die worden behandeld met ACE-inhibitoren en icterus of een aanzienlijke stijging van de leverenzymen vertonen, moeten de behandeling met de ACE-inhibitor stopzetten en een passende medische follow-up krijgen.

#### **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 mitralisklep stenose / Obstructieve hypertrofische cardiomyopathie / Cardiogene shock:**

ACE-inhibitoren moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met linkerventrikelkleplijden en obstructie van de outflow tract en moeten worden vermeden in geval van cardiogene shock en hemodynamisch significante obstructie.

#### **Neutropenie / Agranulocytose:**

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie werden gerapporteerd bij patiënten die worden behandeld met ACE-inhibitoren, waaronder captopril. Bij patiënten met een normale nierfunctie en zonder andere complicerende factoren, treedt zelden neutropenie op. Captopril moet met zeer grote voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met collageen vaatlijden, een immunosuppressieve therapie, een behandeling met allopurinol of procaïnamide of een combinatie van deze complicerende factoren, vooral bij voorafbestaande

vermindering van de nierfunctie. Sommige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties, die in enkele gevallen niet reageerden op intensieve antibioticatherapie.

Indien captopril bij dergelijke patiënten wordt gebruikt, wordt aanbevolen voor het instellen van de behandeling de witte bloedcellen te tellen en een differentiële telling uit te voeren, om de twee weken tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling met captopril en daarna periodiek. Tijdens de behandeling moet aan elke patiënt worden gevraagd elk teken van infectie te melden (bijv. keelpijn, koorts) als een differentiële telling van de witte bloedcellen moet worden uitgevoerd. Captopril en andere gelijktijdige medicatie (zie rubriek 4.5) moet worden stopgezet indien neutropenie (minder dan 1000 neutrofielen/mm<sup>3</sup>) wordt vastgesteld of vermoed.

Bij de meeste patiënten normaliseert het aantal neutrofielen snel na stopzetting van de behandeling met captopril.

#### **Proteïnurie:**

Proteïnurie kan optreden vooral bij patiënten met een bestaande vermindering van de nierfunctie of die worden behandeld met relatief hoge doses ACE-inhibitoren. Een totale proteïnurie hoger dan 1 g/dag werd gezien bij ongeveer 0.7 % van de patiënten die werden behandeld met captopril. De meeste patiënten vertoonden tekenen van voorafbestaand nierlijden of hadden relatief hoge doses captopril (meer dan 150 mg/dag) gekregen of beide. Het nefrotisch syndroom trad op bij ongeveer 1/5 van de patiënten met proteïnurie. In de meeste gevallen verminderde of verdween de proteïnurie binnen de 6 maanden, ongeacht of de behandeling met captopril werd voortgezet. De parameters van de nierfunctie, zoals de serumspiegels van ureum en de creatinine, waren zelden veranderd bij de patiënten met proteïnurie.

Bij de patiënten met voorafbestaand nierlijden moet de proteïnurie worden bepaald (dip-stick in de eerste ochtendurine) voor de behandeling en periodiek daarna.

#### **Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie:**

Aanhoudende levensbedreigende anafylactoïde reacties werden zelden gerapporteerd bij patiënten die een desensibilisatiekuur voor het gif van Hymenoptera ondergingen terwijl ze werden behandeld met een andere ACE-inhibitor. Bij dezelfde patiënten werden deze reacties vermeden als de ACE-inhibitor tijdelijk werd stopgezet, maar traden ze weer op bij een onopzettelijke nieuwe blootstelling. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten die worden behandeld met een ACE-inhibitor en die een dergelijke desensibilisatiekuur ondergaan.

#### **Anafylactoïde reacties tijdens dialyse met high-flux dialysemembraan / Lipoproteïne aferese:**

Anafylactoïde reacties werden gerapporteerd bij patiënten onder hemodialyse met high-flux dialysemembraan of die een low-density lipoproteïne-aferese (LDL-aferese) met absorptie door dextraansulfaat ondergingen. Bij deze patiënten moet het gebruik van een ander type dialysemembraan of een ander klasse geneesmiddel in overweging worden genomen.

#### **Heelkunde / Anesthesie:**

Hypotensie kan optreden bij patiënten die een zware heelkundige ingreep moeten ondergaan of tijdens een behandeling met anaesthetica waarvan bekend is dat ze de bloeddruk verlagen. Indien hypotensie optreedt, kan deze worden gecorrigeerd door volume-expansie.

#### **Diabetes:**

De glycemiewaarden moeten nauwlettend worden gemonitord bij diabetespatiënten die voordien werden behandeld met orale antidiabetica of insuline, met name tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-inhibitor.

#### **Risico op hypokaliëmie:**

De combinatie van een ACE-remmer met een thiazidediureticum sluit het optreden van hypokaliëmie niet uit. Een regelmatige controle van de kaliëmie dient te worden uitgevoerd.

#### **Combinatie met lithium:**

Captopril EG wordt niet aanbevolen in combinatie met lithium wegens de toename van de lithiumtoxiciteit (zie 4.5).

**Etnische verschillen:**

Zoals met andere ACE-inhibitoren blijkt captopril de bloeddruk minder efficiënt te verlagen bij negroïde personen dan bij niet-negroïde personen, mogelijk door een hogere prevalentie van lage reninwaarden bij negroïde hypertensiepatiënten.

**Zwangerschap:**

Tijdens de zwangerschap mag niet gestart worden met een behandeling met ACE-inhibitoren. Patiënten die zwanger willen worden, dienen over te schakelen op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid voor gebruik tijdens de zwangerschap werd aangetoond, tenzij een onafgebroken behandeling met ACE-inhibitoren als absoluut noodzakelijk wordt beschouwd. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-inhibitoren onmiddellijk te worden gestopt, en, indien aangewezen, met een alternatieve behandeling te worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.6).

**Lactose-intolerantie:**

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

**4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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).

**Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers**

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met cilazapril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van cilazapril 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 cilazapril 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 leiden tot volumedepletie en een risico op hypotensie inhouden bij het instellen van een behandeling met captopril (zie rubriek 4.4). De hypotensieve effecten kunnen worden verminderd door stopzetting van het diureticum, door vochttoediening of gebruik van zout of door een behandeling in te stellen met een lage dosis captopril. Er werden echter geen klinisch significante medicamenteuze interacties vastgesteld in specifieke studies met hydrochloorthiazide of furosemide.

**Andere antihypertensiva:**

Captopril werd veilig toegediend met andere veel gebruikte antihypertensiva (bijv. bètablokkers en langwerkende calciumantagonisten). Het gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen kan de hypotensieve effecten van captopril versterken. Bij behandeling met nitroglycerine en andere nitraten of andere vasodilatoren is voorzichtigheid geboden.

**Alfablokkerende middelen:**

Gelijktijdig gebruik van alfablokkerende middelen kan de antihypertensieve effecten van captopril en het risico op orthostatische hypotensie verhogen.

**Behandeling van acuut myocardinfarct:**

Captopril kan worden gebruikt samen met acetylsalicylzuur (in cardiologische doses), thrombolytica, bètablokkers en/of nitraten bij patiënten met een myocardinfarct.

**Tricyclische antidepressiva / antipsychotica:**

ACE-inhibitoren kunnen de hypotensieve effecten van bepaalde tricyclische antidepressiva en antipsychotica versterken (zie rubriek 4.4). Posturale hypotensie kan optreden.

**Allopurinol, procaïnamide, cytostatica of immunosuppressiva:**

De gelijktijdige inname met ACE-inhibitoren kan het risico op leukopenie verhogen, vooral als deze laatste worden gebruikt in doses die hoger zijn dan de thans aanbevolen doses.

**Sympathicomimetica:**

Sympathicomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-inhibitoren verminderen; de patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd.

**Antidiabetica:**

Farmacologische studies hebben aangetoond dat ACE-inhibitoren, waaronder captopril, de bloedglucoseverlagende effecten van insuline en orale antidiabetica, zoals sulfonylureumderivaten, kunnen versterken. Indien deze zeer zeldzame interactie zou optreden, kan het nodig zijn de dosis van het antidiabeticum tijdens een gelijktijdige behandeling met ACE-inhibitoren te verlagen.

**Combinatie met lithium:**

Een reversibele toename van de serumlithiumspiegels en toxiciteit werd gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van lithium en ACE-inhibitoren. Het gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan het risico op lithiumtoxiciteit verhogen en het reeds verhoogde risico op lithiumtoxiciteit met ACE-inhibitoren verder verhogen. De combinatie van captopril met lithium is daarom niet aanbevolen en een nauwgezette controle van de lithiumconcentraties dient te worden uitgevoerd indien deze combinatie noodzakelijk blijkt (zie rubriek 4.4).

**Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID):**

Het is beschreven dat NSAID's en ACE-inhibitoren een additioneel effect uitoefenen op de verhoging van serumkalium en kunnen leiden tot een verslechtering van de nierfunctie. Deze effecten zijn gewoonlijk reversibel. Zelden zal acuut nierfalen optreden, vooral bij patiënten met een gecompromitteerde nierfunctie zoals bij ouderen en uitgedroogde patiënten. Chronische toediening van NSAID's kan het antihypertensieve effect van een ACE-inhibitor verlagen.

**Klinische scheikunde:**

Captopril kan een foutpositieve urinetest voor aceton veroorzaken.

*Combinatie met cimetidine:*

Neuropathie is gerapporteerd bij 2 patiënten die gelijktijdig werden behandeld met captopril en cimetidine.

*Combinatie met bupivacaïne*

De gelijktijdige inname van bupivacaïne kan bradycardie en hypotensie veroorzaken.

### **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).

### **Co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol)**

Patiënten die gelijktijdig co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) innemen, kunnen een verhoogd risico lopen op hyperkaliëmie (zie rubriek 4.4).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap:

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

Het epidemiologische bewijs voor het risico van teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap was niet overtuigend; een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij voortzetting van de behandeling met ACE-remmers van essentieel belang wordt geacht, moeten patiëntes die een zwangerschap plannen, worden overgezet op een andere hypertensieve behandeling waarvan is vastgesteld dat het gebruik ervan in de zwangerschap veilig is. Zodra een zwangerschap wordt vastgesteld moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden gestaakt, en moet indien nodig met een andere behandeling worden gestart.

Van blootstelling aan behandeling met ACE-remmers tijdens het tweede en derde trimester is bekend dat het bij de mens foetotoxiciteit veroorzaakt (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie ook rubriek 5.3).

Als vanaf het tweede trimester van de zwangerschap blootstelling aan ACE-remmer heeft plaatsgevonden, wordt echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Baby's van wie de moeder ACE-remmers heeft gebruikt, moeten zorgvuldig op hypotensie worden gecontroleerd (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

### Borstvoeding:

Bepaalde farmacokinetische gegevens tonen zeer lage concentraties aan in de moedermelk (zie rubriek 5.2). Hoewel deze concentraties niet klinisch relevant lijken, wordt het gebruik van Captopril EG tijdens de borstvoeding niet aangeraden bij vroeggeborenen en in de eerste paar weken na de bevalling, vanwege de theoretische kans op cardiovasculaire en renale effecten. Ook is er niet voldoende klinische ervaring. Als het kind wat ouder is, kan het gebruik van Captopril EG door de moeder tijdens de borstvoeding worden overwogen als de behandeling voor de moeder noodzakelijk is en het kind wordt gecontroleerd op bijwerkingen.

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

Zoals met andere antihypertensiva kan het vermogen om een voertuig te besturen of machines te bedienen verminderd zijn, met name in het begin van de behandeling of bij een aanpassing van de dosis of bij gelijktijdig gebruik van alcohol, maar deze effecten zijn afhankelijk van de gevoeligheid van het individu.

## **4.8 Bijwerkingen**

De volgende conventie werd gebruikt voor de indeling van de bijwerkingen : Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ , niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bij de behandeling met captopril en / of ACE-inhibitoren werden de volgende ongewenste effecten gerapporteerd:

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: neutropenie/agranulocytose (zie rubriek 4.4), pancytopenie, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4), anemie (waaronder aplastische en hemolytische anemie), trombocytopenie, lymfadenopathie, eosinofilie, auto-immuunziekten en/of positieve ANA-titers.

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden: anorexie.

Zeer zelden: hyperkaliëmie, hypoglycemie (zie rubriek 4.4).

#### Psychische stoornissen

Vaak: slaapstoornissen

Zeer zelden: verwardheid, depressie.

#### Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: verandering van de smaakzin, duizeligheid.

Zelden: slaperigheid, hoofdpijn en paresthesieën.

Zeer zelden: cerebrovasculaire accidenten, waaronder beroerte, en syncope.

#### Oogaandoeningen

Zeer zelden: wazig zicht.

#### Hartaandoeningen

Soms: tachycardie of tachyarritmie, angina pectoris, palpitaties, myocardinfarct, congestieve hartinsufficiëntie.

Zeer zelden: hartstilstand, cardiogene shock

#### Bloedvataandoeningen

Soms: hypotensie (zie rubriek 4.4), syndroom van Raynaud, flush, bleekheid.

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: droge (niet-productieve) prikkelhoest (zie rubriek 4.4) en dyspnoe.

Zeer zelden: bronchospasme, rhinitis, allergische alveolitis / eosinofiele pneumonie.

#### Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: nausea, braken, maagirritatie, buikpijn, diarree, constipatie, droge mond.

Zelden: stomatitis / afteuze ulceraties, intestinaal angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Zeer zelden: glossitis, peptisch ulcus, pancreatitis.

#### Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: verminderde leverfunctie en cholestase (inclusief icterus), hepatitis inclusief necrose, verhoogde leverenzymen en bilirubine.

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: jeuk met of zonder uitslag, huiduitslag, alopecia.

Soms: angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Zeer zelden: urticaria, Stevens-Johnson Syndroom, erythema multiforme, fotosensibilisatie, erythroderma, pemfigoïde reacties en exfoliatieve dermatitis.

Samenvatting van de productkenmerken

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Zeer zelden: myalgie, arthralgie

#### Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: nierfunctiestoornissen waaronder nierinsufficiëntie, polyurie, oligurie, frequent urineren.

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, verhoogde serumkaliumspiegels, verlaagde serumnatriumspiegels, stijging van de uremie, creatininemie en bilirubinemie, daling van het hemoglobinegehalte, hematocriet, leucocyten, trombocyten, positieve ANA-titers, stijging van de erythrocytenbezinkingssnelheid.

#### 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via de website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be).

### **4.9 Overdosering**

Symptomen van overdosering zijn ernstige hypotensie, shock, stupor, bradycardie, stoornissen van de elektrolytenhuishouding en nierinsufficiëntie.

Maatregelen om absorptie te voorkomen (bijv. maagspoeling, toediening van adsorbentia en natriumsulfaat binnen 30 minuten na inname) en de eliminatie te versnellen moeten worden toegepast bij recente inname.

Indien hypotensie optreedt, moet de patiënt in de shockpositie worden gelegd en moet men snel zout- en vochtsupplementen toedienen. Een behandeling met angiotensine II moet in overweging worden genomen. Bradycardie of ernstige vagale reacties moeten worden behandeld door toediening van atropine. Het gebruik van een pacemaker kan in overweging worden genomen.

Captopril kan uit de bloedsomloop worden verwijderd door hemodialyse.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensineconversie-enzymremmer

ATC-code: C09AA01

Captopril is een vertegenwoordiger van de klasse van de antihypertensiva. Captopril is dan ook doeltreffend voor de behandeling van hartdecompensatie.

Bij de behandeling van hypertensie en van hartdecompensatie, bestaat de werking van captopril hoofdzakelijk in een remming van het conversie-enzyme dat angiotensine I omzet in angiotensine II.

De gevolgen hiervan zijn een daling van de bloeddruk en een verlichting van de hartarbeid door:

- a. afname van de productie van angiotensine II, één van de krachtigste endogene vasoconstrictoren
- b. afname van de productie van aldosteron, waardoor de water- en natrium-retentie beperkt wordt.

Bijkomende mechanismen kunnen leiden tot verhoogde concentraties van bradykinine en prostaglandine E2 en een verminderde orthosympatische stimulatie.

De toediening van captopril veroorzaakt bij hypertensiepatiënten een vermindering van de perifere vaatweerstand met een ongewijzigde of verhoogde cardiac output. De maximale bloeddruk daling wordt meestal 60-90 minuten na de orale toediening van captopril waargenomen. Om met een bepaalde dosis een maximaal therapeutisch effect te verkrijgen, kunnen verscheidene weken toediening nodig zijn. De bloeddruk wordt zowel in liggende, als in staande houding verlaagd. Orthostatische effecten en tachycardie zijn zeldzaam, en indien ze optreden, is het vooral bij hypovolemische patiënten. Er werd nooit een "rebound"-verhoging van de bloeddruk waargenomen na het stopzetten van de toediening van captopril.

Een behandeling met captopril gaat niet gepaard met verhoogde serumspiegels van cholesterol of urinezuur en evenmin met een verlaging van de serumkaliumwaarden.

Een behandeling met captopril kan leiden tot een vermindering van linkerventrikelhypertrofie bij hypertensiepatiënten. Het is bewezen dat captopril bij hypertensiepatiënten enerzijds een positieve invloed heeft op bepaalde parameters van de kwaliteit van het leven zoals het algemeen welzijn, het uitvoeren van opdrachten en geestelijke vermogens, en anderzijds geen enkele negatieve invloed op de geëvalueerde parameters of het nu fysische, emotionele of psychologische zijn. Bovendien zijn er ten opzichte van de controlebehandelingen aanzienlijk minder patiënten die de behandeling stoppen omwille van de bijwerkingen.

Patiënten met hartdecompensatie vertonen onder captoprilbehandeling een verbeterde inspanningstolerantie, zowel qua duur als qua niveau van inspanning en een verbeterde functionele toestand volgens de NYHA-criteria. Bij patiënten met frequente ventrikel-extrasystolen of met gekoppelde ventrikel-extrasystolen, bleek captopril beter in staat de frequentie van deze aritmies te verminderen dan de behandeling met digitalis.

Bij patiënten met hartdecompensatie veroorzaakt captopril een vermindering van de perifere vaatweerstand (afterload), een dilatatie van de veneuze capaciteitsvaten, een verlaging van de pulmonale capillaire druk (pre-load), een toename van het hartdebiet, een vermindering van de plasmatische aldosteronspiegels en een toename van de inspanningstolerantie. Deze hemodynamische en klinische effecten treden snel op en houden ook bij chronische therapie aan.

Uit studies verricht bij patiënten met hartdecompensatie blijkt dat ACE-inhibitoren de overlevingsduur kunnen verlengen.

Het stoppen van de captopriltherapie veroorzaakt geen abrupte hartdecompensatie.

Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat in de acute fase van de toediening van captopril de nierdoorbloeding toeneemt. De glomerulaire filtratiesnelheid blijft meestal ongewijzigd. In geval van een snelle daling van een chronisch of ernstig verhoogde bloeddruk, kan de glomerulaire filtratiesnelheid tijdelijk verminderen, wat resulteert in een voorbijgaande verhoging van de serumspiegels van creatinine en ureum.

In een multicenter, gecontroleerde dubbelblinde studie tegenover placebo bij patiënten met insulineafhankelijke diabetes die een proteïnurie, al of niet gepaard gaande met hypertensie, vertoonden, kon dankzij de behandeling met captopril het risico op verdubbeling van het serumcreatininegehalte ( $p \leq 0,01$ ) met 51% verminderd worden, en het risico op mortaliteit/morbiditeit met 51% bij personen met ernstige nierinsufficiëntie (uitstel van de noodzaak tot dialyse of niertransplantatie) of op fatale afloop ( $p \leq 0,01$ ).

Het beschermend effect op de nierfunctie van een behandeling met captopril vult de andere gunstige effecten van een bloeddrukverlaging aan.

Bij patiënten met diabetes, die een lichte proteïnurie vertoonden, bewerkstelligde captopril een vertraging van de albuminesecretie en een matiging van de vertraagde glomerulaire filtratiesnelheid tijdens de twee behandelingsjaren.

Er is bewezen dat captopril, ondanks de verlaging van de bloeddruk, de bloedtoevoer naar de hersenen verhoogt of in stand houdt bij hypertensiepatiënten en bij patiënten met hartdecompensatie.

Vorbereidend hemodynamisch dubbelblind onderzoek heeft uitgewezen dat captopril de linkerventrikeldilatatie (remodelling) kan beperken bij patiënten die een infarct doorgemaakt hebben (transmuraal of ventraal infarct) en een asymptomatische linkerventrikelstoornis vertonen (ejectiefractie < 45%).

Op hemodynamisch vlak verbetert captopril de systolische en diastolische eindvolumes van het linkerventrikel.

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.

In het kader van een gerandomiseerde, multicentrische, prospectieve, dubbelblindstudie tegenover placebo (SAVE-studie) werden 2.231 patiënten tijdens hun herstelperiode na een infarct bestudeerd. Deze patiënten vertoonden een ejectiefractie van minder dan 40% en geen tekens van hartinsufficiëntie. 3 tot 16 dagen na de hartaanval kregen ze captopril toegediend.

Deze patiënten werden gedurende een gemiddelde periode van 42 maanden gevolgd ; hierbij werd een vermindering van het globaal mortaliteitsrisico met 19% vastgesteld in vergelijking met de placebogroep.

Ook nog ten opzichte van de placebogroep werd het volgende vastgesteld:

- een significante vermindering van het risico op cardiovasculaire mortaliteit (-21%)
- een minder frequente evolutie naar hartinsufficiëntie of een vermindering van de behandeling met digitalispreparaten of diuretica (- 19%)
- een vermindering van de noodzaak tot een behandeling met ACE-inhibitoren (- 35%)
- een vermindering van het optreden van hartinsufficiëntie (- 37%)
- een vermindering van de ziekenhuisopname voor hartinsufficiëntie (- 22%)
- een vermindering van de noodzaak tot coronaire revascularisatie (CABS of PTCA) (- 24%)

Deze vaststellingen golden bij patiënten die gelijktijdig met thrombolytica, aspirine of  $\beta$ -blokkers behandeld werden, ongeacht het geslacht, de leeftijd, het soort infarct of de ejectiefractie (< of > dan 30%).

De redenen voor deze klinische verbetering en deze vermindering van de mortaliteit houden hoofdzakelijk verband met een afremming van de linkerventrikeldilatatie, een verbetering van de linkerventrikelfunctie en een afremming van de neurohumorale activiteit.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na orale toediening wordt captopril snel geresorbeerd. Maximale serumconcentraties worden na ongeveer 1 uur bereikt. De resorptie bedraagt gemiddeld minimaal 75%. Alhoewel de aanwezigheid van voedsel in het maag-darmkanaal de resorptie van captopril vermindert, wordt de antihypertensieve werking hier niet aanzienlijk door vermindert. Slechts 25 tot 30% van het product is gebonden aan de plasmaproteïnen. Na orale toediening van een radioactief gemerkte dosis, bedraagt de eliminatie halfwaardetijd ongeveer 4 uur. Gemiddeld wordt 75% van een orale dosis captopril in de urine uitgescheiden, waarvan ongeveer 50% in ongewijzigde vorm, de rest in geconjugeerde vorm, vb. captoprilcysteïne en captoprildimeer.

### *Borstvoeding:*

In een studie met twaalf vrouwen die 3 maal daags oraal 100 mg captopril innamen, werd de gemiddelde piekconcentratie in de moedermelk vastgesteld 3,8 uur na inname (4,7µg/l). Op basis van deze gegevens is de maximale dagelijkse dosering die een zuigeling zou krijgen, minder dan 0,002% van de dagelijkse dosis van de moeder.

## **5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek**

Gegevens niet beschikbaar.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

microkristallijne cellulose  
maïszetmeel  
lactose  
stearinezuur

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C).

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

### Captopril EG 25 mg tabletten:

Dozen van 30, 45, 60, 90 en 100 (hospitaalverpakking) tabletten in PVC/Al-blisterverpakking.

### Captopril EG 50 mg tabletten:

Dozen van 30, 45, 60, 90 en 100 (hospitaalverpakking) tabletten in PVC/Al-blisterverpakking.

Samenvatting van de productkenmerken

Captopril EG 100 mg tabletten:

Dozen van 30, 45, 60 en 100 tabletten in PVC/Al-blisterverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

**8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Captopril EG 25 mg tabletten: BE206665  
Captopril EG 50 mg tabletten: BE206674  
Captopril EG 100 mg tabletten: BE206717

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09/07/1999  
Datum van hernieuwing van de vergunning: 16/03/2009

**10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2019  
Datum van herziening van de tekst: 04/2019