

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Capozide forte - Tabletten

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Capozide forte

Jede Tablette enthält 50 mg Captopril und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 70,20 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Tabletten

Capozide forte

Weiß bis gebrochen weiß, ovale, bikonvexe Tablette mit einer Bruchrille auf einer Seite und der Prägung „C H“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Capozide ist zur Behandlung der essentiellen Hypertonie angezeigt.

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

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

##### Dosierung

An Patienten, deren Blutdruck mit Captopril alleine oder mit Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann, kann Capozide als Einzeldosis oder als auf zwei Gaben pro Tag verteilte Dosis unabhängig von der Nahrungsaufnahme verabreicht werden.

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

##### **Erwachsene**

Die Verabreichung der fixen Kombination von Captopril und Hydrochlorothiazid wird üblicherweise im Anschluss an eine stufenweise Dosiseinstellung der Einzelkomponenten empfohlen. Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 50 mg/25 mg einmal täglich morgens. Falls klinisch angezeigt, kann ein direkter Wechsel von Monotherapie zu der fixen Kombination in Erwägung gezogen werden.

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 80 ml/min: die übliche Initialdosis beträgt 25 mg/12,5 mg einmal täglich morgens. Die Kombination von Captopril und Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) kontraindiziert.

##### *Besondere Patientengruppen*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Für Capozide gibt es keine Indikation für die Anwendung bei Kindern.

#### Art der Anwendung

Zur oralen Einnahme.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen anderen ACE-Hemmer oder andere Sulfonamid-Derivate.
- Angioödeme in der Anamnese, assoziiert mit einer früheren ACE-Hemmer-Therapie.
- Vererbte oder idiopathische Angioödeme.
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatininclearance <30 mg/ml).
- Schwere Leberinsuffizienz.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Capozide forte mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Die gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Capozide darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### **Captopril**

##### *Hypotonie*

Hypotonie wurde bei unkomplizierten Hypertonie-Patienten vereinzelt beobachtet. Eine symptomatische Hypotonie kann eher bei hypertensiven Patienten auftreten, bei denen infolge starker Diuretikatherapie, salzarter Ernährung, Diarrhö, Erbrechen oder Hämodialyse ein Flüssigkeits- und/oder Salzverlust vorliegt. Vor Verabreichung eines ACE-Hemmers sollte ein Flüssigkeits- und/oder Salzverlust ausgeglichen und eine niedrigere Anfangsdosis in Erwägung gezogen werden. Wie bei allen anderen Antihypertensiva kann eine zu starke Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer kardiovaskulärer oder cerebrovaskulärer Erkrankung das Risiko eines Myokardinfarkts oder Schlaganfalls erhöhen. Im Falle einer sich entwickelnden Hypotonie sollte der Patient in eine liegende Position gebracht werden. Eine Volumenauffüllung mit intravenös verabreichter physiologischer Kochsalzlösung kann angezeigt sein.

##### *Renovaskuläre Hypertonie*

Bei Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei einer einzigen funktionierenden Niere besteht bei Behandlung mit ACE-Hemmern ein erhöhtes Risiko für Hypotonie und Niereninsuffizienz. Der Verlust der Nierenfunktion kann mit nur mäßigen Veränderungen des Serum-Kreatinins einhergehen. Bei diesen Patienten sollte die Therapie unter sorgfältiger medizinischer Überwachung mit niedrigen Dosen, sorgfältiger stufenweiser Einstellung und Überwachung der Nierenfunktion begonnen werden.

##### *Überempfindlichkeit/Angioödem*

Angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden unter ACE-Hemmern einschließlich Captopril berichtet. Sie können zu jedem Zeitpunkt während der Therapie auftreten. In solchen Fällen ist Capozide sofort abzusetzen. Der Patient ist sorgfältig zu überwachen, um eine vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung aus der Klinik sicherzustellen. In Fällen, in denen die Schwellung auf Gesicht und Lippen

begrenzt war, bildete sich die Symptomatik meist ohne Behandlung wieder zurück. Antihistaminika waren jedoch hilfreich bei der Linderung der Symptome.

Angioneurotische Ödeme mit Beteiligung des Kehlkopfes können letal verlaufen. Sobald Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, so dass eine Atemwegsobstruktion droht, ist unverzüglich eine geeignete Therapie einzuleiten [z.B. subkutane Gabe von 0,3 ml-0,5 ml Adrenalin (1:1.000 verdünnt)] und/oder es sind Maßnahmen zur Sicherung der Durchgängigkeit der Atemwege zu treffen.

Im Vergleich mit Patienten nicht-schwarzer Hautfarbe wurde bei Patienten schwarzer Hautfarbe eine höhere Inzidenz von Angioödemem unter ACE-Hemmern berichtet.

Patienten mit anamnestisch bekanntem, nicht durch einen ACE-Hemmer ausgelöstem Angioödem können besonders gefährdet sein, ein Angioödem zu entwickeln, wenn sie einen ACE-Hemmer erhalten (siehe auch Abschnitt 4.3).

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

Selten wurden bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten intestinale Angioödemem beobachtet. Diese Patienten zeigten Bauchbeschwerden (mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen); in einigen Fällen wurde kein vorhergehendes Angioödem im Gesicht beobachtet und die C-1 Esterase-Spiegel waren normal. Das Angioödem wurde durch verschiedene Methoden einschließlich CT, Ultraschall oder Operation des Bauchraumes diagnostiziert. Die Symptome sind nach Absetzen des ACE-Hemmers abgeklungen. Daher sollte auch an ein intestinales Angioödemem gedacht werden, wenn Patienten mit Bauchbeschwerden vorsprechen (siehe Abschnitt 4.8).

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

#### *Husten*

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

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

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

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht.

Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

#### *Hyperkaliämie*

Einige Patienten, die mit ACE-Inhibitoren, darunter Captopril, behandelt wurden, wiesen erhöhte Kaliumwerte im Plasma auf. ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Patienten, bei denen ein Risiko für die Entwicklung einer Hyperkaliämie besteht, sind z.B. Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, mit Diabetes mellitus, Hypaldosteronismus und/oder Patienten, die gleichzeitig kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ersatzpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe einnehmen, oder solche Patienten, die andere Wirkstoffe einnehmen, die zu Serum-Kalium-Erhöhungen führen können (z.B. Heparin, Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol) und Patienten, die insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen. Falls eine gleichzeitige Anwendung der oben genannten Substanzen für nötig gehalten wird, ist eine regelmäßige Überwachung des Serum-Kaliums und der Nierenfunktion zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Aorten- und Mitralklappenstenose/obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie/Kardiogener Schock*

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

#### *Neutropenie/Agranulozytose*

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

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

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

#### *Proteinurie*

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

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

Bei Patienten mit bestehender Nierenerkrankung sollte vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen eine Bestimmung des Proteingehalts im Urin durchgeführt werden (Teststreifen im ersten Morgenurin).

#### *Anaphylaktoide Reaktionen während Desensibilisierung*

Während der Behandlung mit einem anderen ACE-Hemmer wurde selten über anhaltende lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen bei Patienten während einer Desensibilisierungstherapie mit Hymenopterengift berichtet. Bei den gleichen Patienten wurden diese Reaktionen vermieden, wenn der ACE-Hemmer vorübergehend abgesetzt wurde, traten aber bei unbeabsichtigter nochmaliger

Exposition wieder auf. Daher ist bei Patienten, die solche Desensibilisierungstherapien erhalten und mit ACE-Hemmern behandelt werden, Vorsicht geboten.

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

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

#### *Operationen/Anästhesie*

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

#### *Diabetiker*

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

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

#### ***Hydrochlorothiazid***

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

##### *Metabolische und endokrine Effekte*

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

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

##### *Störungen im Elektrolythaushalt*

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

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

bei Patienten ohne ausreichende orale Elektrolytaufnahme und bei Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit Corticosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5).

Dilutions-Hyponatriämie kann bei ödematösen Patienten bei heißem Wetter auftreten. Ein Chloridmangel ist im Allgemeinen mild und nicht behandlungsbedürftig.

Thiazide können die Kalziumausscheidung im Urin verringern und eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serumkalziums ohne bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels verursachen. Eine deutliche Hyperkalzämie kann ein Anzeichen für einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor einer Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion abgesetzt werden.

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

#### *Doping-Test*

Das in diesem Arzneimittel enthaltene Hydrochlorothiazid könnte ein positives Analysenergebnis in einem Doping-Test hervorrufen.

#### *Sonstige*

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

#### *Akute Myopie und sekundäres akutes Winkelblockglaukom*

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu transienter Myopie und zu einem akuten Winkelblockglaukom führen kann. Für das Sulfonamid Hydrochlorothiazid wurden bisher nur vereinzelt Fälle ohne gesicherten Kausalzusammenhang von akutem Winkelblockglaukom berichtet. Symptome beinhalten eine akut einsetzende Verringerung der Sehschärfe oder Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Therapiebeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Winkelblockglaukom kann zu permanentem Sehverlust führen. Als Erstmaßnahme ist die Arzneimittelleinnahme so schnell als möglich zu beenden. Sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Eine Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Penicillin zählt zu den Risikofaktoren, ein akutes Winkelblockglaukom zu entwickeln.

#### *Nicht-melanozytärer Hautkrebs*

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid beobachtet. Die photosensibilisierenden Eigenschaften von Hydrochlorothiazid stellen möglicherweise einen Mechanismus für die Entstehung von NMSC dar.

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

#### ***Captopril/Hydrochlorothiazid-Kombination***

##### *Schwangerschaft*

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern ist zwingend erforderlich. Wird eine

Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

#### *Risiko einer Hypokaliämie*

Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiazid-Diuretikum schließt das Auftreten einer Hypokaliämie nicht aus. Die Kaliumspiegel sollten regelmäßig überwacht werden.

#### *Kombination mit Lithium*

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

#### *Lactose*

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### ***Captopril***

#### *Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel*

ACE-Hemmer vermindern den durch Diuretika induzierten Kaliumverlust. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kaliumsubstitutionspräparate oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe können zu signifikanten Erhöhungen des Serum-Kaliumspiegels führen. Wenn die gleichzeitige Anwendung aufgrund einer nachgewiesenen Hypokaliämie angezeigt ist, sollten sie mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle des Serum-Kaliumspiegels angewendet werden. Vorsicht ist auch geboten, wenn Capozide zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim, Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Capozide mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muß sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Diuretika (Thiazid- oder Schleifendiuretika)*

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

#### *Andere Antihypertensiva*

Die Sicherheit von Captopril bei der Verabreichung zusammen mit anderen häufig verwendeten Antihypertensiva (z.B. Betablocker und Calciumkanalblocker mit Langzeitwirkung) wurde gezeigt. Die gleichzeitige Anwendung dieser Substanzen kann die blutdrucksenkende Wirkung von Captopril verstärken.

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

#### *Alpha-Blocker*

Die gleichzeitige Anwendung von Alpha-Blockern kann die blutdrucksenkende Wirkung von Captopril verstärken und das Risiko einer orthostatischen Hypotonie erhöhen.

#### *Behandlung des akuten Myokardinfarkts*

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

#### *Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika*

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

#### *Allopurinol, Procainamid, Zytostatika oder Immunsuppressiva*

Die gleichzeitige Verabreichung mit ACE-Hemmern kann das Risiko einer Leukopenie erhöhen, vor allem falls die zuletzt Genannten in höheren Dosierungen angewendet werden, als zurzeit empfohlen.

#### *Sympathomimetika*

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

#### *Antidiabetika*

Pharmakologische Studien haben gezeigt, dass ACE-Hemmer, einschließlich Captopril, bei Diabetikern die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin und oralen Antidiabetika, wie z.B. Sulfonylharnstoff, verstärken können. Sollte diese sehr seltene Wechselwirkung auftreten, kann es erforderlich sein, die Antidiabetika-Dosis während einer gleichzeitigen Behandlung mit ACE-Hemmern zu reduzieren.

#### *Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren*

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

#### *Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen*

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

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Ciclosporin*

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

#### *Heparin*

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

#### **Hydrochlorothiazid**

#### *Amphotericin B (parenteral), Carbenoxolon, Corticosteroide, Corticotropin (ACTH) oder stimulierende Laxanzien*

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

#### *Kalziumsalze*

Erhöhte Kalziumspiegel im Serum infolge einer verringerten Ausscheidung können bei gleichzeitiger Gabe von Thiaziddiuretika auftreten.



### *Herzglykoside*

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

### *Colestyraminharz und Colestipol*

Diese können die Resorption von Hydrochlorothiazid verzögern oder verringern. Sulfonamid-Diuretika sollten mindestens eine Stunde vor oder vier bis sechs Stunden nach diesen Arzneimitteln eingenommen werden.

### *Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien (z.B. Tubocurarinchlorid)*

Die Wirkung dieser Substanzen kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.

### *Substanzen, die mit "Torsades de Pointes" in Verbindung gebracht werden*

Wegen des Risikos einer Hypokaliämie ist Vorsicht geboten, wenn Captopril/Hydrochlorothiazid zusammen mit Substanzen angewendet wird, die mit "Torsades de Pointes" in Verbindung gebracht werden, wie z.B. einige Antiarrhythmika, einige Antipsychotika und andere Substanzen, von denen bekannt ist, dass sie "Torsades de Pointes" auslösen.

### *Carbamazepin*

Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin und Hydrochlorothiazid wurde mit dem Risiko einer symptomatischen Hyponatriämie in Zusammenhang gebracht. Die Elektrolyte sollten daher bei gleichzeitiger Anwendung überwacht werden. Wenn möglich, sollte ein Diuretikum aus einer anderen Klasse benutzt werden.

## **Captopril/Hydrochlorothiazid Kombination**

### *Lithium*

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

### *Nicht-steroidale antiinflammatorisch wirksame Arzneimittel*

Es wurde beschrieben, dass nicht-steroidale antiinflammatorisch wirksame Arzneimittel (NSAIDs) und ACE-Hemmer einen additiven Effekt auf die Erhöhung der Serum-Kalium-Spiegel haben können, während die Nierenfunktion vermindert werden kann. Prinzipiell sind diese Wirkungen reversibel. Vereinzelt kann ein akutes Nierenversagen auftreten, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wie z.B. ältere oder dehydrierte Patienten. Lang andauernde Verabreichung von NSAIDs kann die blutdrucksenkende Wirkung eines ACE-Hemmers reduzieren. Die Verabreichung von NSAIDs kann die diuretische, natriuretische und blutdrucksenkende Wirkung von Thiazid-Diuretika reduzieren.

### *Klinische Chemie*

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

## **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft:

#### ACE-Hemmer:

Die Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Trimesters wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern ist kontraindiziert während des zweiten und dritten Trimesters einer Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

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

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

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

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

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

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

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

#### Stillzeit

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

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

Hydrochlorothiazid: Beim Menschen geht Hydrochlorothiazid in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von Capozide während des Stillens wird nicht empfohlen. Falls Capozide während der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich gehalten werden.

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), Sehr selten ( $< 1/10.000$ ), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

### **Captopril**

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

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

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

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Gelegentlich: Anorexie.

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

#### *Psychiatrische Erkrankungen*

Häufig: Schlafstörungen.

Sehr selten: Verwirrung, Depression.

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Häufig: Geschmacksstörung, Schwindel.

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Parästhesie.

Selten: Benommenheit.

Sehr selten: Cerebrovaskuläre Ereignisse, einschließlich Schlaganfall, cerebrovaskuläre Insuffizienz und Synkope.

#### *Augenerkrankungen*

Sehr selten: Verschwommenes Sehen.

#### *Herzerkrankungen*

Gelegentlich: Tachykardie oder Tachyarrhythmie, Angina pectoris, Palpitationen.

Sehr selten: Herzstillstand, kardiogener Schock.

#### *Gefäßerkrankungen*

Gelegentlich: Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4), Raynaud Syndrom, Gesichtsrötung, Blässe.

#### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Häufig: Trockener, irritierender (nicht produktiver) Husten (siehe Abschnitt 4.4) und Dyspnoe.

Sehr selten: Bronchospasmus, Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie.

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Magenverstimmung, Bauchschmerzen, Diarrhöe, Verstopfung, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus.

Selten: Stomatitis/Ulzerationen mit Aphthen, intestinale Angioödeme (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten: Glossitis, Pankreatitis.

#### *Leber- und Gallenerkrankungen*

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

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Häufig: Pruritus, Ausschlag, Alopezie.

Gelegentlich: Angioödeme (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten: Urtikaria, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Photosensibilität, pemphigoide Reaktionen, Erythrodermie und exfoliative Dermatitis.

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

Sehr selten: Myalgie, Arthralgie.

#### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Selten: Nierenfunktionsstörungen einschließlich Nierenversagen, Polyurie, Oligurie, erhöhte Häufigkeit des Wasserlassens.

Sehr selten: Nephrotisches Syndrom.

#### *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

Sehr selten: Impotenz, Gynäkomastie.

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Gelegentlich: Brustschmerzen, Erschöpfung, Unwohlsein.

Sehr selten: Fieber.

#### *Untersuchungen*

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

### ***Hydrochlorothiazid***

#### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

Speicheldrüsenentzündung

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

Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom), Häufigkeit nicht bekannt. Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:*

Leukopenie, Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Knochenmarksdepression.

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

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

#### *Psychiatrische Erkrankungen*

Unruhe, Depression, Schlafstörungen.

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Appetitlosigkeit, Parästhesie, Benommenheit

#### *Augenerkrankungen*

Xanthopsie, vorübergehendes verschwommenes Sehen, akute Myopie und sekundäres akutes Winkelblockglaukom.

*Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*  
Schwindel.

*Herzerkrankungen*  
Orthostatische Hypotonie, Herzrhythmusstörungen.

*Gefässerkrankungen*  
Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis).

*Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*  
Dyspnoe (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem).

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*  
Magenverstimmung, Diarrhöe, Verstopfung, Pankreatitis.  
*Leber- und Gallenerkrankungen*  
Gelbsucht (intrahepatischer cholestatischer Ikterus).

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*  
Photosensitivitätsreaktionen, Hautausschlag, kutane Lupus erythematoses-artige Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematoses, Urtikaria, anaphylaktische Reaktionen, toxische epidermale Nekrolyse.

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*  
Muskelkrämpfe.

*Erkrankungen der Nieren und Harnwege*  
Nierenfunktionsstörungen, interstitielle Nephritis.

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*  
Fieber, Schwäche.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

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

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

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

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Captopril und Diuretika

ATC-Code: C09BA01

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

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

Diese Hemmung führt zu:

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

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

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

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

Bei Absetzen der Behandlung tritt kein Rebound-Bluthochdruck auf.

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

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

Die diuretische Wirkung setzt nach ca. 2 Stunden ein, sie erreicht nach 4 Stunden ihr Maximum und hält über 6 bis 12 Stunden an. Oberhalb einer bestimmten Dosis bleibt die therapeutische Wirkung gleich, während die Nebenwirkungen weiterhin zunehmen. Wenn die Behandlung keine Wirkung zeigt, ist es nicht sinnvoll, die Dosis über die empfohlene Dosis hinaus anzuheben; oft führt dies zu einer Zunahme der Nebenwirkungen.

Die gleichzeitige Anwendung von Captopril und Hydrochlorothiazid in klinischen Studien führte zu einer stärkeren Blutdrucksenkung als die Verabreichung einer der beiden Substanzen allein.

Die Verabreichung von Captopril hemmt das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und tendiert dazu, den Hydrochlorothiazid-induzierten Kaliumverlust zu verringern.

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

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

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

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

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

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

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

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Basis verfügbarer epidemiologischer Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC festgestellt. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 und 172.462 Personen. Eine hohe Hydrochlorothiazid-Dosierung  $\geq 50.000$  mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23 - 1,25) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68 - 4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber Hydrochlorothiazid: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7 - 2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition ( $\sim 25.000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0 – 4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ( $\sim 100.000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7 – 10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

Die durchschnittliche minimale Resorption beträgt ca. 75%. Die höchsten Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 60-90 Minuten erreicht. Nahrung im Gastrointestinal-Trakt reduziert die

Resorption um ca. 30-40%. Ca. 25-30% der im Blutkreislauf vorhandenen Substanz sind an Plasmaproteine gebunden.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit des unveränderten Captopril im Blut beträgt ca. 2 Stunden. Mehr als 95% der resorbierten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden; 40-50% als unveränderte Substanz, der Rest als inaktive Disulfid-Metabolite (Captoprildisulfid und Captoprilcysteindisulfid). Eine eingeschränkte Nierenfunktion könnte zu einer Akkumulation der Substanz führen.

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

Hydrochlorothiazid wird bei oraler Verabreichung relativ schnell resorbiert. Die mittlere Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 5 bis 15 Stunden. Hydrochlorothiazid wird schnell und nahezu quantitativ (>95%) über die Nieren eliminiert.

#### Stillzeit:

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Tierstudien, die mit Captopril und/oder Hydrochlorothiazid während der Organogenese durchgeführt wurden, haben keine teratogene Wirkung gezeigt. In der Spätphase der Trächtigkeit führte Captopril bei mehreren Spezies zu einer fetalen Toxizität einschließlich fetaler Mortalität. Wachstumsverzögerungen und ein Anstieg der postnatalen Mortalität wurden bei Ratten beobachtet. Präklinische Daten auf der Basis konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität zeigen keine weiteren Risiken für den Menschen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Maisquellstärke, Stearinsäure, Magnesiumstearat.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC/Aluminium-Blister.

Capozide ist in Packungen zu 10, 12, 20, 28, 30, 42, 60, 84, 98 und 100 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.



## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Bristol-Myers Squibb GesmbH, 1200 Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-18153

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung 25. September 1986

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 8. Januar 2007

## **10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2019

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig