



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

CaptoHEXAL® comp 25 mg/12,5 mg, Tabletten
 CaptoHEXAL® comp 25 mg/25 mg, Tabletten
 CaptoHEXAL® comp 50 mg/25 mg, Tabletten

Captopril/Hydrochlorothiazid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

CaptoHEXAL comp 25 mg/12,5 mg
 1 Tablette enthält 25 mg Captopril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 34,35 mg Lactose-Monohydrat

CaptoHEXAL comp 25 mg/25 mg
 1 Tablette enthält 25 mg Captopril und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 45,8 mg Lactose-Monohydrat

CaptoHEXAL comp 50 mg/25 mg
 1 Tablette enthält 50 mg Captopril und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 68,7 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

CaptoHEXAL comp 25 mg/12,5 mg
 Weiße, runde Tablette, mit einer snap-tab-Bruchkerbe auf der einen Seite und einer „Cc“ Prägung auf der konvexen Unterseite. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

CaptoHEXAL comp 25 mg/25 mg
 Weiße, runde Tablette, mit einer snap-tab-Bruchkerbe auf der einen Seite und einer „Cc“ Prägung auf der konvexen Unterseite. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

CaptoHEXAL comp 50 mg/25 mg
 Weiße, achteckige Tablette, mit einer snap-tab-Bruchkerbe auf der oberen Seite und einer „Cc“ Prägung auf der konvexen Unterseite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CaptoHEXAL comp 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 CaptoHEXAL comp als Einzeldosis oder als auf 2 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 1-mal täglich morgens. Falls klinisch angezeigt, kann ein direkter Wechsel von der Monotherapie zu der fixen Kombination in Erwägung gezogen werden.

Die 25 mg/25 mg-Dosierung kann 1-mal täglich bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck unter einer Monotherapie mit 25 mg Hydrochlorothiazid nicht ausreichend kontrolliert werden kann und bevor die Captopril-Komponente stufenweise eingestellt wird. Die 50 mg/25 mg- und 25 mg/25 mg-Dosierungen sind zur 1-mal täglichen Anwendung gedacht, da 2 Tabletten zu einer unverhältnismäßig hohen Hydrochlorothiazid-Dosis (50 mg pro Tag) führen würden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 80 ml/min: Die übliche Initialdosis beträgt 25 mg/12,5 mg 1-mal täglich morgens. Die Kombination von Captopril und Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert.

Besondere Patientengruppen

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

Kinder und Jugendliche

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen einen anderen ACE-Hemmer oder andere Sulfonamid-Derivate
- Angioödem in der Anamnese, assoziiert mit einer früheren ACE-Hemmer-Therapie
- vererbte oder idiopathische Angioödeme
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- schwere Leberinsuffizienz
- Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von CaptoHEXAL comp mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Captopril 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 Diuretika-Therapie, 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 zerebrovaskulärer Erkrankung das Risiko eines Myokardinfarkts oder Schlaganfalls erhöhen. Im Falle einer sich entwickelnden Hypotonie sollte der Patient in eine liegende Position gebracht werden. Eine 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 Ver-



änderungen des Serumkreatinins einhergehen. Bei diesen Patienten sollte die Therapie unter sorgfältiger medizinischer Überwachung mit niedrigen Dosen, sorgfältiger stufenweiser Einstellung und Überwachung der Nierenfunktion begonnen werden.

Angioödeme

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 CaptoHEXAL comp 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 der Zunge, der Glottis oder des Kehlkopfes können letal verlaufen. Sobald Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sodass eine Atemwegsobstruktion droht, ist unverzüglich eine geeignete Therapie einzuleiten [z. B. subkutane Gabe von 0,3-0,5 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 ausgelöstes Angioödem können besonders gefährdet sein, ein Angioödem zu entwickeln, wenn sie einen ACE-Hemmer erhalten (siehe auch Abschnitt 4.3).

Selten wurden bei mit ACE-Inhibitoren behandelten Patienten intestinale Angioödem beobachtet. Diese Patienten sprachen mit Bauchbeschwerden (mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen) vor; in einigen Fällen wurde kein Angioödem im Gesicht beobachtet und die C1-Esterase-Spiegel waren normal. Das Angioödem wurde durch verschiedene Methoden einschließlich CT, Ultraschall oder Operationen des Bauchraumes diagnostiziert. Die Symptome sind nach Absetzen des ACE-Hemmers abgeklungen. Daher sollte auch an ein intestinales Angioödem 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 Captopril begonnen werden. Eine Behandlung mit Captopril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

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

Husten

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

Leberversagen

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.

Hyperkaliämie

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Zu den Patienten, für die das Risiko einer Hyperkaliämie besteht, gehören jene mit Diabetes mellitus, Hypoaldosteronismus oder Patienten, die andere Wirkstoffe anwenden, die mit einem erhöhten Serumkalium-Spiegel zu-

sammenhängen (z. B. Heparin, Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Sollte die gleichzeitige Anwendung der oben genannten Wirkstoffe als angemessen erachtet werden, ist eine regelmäßige Überwachung des Serumkalium-Spiegels empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Aorten- und Mitralklappenstenose/obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie/kardiogener Schock

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

Neutropenie/Agranulozytose

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

Bei Anwendung von Captopril bei diesen Patienten ist es ratsam, das weiße Blutbild und das 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 1.000/mm³ Neutrophile) entdeckt wird oder der Verdacht darauf besteht, sollten Captopril und andere gleichzeitig eingenommene Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) abgesetzt werden.

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

Proteinurie

Proteinurie kann insbesondere bei Patien-



ten 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).

Überempfindlichkeit/Angioödem

Gleichzeitige Anwendung von mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus)

Bei Patienten, die eine gleichzeitige Therapie mit mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) erhalten, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko eines Angioödems (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge, mit oder ohne Beeinträchtigung der Atemwege) (siehe Abschnitt 4.5).

Anaphylaktoide Reaktionen während Desensibilisierung

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

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

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

ran 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.

Ethnische Unterschiede

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

Schwangerschaft

Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit CaptoHEXAL comp unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

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.

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

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

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

Störungen im Elektrolythaushalt

Wie bei jedem Patienten unter Diuretika-Therapie 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 Thiazid-Diuretika 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.

Akute Kurzsichtigkeit und Engwinkelglaukom

Das Sulfonamid Hydrochlorothiazid kann eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die in akuter transients Kurzsichtigkeit und akutem Engwinkelglaukom resultiert. Symptome wie eine akut einsetzende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen können typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen.

Als Erstmaßnahme sollte Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abgesetzt werden. Umgehende medizinische oder operative Behandlungen müssen bei länger anhaltendem erhöhten Augeninnendruck in Betracht gezogen werden. Risikofaktoren, die die Entstehung eines akuten Engwinkelglaukoms begünstigen könnten, schließen eine Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Penicillin in der Krankengeschichte ein.

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 (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ 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 HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Doping-Test

Die Anwendung von Hydrochlorothiazid kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung des Arzneimittels CaptoHEXAL comp zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Sonstige

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

Captopril/Hydrochlorothiazid-Kombination

Risiko einer Hypokaliämie

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

Kombination mit Lithium

Die Anwendung von CaptoHEXAL comp 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, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten CaptoHEXAL comp nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Captopril

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

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren

Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

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

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

Zu Beginn der Captopril-Therapie kann eine vorübergehende Behandlung mit hochdosierten Diuretika zu einem Volummangel führen und eine Hypotension begünstigen (siehe Abschnitt 4.4). Die hypotensiven Wirkungen können reduziert werden, indem die Diuretika-Behandlung beendet wird, die Volumen- oder Salzzufuhr erhöht 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

Captopril ist sicher zusammen mit anderen häufig verwendeten Antihypertensiva



(z. B. Betablocker und Kalziumkanalblocker mit Langzeitwirkung) verabreicht worden. 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 zur Zeit empfohlen.

Sympathomimetika

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

Antidiabetika

Pharmakologische Studien haben gezeigt, dass ACE-Hemmer, einschließlich Captopril, bei Diabetikern die blutdrucksenkende 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.

Gold

In seltenen Fällen wurden nitroide Reaktionen mit Symptomen wie Gesichtsrötung (Flush), Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und Abfall des Blutdrucks bis hin zum Kreislaufkollaps bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern

und injizierbaren Goldzubereitungen (Natriumaurothiomalat) behandelt wurden.

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

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

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

Hydrochlorothiazid

Amphotericin B (parenteral), Carbenoxolon, Kortikosteroide, 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 Thiazid-Diuretika 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 1 Stunde vor oder 4-6 Stunden nach diesen Arzneimitteln eingenommen werden.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien (z. B. Tubocurarinchlorid)

Die Wirkung dieser Substanzen kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.

Substanzen, die mit „Torsades de pointes“ in Verbindung stehen

Wegen des Risikos einer Hypokaliämie ist Vorsicht geboten, wenn CaptoHEXAL comp zusammen mit Substanzen angewendet wird, die mit „Torsades de pointes“ in Verbindung stehen, 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.

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAR)

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

Klinische Chemie

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

Die Anwendung von ACE-Hemmern und HCTZ in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

ACE-Hemmer

Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern un-



verzüglich 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) haben kann (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nieren 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.

Stillzeit

Captopril

Einige wenige pharmakokinetische Daten zeigen, dass sehr geringe Konzentrationen von CaptoHEXAL comp in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von CaptoHEXAL comp während des Stillens von Frühgeborenen sowie in den ersten Wochen nach der Entbindung nicht empfohlen, da ein mögliches Risiko von kardiovaskulären und renalen Effekten beim Säugling besteht und für eine Anwendung in der Stillzeit keine ausreichende klinische Erfahrung vorliegt. Wenn die Säuglinge älter sind, kann die Anwendung von CaptoHEXAL comp bei stillenden Müttern erwogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter als notwendig erachtet wird und der Säugling sorgfältig überwacht wird.

Hydrochlorothiazid

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
 - Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
 - Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
 - Selten (≥ 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

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

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlafstörungen
Sehr selten: Verwirrung, Depression

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Geschmacksstörung, Schwindel
Selten: Benommenheit, Kopfschmerzen und Parästhesien
Sehr selten: zerebrovaskuläre Ereignisse

einschließlich Schlaganfall 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, Diarrhö, Verstopfung, Mundtrockenheit
Selten: Stomatitis/Ulzerationen mit Aphthen, intestinale Angioödeme (siehe Abschnitt 4.4)
Sehr selten: Glossitis, peptisches Ulkus, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus mit oder ohne Ausschlag, Ausschlag und Alopezie
Gelegentlich: Angioödeme (siehe Abschnitt 4.4)
Sehr selten: Urtikaria, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Photosensibilität, Erythrodermie, pemphigoide Reaktionen 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, Serum-Kreatinin und Serum-Bilirubin, Erniedrigung von Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, positive ANA-Titer, erhöhte Blutkörperchengeschwindigkeit

Hydrochlorothiazid

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Speicheldrüsenentzündung

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Leukopenie, Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Knochenmarkdepression

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 Kurzsichtigkeit, Engwinkelglaukom

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, Diarrhö, Verstopfung, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelbsucht (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Photosensitivitätsreaktionen, Hautausschlag, kutane Lupus erythematodes-artige Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes, Urtikaria, anaphylaktische Reaktionen, toxische epidermale Nekrolyse

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

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

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung sind erhöhte Diurese, Elektrolytstörungen, schwere Hypotonie, Bewusstseinsverminderung (einschließlich Koma), Konvulsionen, Parrese, 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: ACE-Hemmer und Diuretika
ATC-Code: C09BA01

CaptoHEXAL comp 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.

Wirkmechanismus

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 Reflertachykardie bei lang andauernder Behandlung. Captopril wirkt auch antihypertensiv bei Personen mit niedriger und normaler Renin-Konzentration.



Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

Der Blutdruck normalisiert sich (diastolischer Blutdruck im Sitzen < 90 mmHg) innerhalb von 2 Wochen bis 1 Monat nach Beginn der Behandlung und die Wirkung des Arzneimittels hält über die Dauer der Behandlung an. Als 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 Thiazid-Diuretikum, dessen Wirkung auf der Hemmung der Reabsorption von Natrium im frühdistalen Nierentubulus beruht. Es erhöht die Ausscheidung von Natrium und Chlorid im Urin und, in geringerem Maße, die Ausscheidung von Kalium und Magnesium. Dadurch wird das Harnvolumen erhöht und eine antihypertensive Wirkung erzielt.

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

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Per-

sonen. Eine hohe HCTZ-Dosierung ≥ 50 000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4;31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63 067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25 000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100,000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 Thiazid-Diuretikum erzeugt einen synergistischen Effekt und verringert das Risiko einer Hypokaliämie, die durch das Diuretikum allein hervorgerufen werden kann.

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 Monother-

rapie 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 besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Captopril

Resorption

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 Gastrointestinaltrakt reduziert die Resorption um ca. 30-40 %.

Verteilung

Ca. 25-30 % der im Blutkreislauf vorhandenen Substanz sind an Plasmaproteine gebunden.

Elimination

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit des unveränderten Captoprils im Blut beträgt ca. 2 Stunden. Mehr als 95 % der resorbierten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden; 40-50 % als unveränderte Substanz, der Rest als inaktive Disulfid-Metaboliten (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.



Stillzeit

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

Hydrochlorothiazid

Resorption

Hydrochlorothiazid wird bei oraler Verabreichung relativ rasch zu etwa 80 % resorbiert. Nahrung beeinflusst die Resorption nur geringfügig. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 2-5 Stunden erreicht.

Verteilung

Hydrochlorothiazid wird zu 50-60 % an Albumin gebunden, reichert sich aber insbesondere in den Erythrozyten an.

Elimination

Die mittlere Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 5-15 Stunden.

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

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
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- vorverkleisterte Stärke (Mais)
- Stearinsäure (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in PP/Aluminium-Blisterpackungen verpackt und in einen Umkarton eingeschoben.

Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
 Industriestraße 25
 83607 Holzkirchen
 Telefon: (08024) 908-0
 Telefax: (08024) 908-1290
 E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

CaptoHEXAL comp 25 mg/12,5 mg
 31471.00.00

CaptoHEXAL comp 25 mg/25 mg
 25056.00.00

CaptoHEXAL comp 50 mg/25 mg
 25056.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

CaptoHEXAL comp 25 mg/12,5 mg
 Datum der Erteilung der Zulassung:
 02. Mai 1996
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. April 2004

CaptoHEXAL comp 25 mg/25 mg
 Datum der Erteilung der Zulassungen:
 29. Januar 1996
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 15. April 2004

CaptoHEXAL comp 50 mg/25 mg
 Datum der Erteilung der Zulassungen:
 29. Januar 1996
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 15. April 2004

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig