

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Captopril Viatris 25 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 25 mg captopril.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte, achtkantige biconvexe tabletten aan één zijde in vieren verdeeld; met in elk kwadrant één van de karakters "C" "T" "2" en "5" en "G" op de achterzijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie: Captopril Viatris is aangewezen voor de behandeling van hypertensie.

Hartfalen: Captopril Viatris is aangewezen voor de behandeling van chronisch hartfalen met verminderde systolische ventrikel functie in combinatie met diuretica en, indien nodig, digitalis en bètablokkers (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Myocardinfarct:

Behandeling op korte termijn (4 weken): Captopril Viatris is aangewezen bij elke klinisch stabiele patiënt binnen de 24 uur na een infarct;

Preventie op lange termijn van symptomatisch hartfalen: Captopril Viatris is aangewezen bij klinisch stabiele patiënten met asymptomatische linkerventrikeldisfunctie (ejectiefractie $\leq 40\%$).

Type 1 diabetische nefropathie: Captopril Viatris is aangewezen voor de behandeling van diabetische nefropathie met macroproteïnurie bij patiënten met type 1 diabetes (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

De dosis moet individueel worden aangepast aan het profiel van de patiënt (zie rubriek 4.4) en het effect op de bloeddruk.

De aanbevolen maximale dagdosis bedraagt 150 mg.

Hypertensie: de aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 25-50 mg/dag verdeeld over twee innamen. De dosis mag, met intervallen van minstens 2 weken, stapsgewijs worden verhoogd tot 100-150 mg/dag verdeeld over twee innamen teneinde de beoogde bloeddrukwaarden te bereiken. Captopril Viatris mag alleen worden gebruikt of samen met andere antihypertensiva, vooral thiazidediuretica (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Een eenmaal daags behandelingsschema kan aangewezen zijn wanneer tegelijkertijd bloeddrukverlagende geneesmiddelen, zoals thiazidediuretica, aan de behandeling worden toegevoegd.

Als de patiënt ernstige hypertensie heeft (bv. versnelde of maligne hypertensie) en het niet mogelijk of wenselijk is om hun huidige antihypertensieve behandeling te onderbreken, of als de verhoging van de dosering tot een normalisering van de bloeddruk leidt, dan moet de behandeling met het diureticum worden voortgezet maar moet de concomitante behandeling met andere geneesmiddelen worden stopgezet. De behandeling met captopril moet meteen worden gestart, in een dosering van 25 mg twee of drie keer per dag, onder strikte medische supervisie.

Bij patiënten met een sterk actief renine-angiotensine-aldosteronsysteem (hypovolemie, renovasculaire hypertensie en hartdecompensatie) wordt aanbevolen te beginnen met een eenmalige dosis van 6,25 mg of 12,5 mg. Deze behandeling moet bij voorkeur worden ingesteld onder nauwlettend medisch toezicht. Deze dosissen kunnen vervolgens tweemaal per dag toegediend worden. De dosis mag geleidelijk worden verhoogd tot 50 mg/dag in één of twee innamen en zo nodig tot 100 mg/dag in één of twee innamen.

Hartfalen: de behandeling van hartfalen met captopril moet worden ingesteld onder nauwlettend medisch toezicht. De gebruikelijke aanvangsdosis bedraagt 6,25 mg–12,5 mg tweemaal per dag of driemaal per dag om het hypotensieve effect te minimaliseren. De titratie tot de onderhoudsdosis (75-150 mg/dag) moet gebaseerd zijn op de respons van de patiënt, de klinische toestand en de tolerantie, en de maximum onderhoudsdosis bedraagt 150 mg/dag in verdeelde innamen. De patiënt dient gedurende de eerste twee weken van de behandeling of wanneer de dosis van captopril of het diureticum wordt verhoogd, nauwlettend te worden gevolgd. De dosis moet, met intervallen van minstens 2 weken, stapsgewijs worden verhoogd naargelang de respons van de patiënt.

Myocardinfarct:

Korte termijn behandeling: de behandeling met Captopril Viatris moet in het ziekenhuis zo snel mogelijk na het optreden van de tekenen en/of symptomen worden ingesteld bij patiënten met een stabiele hemodynamiek. Een proefdosis van 6,25 mg moet worden toegediend, 2 uur later gevolgd door een dosis van 12,5 mg en 12 uur later gevolgd door een dosis van 25 mg. Vanaf de volgende dag moet captopril worden toegediend in een dosis van 100 mg/dag in twee innamen gedurende 4 weken indien er geen schadelijke hemodynamische reacties optreden. Aan het eind van de 4 weken durende behandeling moet de toestand van de patiënt opnieuw worden geëvalueerd voordat een beslissing wordt genomen met betrekking tot de behandeling tijdens het post-infarct stadium.

Chronische behandeling: indien de behandeling met Captopril Viatris niet werd ingesteld binnen de eerste 24 uur na het acute myocardinfarct, wordt gesuggereerd de behandeling in te stellen tussen de 3de en de 16de dag na het infarct zodra aan de nodige voorwaarden voor behandeling is voldaan (stabiele hemodynamiek en behandeling van een eventuele residuele ischemie). De behandeling moet in het ziekenhuis worden ingesteld onder nauwlettend medisch toezicht (vooral controle van de bloeddruk) tot de dosis van 75 mg is bereikt. De aanvangsdosis moet laag zijn (zie rubriek 4.4), vooral als de patiënt bij het begin van de behandeling een normale of lage bloeddruk heeft. De behandeling moet worden ingesteld met een dosis van 6,25 mg gevolgd door 12,5 mg driemaal per dag gedurende 2 dagen en daarna 25 mg driemaal per dag indien er geen schadelijke hemodynamische reacties zijn. De aanbevolen dosis voor een effectieve cardioprotectie tijdens een behandeling op lange termijn bedraagt 75 mg tot 150 mg/dag in twee of drie innamen. In geval van symptomatische hypotensie, net zoals bij hartfalen, kan de dosis van de diuretica en/of andere concomitante vasodilatoren worden verlaagd om de steady-state dosis van captopril te bereiken. Indien nodig moet de dosis van captopril worden aangepast aan de klinische reacties van de patiënt.

Captopril Viatris kan worden gebruikt in combinatie met andere behandelingen van myocardinfarct, zoals thrombolytica, bètablokkers (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1) en acetylsalicylzuur.

Type I diabetische nefropathie: bij patiënten met type I diabetische nefropathie bedraagt de aanbevolen dagdosis van captopril 75-100 mg in verdeelde doses. Indien de bloeddruk nog meer moet worden verlaagd, kunnen nog andere antihypertensiva aan de behandeling worden toegevoegd (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Verminderde nierwerking: aangezien captopril hoofdzakelijk via de nieren wordt uitgescheiden, moet de dosis worden verlaagd of moet het interval tussen de doses worden verlengd bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Als een concomitante behandeling met diuretica nodig is (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1), wordt de voorkeur gegeven aan een lisdiureticum (bijv. furosemide) in plaats van aan een thiazidediureticum bij patiënten met een ernstige vermindering van de nierfunctie.

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie kan de volgende dagdosis worden aanbevolen om accumulatie van captopril te voorkomen.

Creatinineklaring (ml/min./1,73 m ²)	Aanvangsdosis per dag (mg)	Maximale dagdosis (mg)
> 40	25-50	150
21-40	25	100
10-20	12,5	75
< 10	6,25	37,5

Bejaarde patiënten: zoals met andere antihypertensiva moet de behandeling worden ingesteld met een lagere aanvangsdosis (6,25 mg tweemaal per dag) bij bejaarde patiënten met een verminderde nierfunctie en andere orgaanfuncties (zie hoger en rubriek 4.4).

De dosis moet worden getitreerd tegen de bloeddrukrespons en moet zo laag mogelijk worden gehouden om een adequate controle van de bloeddruk te bekomen.

Pediatrische patiënten: de doeltreffendheid en de veiligheid van captopril werden onvoldoende onderzocht. Het gebruik van captopril bij kinderen en adolescenten moet worden ingesteld onder nauwlettend medisch toezicht. De aanvangsdosis van captopril bedraagt ongeveer 0,3 mg/kg lichaamsgewicht. Bij patiënten die bijzondere voorzorgsmaatregelen vereisen (kinderen met een verminderde nierfunctie, prematuren, baby's en zuigelingen, omdat hun nierfunctie verschilt van die van oudere kinderen en volwassenen) mag de aanvangsdosis slechts 0,15 mg captopril/kg lichaamsgewicht bedragen. Over het algemeen wordt captopril bij kinderen driemaal per dag toegediend, maar de dosis en het interval tussen de doses moet individueel worden aangepast naargelang de respons van de patiënt. Kinderen, vooral pasgeboren zuigelingen, kunnen gevoeliger zijn voor hemodynamische bijwerkingen wanneer ze aan captopril worden blootgesteld. Excessieve, langdurige en onvoorspelbare dalingen van de bloeddruk en daarmee samenhangende complicaties, waaronder oligurie en epileptische aanvallen. Captopril mag alleen bij kinderen worden gebruikt als andere maatregelen om de bloeddruk onder controle te brengen niet effectief bleken te zijn.

Wijze van toediening

Captopril Viatris mag worden ingenomen voor, tijdens of na de maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor captopril of voor andere ACE-remmers of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Antecedenten van angio-oedeem in associatie met een vroegere behandeling met een ACE-inhibitor.

- Erfelijk/idiopathisch angioneurotisch oedeem.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Captopril Viatris met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan behandeling. 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 excessieve hypotensie vastgesteld bij patiënten met onverwikkelde hypertensie. Symptomatische hypotensie komt waarschijnlijk vaker voor bij hypertensiepatiënten met volume- en/of natriumdepletie (te wijten aan een agressieve behandeling met diuretica, een zoutarm dieet, diarree, braken), patiënten met hartinsufficiëntie of patiënten die hemodialyse ondergaan. Volume- en/of natriumdepletie moet worden gecorrigeerd vóór de toediening van een ACE-inhibitor en een verlaging van de aanvangsdosis moet in overweging worden genomen. Mogelijke hypotensieve effecten bij de start van de behandeling met captopril kunnen geminimaliseerd worden door ongeveer één week voor de start van de behandeling met captopril het diureticum stop te zetten of de zoutinname te verhogen, of door de behandeling met lagere doses (6,25 mg of 12,5 mg) te starten. U kunt ook de patiënt gedurende ten minste één uur na toediening van de startdosis volgen. Een tijdelijke hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor volgende doses, die wellicht zonder problemen kunnen worden toegediend nadat de bloeddruk is gestegen. Hypotensie is op zichzelf geen reden om de behandeling met captopril stop te zetten. De daling is groter bij de start van de behandeling; dit effect stabiliseert binnen één tot twee weken en binnen twee maanden wordt gewoonlijk weer het niveau van voor de behandeling bereikt, zonder dat het therapeutische effect afneemt.

Patiënten met hartfalen lopen een hoger risico op hypotensie en dus moet een lagere aanvangsdosis in overweging worden genomen bij het instellen van een behandeling met een ACE-inhibitor: bij ongeveer de helft van de patiënten met hartfalen bij wie de bloeddruk normaal of laag was, trad een voorbijgaande daling van de bloeddruk met meer dan 20% op. Deze tijdelijke hypotensie is doorgaans waarschijnlijker na een van de eerste doses en wordt gewoonlijk goed verdragen zonder dat er symptomen optreden, of hoogstens een lichte duizeligheid. Voorzichtigheid is geboden als de dosis van captopril of een diureticum wordt verhoogd bij patiënten met hartfalen.

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.

Nadat de bloeddruk verlaagd is door middel van captopril, vertonen sommige patiënten met een nierziekte, en vooral die met een ernstige stenose van de nierarterie, een verhoging van het ureum stikstof en het serumcreatinine. Die stijgingen kunnen normaal worden tegengegaan door de behandeling stop te zetten. Het kan nodig zijn om de dosering van captopril te verlagen en/of het diureticum stop te zetten.

Verminderde nierfunctie: in geval van een verminderde nierfunctie (creatinineklaring \leq 40 ml/min.) moet de aanvangsdosis van captopril worden aangepast aan de creatinineklaring van de patiënt (zie rubriek 4.2) en dan in functie van de respons van de patiënt op de behandeling. Routinematige monitoring van de kalium- en creatininespiegels maken deel uit van de normale medische behandeling van deze patiënten.

Overgevoeligheid/angio-oedeem: angio-oedeem van de extremiteiten, het gelaat, de lippen, de slijmvliezen, de tong, de glottis en/of de larynx werd gerapporteerd bij patiënten die worden behandeld met ACE-inhibitoren, waaronder Captopril Viatrix. Dit kan op elk willekeurig moment tijdens de behandeling optreden. In zeldzame gevallen kan er evenwel een ernstig angio-oedeem optreden na langdurige behandeling met een ACE-remmer. In dergelijke gevallen moet Captopril Viatrix onmiddellijk worden stopgezet en dient er een geschikte monitoring te worden ingesteld om er zeker van te zijn dat de symptomen volledig verdwenen zijn voordat de patiënt uit het ziekenhuis wordt ontslagen. In die gevallen waarin de zwelling beperkt bleef tot het gezicht en de lippen verdween de zwelling gewoonlijk zonder dat er een behandeling werd gegeven, ofschoon antihistaminica nuttig waren om de symptomen te verlichten. Angio-oedeem dat gepaard gaat met een oedeem van de larynx kan fataal zijn. Als de tong, glottis of larynx betroffen zijn en mogelijk een obstructie van de luchtwegen zullen veroorzaken dan moet onmiddellijk een passende behandeling worden gestart, zoals subcutane toediening van een adrenaline-oplossing 1:1000 (0,3 ml tot 0,5 ml) en/of maatregelen die de luchtwegen vrijhouden. De patiënt moet in het ziekenhuis worden opgenomen voor observatie gedurende minstens 12 tot 24 uur, en mag niet worden ontslagen voordat de symptomen volledig verdwenen zijn.

Volgens de rapporten is de incidentie van angio-oedeem hoger bij zwarte patiënten die ACE-remmers krijgen dan bij niet-zwarte patiënten.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem dat niet veroorzaakt werd door een ACE-remmer, hebben mogelijk een verhoogd risico op angio-oedeem als zij een ACE-remmer krijgen (zie rubriek 4.3).

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.

Intestinaal angio-oedeem: intestinaal angio-oedeem werd zelden gemeld bij patiënten die met ACE-remmers behandeld worden. Deze patiënten vertoonden buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken); in sommige gevallen was er geen voorafgaand angio-oedeem van het gezicht en waren de C1-esterasespiegels normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd met behulp van onderzoeken zoals een CT-scan van de buik, een echografie of bij een operatie en de symptomen verdwenen na het stopzetten van de ACE-remmer. Intestinaal angio-oedeem moet deel uitmaken van de differentiële diagnose bij patiënten die buikpijn vertonen terwijl ze ACE-remmers krijgen (zie rubriek 4.8).

Hoest: hoest werd gerapporteerd bij gebruik van ACE-inhibitoren. Het gaat typisch om een niet-productieve, hardnekkige hoest die verdwijnt na stopzetting van de behandeling. Bij de differentiële diagnose van hoest moet rekening worden gehouden met een door ACE-remmers veroorzaakte hoest.

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).

Combinatie met lithium: de combinatie van lithium en captopril wordt niet aanbevolen vanwege de verhoogde lithiumtoxiciteit (zie rubriek 4.5).

Stenose van de aorta- en mitralisklep/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.

Hartinsufficiëntie: gedurende een langetermijnbehandeling met captopril treedt bij ongeveer 20% van de patiënten een stabiele stijging op van bloed-ureum-stikstof (BUN) en serumcreatinine, 20% hoger dan de normale waarde. Minder dan 5% van de patiënten, in het algemeen diegenen met een voorafgaande ernstige nierziekte, moeten de behandeling stopzetten vanwege een progressieve stijging van creatinine. De daaropvolgende verbetering was afhankelijk van de ernst van het nierfalen.

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. Neutropenie wordt doorgaans drie maanden na de start van de behandeling met captopril vastgesteld.

Bij patiënten met ongeacht welk stadium van nierinsufficiëntie (serumcreatinine gelijk aan of hoger dan 1,6 mg/dl), maar zonder collageen vaatziekte, werd in klinische studies een risico op neutropenie van ongeveer 0,2% waargenomen, bij patiënten met nierinsufficiëntie werd gelijktijdig gebruik van allopurinol en captopril geassocieerd met neutropenie. In klinische studies werd bij 3,7% van de patiënten met een collageen vaatziekte (zoals systemische lupus erythematoses of scleroderma) en een instabiele nierfunctie neutropenie waargenomen.

Captopril moet met zeer grote voorzichtigheid en uitsluitend na beoordeling van het risicobatenprofiel 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 vóór 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 1.000 neutrofielen/mm³) wordt vastgesteld of vermoed en de patiënt dient nauwlettend te worden gemonitord. Bij de meeste patiënten normaliseert het aantal neutrofielen snel na stopzetting van de behandeling met captopril en andere geneesmiddelen.

Ongeveer 13% van de gevallen van neutropenie eindigde met de dood, maar deze gevallen traden op bij patiënten met ernstige ziektes, die een collageen vaatziekte, nierinsufficiëntie of hartinsufficiëntie hadden, of een immunosuppressieve behandeling kregen, of die een combinatie van deze factoren vertoonden.

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 een-vijfde 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 uremie en de creatininemie, waren zelden veranderd bij de patiënten met proteïnurie.

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde multicentrische studie bij 207 patiënten met diabetische nefropathie en proteïnurie (≥ 500 mg/dag) die 75 mg/dag captopril kregen gedurende gemiddeld drie jaar, werd een consistente daling van proteïnurie gezien. Het is niet bekend of een kortetermijnbehandeling bij patiënten met een andere nieraandoening soortgelijke effecten kan hebben.

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

Anafylactoïde reacties tijdens de desensibilisatie: aanhoudende levensbedreigende anafylactoïde reacties werden zelden gerapporteerd bij twee 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 afereze: anafylactoïde reacties werden gerapporteerd bij patiënten onder hemodialyse met high-flux dialysemembraan of die een low-density lipoproteïne-afereze (LDL-afereze) met absorptie door dextraansulfaat ondergingen. Bij deze patiënten moet het gebruik van een ander type dialysemembraan of een andere 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, aangezien captopril de door de compensatoire afgifte van renine geïnduceerde vorming van secundair angiotensine II blokkeert. Indien hypotensie optreedt en deze geacht wordt samen te hangen met dit mechanisme, kan deze worden gecorrigeerd door volume-expansie.

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

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 mogen niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met een diabetische nefropathie.

Risico op hypokaliëmie: bij de combinatie van een ACE-remmer en een thiazidediureticum kan het optreden van hypokaliëmie niet worden uitgesloten. Er moet een regelmatige controle van de kaliëmie worden uitgevoerd.

Etnische verschillen: zoals met andere ACE-inhibitoren blijkt captopril de bloeddruk minder efficiënt te verlagen bij personen van het zwarte ras dan bij personen van een ander ras, mogelijk door een hogere prevalentie van lage reninewaarden bij zwarte hypertensiepatiënten.

Zwangerschap: ACE-remmers mogen niet ingezet worden tijdens de zwangerschap. Tenzij voortzetting van de behandeling met ACE-remmers beschouwd wordt als essentieel, moeten patiënten die een zwangerschap plannen overgeschakeld worden naar alternatieve antihypertensieve behandelingen waarvan het veiligheidsprofiel bekend is voor gebruik bij zwangerschap. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestopt worden, en als dit aangewezen is, moet er een alternatieve therapie worden ingezet. (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Lactose: Captopril Viatris bevat lactose. Patiënten met erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Natrium: dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus nagenoeg 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers: hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met 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 en moet een lage dosis worden overwogen.

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

Middelen die de activiteit van het sympathische zenuwstelsel beïnvloeden: voorzichtigheid is geboden met middelen die de activiteit van het sympathische zenuwstelsel beïnvloeden (zoals ganglionblokkers of adrenerge neuronblokkers) omdat ze het antihypertensieve effect van captopril kunnen versterken.

Alfablokkers: concomiterend gebruik van alfablokkers kan de antihypertensieve effecten van captopril en het risico op orthostatische hypotensie verhogen.

Middelen die werken door afgifte van renine: het effect van captopril neemt toe door antihypertensieve middelen die werken door afgifte van renine. Diuretica bijvoorbeeld (zoals thiaziden) kunnen het renine-angiotensine-aldosteronsysteem activeren.

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

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 nog verhogen. De combinatie van captopril en lithium wordt daarom niet aanbevolen en de lithiumserumspiegels moeten zorgvuldig worden gemonitord als deze combinatie noodzakelijk blijkt te zijn (zie rubriek 4.4).

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, procainamide, 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.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID): Chronische toediening van niet-steroïdale ontstekingsremmers (d.w.z. selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur (>3g/dag) en niet-selectieve NSAID's) met ACE-remmers kan het antihypertensieve effect van een ACE-remmer verminderen.

In de literatuur staat beschreven dat niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) en ACE-remmers een additief effect uitoefenen op de stijging van het serumkalium, terwijl de nierfunctie kan afnemen. Deze effecten zijn in principe omkeerbaar. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met NSAID's kan leiden tot een hoger risico van achteruitgang van de nierfunctie, met in zeldzame gevallen acuut nierfalen, vooral bij patiënten met een bestaande slechte nierfunctie, zoals ouderen of gedehydrateerde patiënten.

De combinatie moet voorzichtig worden toegediend, vooral bij bejaarden. Patiënten moeten adequaat worden gehydrateerd en er moet overwogen worden om de nierfunctie te volgen na de opstart van de gelijktijdige therapie en daarna nog met regelmatige tussenpozen.

Er is ook melding van gemaakt dat indomethacine het antihypertensieve effect van captopril kan verminderen, vooral in gevallen van hypertensie met een lage renineconcentratie.

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 bij diabetespatiënten. 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.

Laboratoriumtests

Captopril kan een foutpositieve urinetest voor aceton veroorzaken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Het gebruik van ACE-remmers is niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (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).

Epidemiologische gegevens over het risico van teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap waren niet overtuigend; een kleine stijging in het risico kan echter niet uitgesloten worden. Tenzij de voortzetting van de behandeling met ACE-remmers beschouwd wordt als essentieel, moeten patiënten die een zwangerschap plannen overgeschakeld worden naar alternatieve antihypertensieve behandelingen waarvan het veiligheidsprofiel bekend is voor gebruik bij zwangerschap. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk stopgezet worden, en als dit aangewezen is, moet er een alternatieve therapie worden ingezet.

Van blootstelling aan ACE-remmers tijdens de tweede en derde trimesters is bekend dat dit foetotoxiciteit induceert bij mensen: verzwakte nierfunctie, oligohydramnie (mogelijk te wijten aan een verminderde nierfunctie van de foetus en gepaard gaand met contracties van de grote botten), vertraagde schedelossificatie en hypoplastische ontwikkeling van de longen), neonatale toxiciteit (neonataal nierfalen, hypotensie, hypoplasie van het neonataal skelet, anurie, reversibel of irreversibel nierfalen, hyperkaliëmie), met inbegrip van de dood (zie rubriek 5.3.). Vroeggeboorten, vertraagde schedelossificatie, vertraagde intra-uteriene groei en ductus arteriosus werden eveneens waargenomen. Als blootstelling aan ACE-remmers zich zou hebben voorgedaan vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, dan is een echografie om de nierfunctie en schedel te controleren aanbevolen. Zuigelingen van wie de moeders ACE-remmers hebben gebruikt, moeten nauwlettend gecontroleerd worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Onlangs werden vroeggeboorten, ductus arteriosus en andere misvormingen van het hart waargenomen tijdens een blootstelling die beperkt was tot het eerste trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding:

Beperkte farmacokinetische gegevens tonen aan dat zeer lage concentraties in de moedermelk teruggevonden worden (zie rubriek 5.2). Hoewel deze concentraties klinisch irrelevant lijken, is het gebruik van Captopril Viatris tijdens de borstvoeding niet aanbevolen voor preterme zuigelingen en voor de eerste paar weken na de geboorte, vanwege het hypothetische risico op cardiovasculaire en renale effecten en omdat er niet genoeg klinische ervaring is. Gezien het risico op ernstige bijwerkingen moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met captopril moet worden gestaakt, waarbij rekening moet worden gehouden met het belang van de behandeling voor de moeder.

Bij oudere zuigelingen kan het gebruik van Captopril Viatris door een moeder die borstvoeding geeft, overwogen worden als deze behandeling noodzakelijk is voor de moeder en het kind onder observatie gehouden wordt voor schadelijke effecten.

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 frequentie wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en 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.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak: anorexie.

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

Psychische stoornissen:

Vaak: slaapstoornissen.

Zeer zelden: verwardheid, depressie.

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: verandering van de smaakzin, duizeligheid, hoofdpijn en paresthesieën.

Zelden: slaperigheid.

Zeer zelden: cerebrovasculaire accidenten, waaronder beroerte en syncope.

Oogaandoeningen:

Zeer zelden: troebel zicht.

Hartaandoeningen:

Soms: tachycardie of tachyarritmie, angina pectoris, palpitaties.

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 dyspneu.

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

Maag-darmstelselaandoeningen:

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 (waaronder icterus), hepatitis waaronder necrose, verhoogde leverenzymen (transaminase en alkalisch fosfatase) 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, lichtgevoeligheid, erythroderma, pemfigoïde reacties en exfoliatieve dermatitis.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Zeer zelden: spierpijn, gewrichtspijn

Nier- en urinewegaandoeningen:

Zelden: nierfunctiestoornissen, waaronder nierinsufficiëntie, polyurie, oligurie, verhoogde urinefrequentie.

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.

Niet bekend: asthenie

Onderzoeken:

Zeer zelden: proteïnurie, verhoogde serumkaliumspiegels, verlaagde serumnatriumspiegels, stijging van de uremie, creatininemie en bilirubinemie, daling van het hemoglobinegehalte, hematocriet, leukocyten, trombocyten, positieve ANA-titers, stijging van bezinkingssnelheid.

Zoals met andere ACE-remmers werd een syndroom waargenomen dat koorts, myalgie, artralgie, interstitiële nefritis, vasculitis, rash of andere dermatologische verschijnselen, eosinofilie en een verhoogde BSE kan omvatten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel

Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Symptomen van overdosering zijn: ernstige hypotensie, shock, stupor, bradycardie, stoornissen van de elektrolytenhuishouding en nierinsufficiëntie. De belangrijkste actie dient gericht te zijn op het corrigeren van de hypotensie.

Behandeling

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 vocht-supplementen 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, maar kan niet goed worden geëlimineerd via peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-inhibitoren, enkelvoudig, ATC-code: C09AA01.

Werkingsmechanisme

Captopril is een zeer specifieke competitieve angiotensin I convertend enzym inhibitor (ACE-inhibitoren).

Farmacodynamische effecten

De positieve effecten van ACE-inhibitoren blijken hoofdzakelijk het gevolg te zijn van de onderdrukking van het plasmarenine-angiotensine-aldosteronsysteem. Renine is een endogeen enzym dat wordt aangemaakt door de nieren en vrijgesteld in de bloedsomloop waar het angiotensinogeen omzet in angiotensine I, een relatief inactief decapeptide. Angiotensine I wordt dan door het angiotensin convertend enzym, een peptidyl-dipeptidase, omgezet in angiotensine II. Angiotensine II is een krachtige vasoconstrictor die zorgt voor een vasoconstrictie van de arteriën, een stijging van de bloeddruk en een verhoogde afgifte van aldosteron door de bijnieren. Inhibitie van ACE resulteert in een daling van de plasmaspiegels van angiotensine II, waardoor de vasopressieve activiteit en de secretie van aldosteron verminderen. Hoewel de secretie van aldosteron weinig vermindert, kan een lichte stijging van de serumkaliumspiegels optreden samen met verlies van natrium en vocht. De stopzetting van de negatieve feedback van angiotensine II op de reninesecretie resulteert in een stijging van de plasmarenine-activiteit.

Een andere functie van het convertend enzym is de afbraak van het krachtige vasodepressieve kininepeptide bradykinine in inactieve metabolieten. Bijgevolg resulteert de inhibitie van ACE in een grotere activiteit van het circulerende en lokale kallikreïne-kininesysteem, dat bijdraagt tot de perifere **vasodilatatie** door activatie van het prostaglandinesysteem: dit mechanisme zou kunnen bijdragen tot het bloeddrukverlagend effect van ACE-inhibitoren en is verantwoordelijk voor bepaalde bijwerkingen.

De bloeddrukdaling is gewoonlijk maximaal 60 tot 90 minuten na inname per os van een eenmalige dosis captopril. De duur van het effect is dosisgebonden. De daling van de bloeddruk kan progressief zijn; om maximale therapeutische effecten te bekomen, kunnen meerdere weken behandeling nodig zijn. De bloeddrukverlagende effecten van captopril en thiazidediuretica zijn additief.

Bij patiënten met hypertensie verlaagt captopril de bloeddruk in liggende en staande positie, zonder inductie van een compensatoire stijging van de hartfrequentie of water- en natriumretentie. Bij hemodynamische onderzoeken veroorzaakte captopril een duidelijke daling van de perifere vaatweerstand. Over het algemeen waren er geen klinisch relevante wijzigingen van de nierdoorbloeding of de glomerulaire filtratiesnelheid. Bij de meeste patiënten trad het bloeddrukverlagend effect in ongeveer 15 tot 30 minuten na orale inname van captopril; het piekeffect werd na 60 tot 90 minuten bereikt. De maximale daling van de bloeddruk na inname van een welbepaalde dosis captopril was over het algemeen zichtbaar na 3 tot 4 weken.

In de aanbevolen dagdosis houdt het bloeddrukverlagend effect aan, zelfs bij een langetermijnbehandeling. De tijdelijke stopzetting van captopril veroorzaakt geen snelle of overmatige bloeddrukstijging (rebound). De behandeling van hypertensie met captopril vermindert ook de linkerventrikelhypertrofie.

Hemodynamische onderzoeken bij patiënten met hartfalen hebben aangetoond dat captopril de perifere systemische vaatweerstand verminderde en de veneuze capaciteit verhoogde. Dit resulteerde in een daling van de pre-load en de after-load van het hart (daling van de ventriculaire vullingsdruk). Bovendien werd een toename van het hartdebiet, de arbeidsindex en het inspanningsvermogen vastgesteld tijdens een behandeling met captopril.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een grootschalige placebogecontroleerde studie bij patiënten met linkerventrikeldisfunctie (LVEF \leq 40%) na een myocardinfarct verlengde captopril (behandeling ingesteld tussen de 3^{de} en de 16^{de} dag na het infarct) de overleving en verlaagde het de cardiovasculaire mortaliteit. Deze laatste manifesteerde zich als een tragere ontwikkeling van symptomatisch hartfalen en een daling van de behoefte aan hospitalisatie wegens hartfalen in vergelijking met placebo. Men rapporteerde ook een daling van het percentage recidiefinfarcten en cardiale revascularisatieprocedures en/of de behoefte aan bijkomende medicatie met diuretica en/of digitalis of een stijging van de dosis ervan in vergelijking met placebo.

Een retrospectieve analyse toonde aan dat captopril het aantal recidiefinfarcten en cardiale revascularisatieprocedures verminderde (geen van beide waren eindpunten van de studie).

Een andere grootschalige placebogecontroleerde studie uitgevoerd bij patiënten met myocardinfarct toonde aan dat captopril (behandeling ingesteld binnen 24 uur na het accident en gedurende één maand) de totale mortaliteit na 5 weken verlaagde in vergelijking met placebo. Het positief effect van captopril op de totale mortaliteit was nog steeds zichtbaar, ook na één jaar. Er waren geen aanwijzingen van een negatief effect in vergelijking met de vroege mortaliteit op de eerste dag van de behandeling.

De cardioprotectieve effecten van captopril worden vastgesteld ongeacht de leeftijd of het geslacht van de patiënt, de lokalisatie van het infarct en gelijktijdige behandelingen met een bewezen doeltreffendheid tijdens de postinfarctperiode (thrombolytica, bètablokkers en acetylsalicylzuur).

Gecombineerd gebruik van geneesmiddelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem

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.”

Type I diabetische nefropathie

In een placebogecontroleerde, multicentrische, dubbelblinde, klinische studie bij insulinedependente (type I) diabetes met proteïnurie met of zonder hypertensie (gelijktijdig gebruik van andere antihypertensiva was toegelaten om de bloeddruk onder controle te brengen) verlaagde captopril significant (met 51%) de tijd tot verdubbeling van de initiële creatininespiegels in vergelijking met placebo; ook de incidentie van terminale nierinsufficiëntie (dialyse, transplantatie) of overlijden was significant lager onder captopril dan onder placebo (51%). Bij patiënten met diabetes en microalbuminurie verlaagde de behandeling met captopril de excretie van albumine binnen twee jaar. De effecten van een behandeling met captopril op het behoud van de nierfunctie komen bovenop de positieve effecten van de daling van de bloeddruk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Captopril is een geneesmiddel dat actief is per os en geen biotransformatie vereist om zijn activiteit uit te oefenen.

Absorptie

De gemiddelde minimale absorptie bedraagt ongeveer 75%. Pieklasmaspiegels worden binnen 60-90 minuten bereikt. De aanwezigheid van voedsel in het maagdarmkanaal vermindert de absorptie met ongeveer 30-40%. Ongeveer 25-30% van het circulerend geneesmiddel wordt gebonden aan de plasma-eiwitten.

Eliminatie

De schijnbare eliminatiehalfwaardetijd van ongewijzigd captopril in het bloed bedraagt ongeveer 2 uur. Meer dan 95% van de geabsorbeerde dosis wordt binnen 24 uur in de urine uitgescheiden; 40-50% van het geneesmiddel blijft ongewijzigd en het restant zijn inactieve disulfide metabolieten (captopril disulfide en captopril cysteïne disulfide).

Een verminderde nierfunctie kan leiden tot accumulatie van het geneesmiddel. Daarom moet de dosis worden verlaagd en/of het interval tussen de doses worden verlengd bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Dierstudies tonen aan dat captopril de bloed-hersenbarrière niet significant passeert.

Borstvoeding:

In een rapport over 12 vrouwen die oraal captopril 100 mg driemaal daags kregen, bedroeg de gemiddelde piek in de melk 4,7 µg/l en deze deed zich 3,8 uur na de inname voor. Op basis van deze gegevens is de maximale dagelijkse dosering die een zuigeling zou krijgen lager dan 0,002% van de moederlijke dagelijkse dosering.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dierstudies met captopril, uitgevoerd tijdens de organogenese, hebben geen teratogeen effect aangetoond, maar captopril veroorzaakte toxische effecten op de foetus bij verschillende species, waaronder mortaliteit van de foetus op het einde van de dracht, groeiachterstand en postnatale mortaliteit bij ratten.

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Watervrij lactose
Maïszetmeel
Stearinezuur
Natriumzetmeelglycolaat (type A)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking: 3 jaar
HDPE fles: 3 jaar
Polypropyleen tablettencontainer: 2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaring

Blisterverpakking, HDPE-fles en polypropyleen tablettencontainer

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (aluminiumfolie met PVC/PE/PVDC-film), HDPE fles, polypropyleen tablettencontainer.

Verpakkingsgrootten: 20, 28, 30, 45, 50, 56, 60, 84, 90 en 100 tabletten

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

Viatrix GX
Terhulpssteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Captopril Viatrix 25 mg (PP-tablettencontainer):	BE232181
Captopril Viatrix 25 mg (HDPE-fles):	BE232172
Captopril Viatrix 25 mg (blisterverpakking):	BE189673

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/01/1998
Datum van laatste verlenging: 26/09/2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2023

Datum van goedkeuring: 10/2023