

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**ACE-Hemmer-ratiopharm® 12,5 mg
Tabletten**

Wirkstoff: Captopril

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 12,5 mg Captopril.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde, beidseits gewölbte Tablette mit einer Bruchkerbe auf einer Seite. Die Tabletten können geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete****Hypertonie**

ACE-Hemmer-ratiopharm® 12,5 mg Tabletten ist zur Behandlung der Hypertonie angezeigt.

Herzinsuffizienz

ACE-Hemmer-ratiopharm® 12,5 mg Tabletten ist indiziert zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit Reduktion der systolischen ventrikulären Funktion, in Kombination mit Diuretika und, wenn erforderlich, mit Digitalis und Betablockern.

Myokardinfarkt**– Kurzzeitbehandlung (4 Wochen):**

ACE-Hemmer-ratiopharm® 12,5 mg Tabletten ist innerhalb der ersten 24 Stunden nach einem Infarkt bei jedem klinisch stabilen Patienten indiziert.

– **Langzeitprävention einer symptomatischen Herzinsuffizienz:** ACE-Hemmer-ratiopharm® 12,5 mg Tabletten ist indiziert bei klinisch stabilen Patienten mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (Ejektionsfraktion $\leq 40\%$)

Diabetische Nephropathie bei Typ-I-Diabetikern

– ACE-Hemmer-ratiopharm® 12,5 mg Tabletten ist indiziert zur Behandlung einer diabetischen Nephropathie mit Makroproteinurie bei Typ-I-Diabetikern.

(Siehe Abschnitt 5.1)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung sollte individuell an das Patientenprofil (siehe Abschnitt 4.4) und das Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden. Die empfohlene maximale Tagesdosis beträgt 150 mg.

ACE-Hemmer-ratiopharm® 12,5 mg Tabletten kann vor, während und nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Hypertonie

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 25–50 mg täglich, auf 2 Gaben verteilt. Um den angestrebten Blutdruck zu erreichen, kann die Dosis unter Einhaltung eines Intervalls von mindestens 2 Wochen je nach Notwendigkeit schrittweise auf 100–150 mg/Tag, auf 2 Gaben verteilt, an-

gehoben werden. Captopril kann alleine oder in Kombination mit anderen antihypertensiven Medikamenten, insbesondere mit Thiazid-Diuretika, angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). Im Falle einer antihypertensiven Begleitmedikation, wie z.B. Thiazid-Diuretika, könnte ein 1-mal tägliches Dosierungsschema angezeigt sein. Bei Patienten mit sehr aktivem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (Hypovolämie, renovaskuläre Hypertonie, kardiale Dekompensation) ist eine Einzeldosis von 6,25 mg oder 12,5 mg als Anfangsdosis vorzuziehen. Der Beginn dieser Behandlung sollte vorzugsweise unter sorgfältiger medizinischer Überwachung erfolgen, wobei diese Dosen dann 2-mal am Tag gegeben werden. Die Dosierung kann allmählich auf 50 mg/Tag erhöht werden und, falls nötig, auf 100 mg/Tag in 1 oder 2 Dosen.

Herzinsuffizienz

Die Behandlung der Herzinsuffizienz mit Captopril sollte unter sorgfältiger medizinischer Überwachung begonnen werden. Die Anfangsdosis beträgt normalerweise 6,25–12,5 mg 2-mal oder 3-mal täglich. Titration auf die Erhaltungsdosis (75–150 mg/Tag) sollte basierend auf dem Ansprechen des Patienten, dem klinischen Status und der Verträglichkeit erfolgen, bis zu einem Maximum von 150 mg/Tag aufgeteilt auf mehrere Gaben. Die Dosis sollte schrittweise angehoben werden wobei ein Intervall von mindestens 2 Wochen gewählt werden sollte, um das Ansprechen der Patienten zu evaluieren.

Myokardinfarkt

Kurzzeitbehandlung: Bei Patienten mit stabiler Hämodynamik sollte die Behandlung mit Captopril stationär so schnell wie möglich beim Auftreten der ersten Anzeichen und/oder Symptome begonnen werden. Es sollte eine Testdosis von 6,25 mg gegeben werden, 2 Stunden später eine Dosis von 12,5 mg und 12 Stunden später eine Dosis von 25 mg. Ab dem nächsten Tag sollte Captopril in einer Dosis von 100 mg/Tag, aufgeteilt auf 2 Einnahmen, gegeben werden. Diese Dosis sollte die nächsten 4 Wochen beibehalten werden, sofern keine unerwünschten hämodynamischen Reaktionen auftreten. Nach Ende der 4-wöchigen Behandlung sollte der Zustand des Patienten noch einmal beurteilt werden, bevor eine Entscheidung bezüglich der Behandlung für die Zeit nach dem Herzinfarkt getroffen wird.

Langzeitbehandlung: Wenn innerhalb der ersten 24 Stunden nach einem akuten Herzinfarkt keine Behandlung mit Captopril erfolgt ist, wird empfohlen, die Behandlung zwischen dem 3. und 16. Tag nach dem Infarkt zu beginnen, sobald die erforderlichen Behandlungsbedingungen vorliegen (stabile Hämodynamik, verbleibende Ischämie unter Kontrolle). Die Behandlung sollte stationär unter strenger Überwachung (besonders des Blutdrucks) begonnen werden, bis die 75-mg-Dosis erreicht ist. Die Anfangsdosis muss niedrig sein (siehe Abschnitt 4.4), insbesondere wenn der Patient zu Beginn der Therapie einen normalen oder niedrigen Blutdruck aufweist. Die Behandlung sollte mit einer Dosis von 6,25 mg begonnen werden, gefolgt von 12,5 mg 3-mal täglich über 2 Tage, und danach

25 mg 3-mal täglich, sofern keine unerwünschten hämodynamischen Reaktionen auftreten. Für eine effektive Kardioprotektion während der Langzeitbehandlung wird eine Dosierung von 75–150 mg täglich in 2 oder 3 Dosen empfohlen. Bei symptomatischer Hypotonie, wie z.B. bei Herzinsuffizienz, kann die Dosis der Diuretika und/oder anderer Vasodilatoren reduziert werden, um die Steady-state-Dosis von Captopril zu erreichen. Wenn erforderlich, sollte die Captopril-Dosis an die klinische Reaktion des Patienten angepasst werden. Captopril kann zusammen mit anderen Therapien bei Herzinfarkt angewendet werden, wie z.B. thrombolytischen Substanzen, Betablockern und Acetylsalicylsäure.

Diabetische Nephropathie bei Typ-I-Diabetikern

Bei Patienten mit Nephropathie aufgrund von Typ-I-Diabetes beträgt die empfohlene tägliche Dosierung von Captopril 75–100 mg aufgeteilt auf mehrere Gaben. Falls eine zusätzliche Blutdrucksenkung gewünscht ist, können weitere blutdrucksenkende Arzneimittel zusätzlich gegeben werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Da Captopril primär über die Nieren ausgeschieden wird, sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Dosis reduziert oder das Dosierungsintervall verlängert werden. Bei gleichzeitig erforderlicher Diuretika-Therapie ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ein Schleifendiuretikum (z.B. Furosemid) einem Thiazid-Diuretikum vorzuziehen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion werden, um eine Akkumulation von Captopril zu vermeiden, die folgenden Tagesdosen empfohlen:

Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m ²)	Tägliche Anfangsdosis (mg)	Tägliche Höchstdosis (mg)
> 40	25–50	150
21–40	25	100
10–20	12,5	75
< 10	6,25	37,5

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten, deren Nierenfunktion verringert und bei denen andere Organfunktionen beeinträchtigt sein können, sollte wie bei anderen Antihypertensiva in Erwägung gezogen werden, die Therapie mit einer niedrigeren Anfangsdosis (6,25 mg 2-mal täglich) zu beginnen (siehe oben und Abschnitt 4.4).

Die Dosierung sollte allmählich und abhängig vom Ansprechen des Blutdrucks erhöht werden und so niedrig wie möglich gehalten werden, um eine adäquate Kontrolle zu gewährleisten.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Captopril sind nicht vollständig ermittelt. Die Anwendung von Captopril bei Kindern und Jugendlichen sollte unter sorgfältiger medizinischer Überwachung begonnen werden. Die Anfangsdosis von Captopril beträgt ca. 0,3 mg/kg Körpergewicht. Bei Patienten, bei

denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind (Kinder mit Niereninsuffizienz, Frühgeborene, Neugeborene und Säuglinge, weil ihre Nierenfunktion nicht der älterer Kinder und Erwachsener entspricht), sollte die Anfangsdosis nur 0,15 mg Captopril/kg Körpergewicht betragen. Im Allgemeinen wird Captopril Kindern 3-mal täglich verabreicht, Dosis und Dosierungsintervall sollten jedoch individuell an das Ansprechen des Patienten angepasst werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Captopril, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen anderen ACE-Hemmer
- Angioödem in der Anamnese, assoziiert mit einer früheren ACE-Hemmer-Therapie
- Vererbte oder idiopathische Angioödem
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Captopril 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).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

Hypotonie

Selten wird bei unkomplizierten Hypertoniepatienten eine Hypotonie beobachtet. Eine symptomatische Hypotonie tritt eher bei Patienten auf, bei denen infolge starker Diuretika-Therapie, salzarter Ernährung, Diarrhoe, 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.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz besteht ein erhöhtes Risiko einer Hypotonie, und für den Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer wird eine niedrigere Anfangsdosis empfohlen. Immer wenn die Captopril-Dosis oder die des Diuretikums erhöht wird, ist

bei Patienten mit Herzinsuffizienz Vorsicht geboten.

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 Rückenlage gebracht werden. Eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr mit physiologischer Kochsalzlösung könnte 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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 40 ml/min), muss die Anfangsdosis von Captopril an die Kreatinin-Clearance des Patienten angepasst (siehe Abschnitt 4.2) und dann gemäß dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung berechnet werden. Bei diesen Patienten gehören Routine-Untersuchungen von Kalium und Kreatinin zur normalen medizinischen Praxis.

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 Captopril 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 Angioödem 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 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 C-1 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).

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

Serum-Kalium-Erhöhen wurden bei Patienten beobachtet, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Captopril, behandelt wurden. Patienten, bei denen ein Risiko für die Entwicklung einer Hyperkaliämie besteht, sind z.B. Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, mit Diabetes mellitus oder Patienten, die gleichzeitig kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ersatzpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe verwenden, oder solche Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die zu Serum-Kalium-Erhöhen führen können (z.B. Heparin). Falls eine gleichzeitige Anwendung der oben genannten Substanzen für nötig gehalten wird, ist eine regelmäßige Überwachung des Serum-Kaliums zu empfehlen.

Kombination mit Lithium

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

Aorten- und Mitralklappenstenose/obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie/ kardiogener Schock

ACE-Hemmer sollten bei Patienten mit Obstruktion des linksventrikulären Klappen- und Ausflusssbereiches mit Vorsicht und in Fällen von kardiogenem Schock und hämodynamisch signifikanter Obstruktion 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 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 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/Tag beobachtet. 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 vorausgegangener 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 Hymenopoterengift berichtet. Bei den gleichen Patienten wurden diese Reaktionen vermieden, wenn der ACE-Hemmer vorübergehend abgesetzt wurde, traten aber bei unbeachtlicher 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 Dextranulfat-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.

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).

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.

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.

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.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten ACE-Hemmer-ratiopharm® 12,5 mg Tabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kaliumsparende Diuretika oder Kaliumsubstitutionspräparate

ACE-Hemmer vermindern den durch Diuretika induzierten Kaliumverlust. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kaliumsubstitutionspräparate oder kaliumhaltige Salzersatz-

stoffe 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 (siehe Abschnitt 4.4).

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

Zu Beginn der Captopril-Therapie kann eine vorausgegangene Behandlung mit hochdosierten Diuretika zu einem Volumenmangel und dem Risiko einer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4). Der hypotensive Effekt kann durch Absetzen der Diuretika, durch Erhöhung der Flüssigkeits- oder Salzzufuhr oder durch Einleitung der Therapie mit einer niedrigen Dosis von Captopril reduziert werden. Es wurden jedoch keinerlei klinisch signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln in spezifischen Studien mit Hydrochlorothiazid oder Furosemid entdeckt.

Andere Antihypertensiva

Captopril ist sicher zusammen mit anderen häufig verwendeten Antihypertensiva (z.B. Betablocker und Calciumkanalblocker mit Langzeitwirkung) verabreicht worden. Die gleichzeitige Anwendung dieser Substanzen kann die blutdrucksenkende Wirkung von Captopril verstärken. Bei Behandlung mit Nitroglycerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren ist Vorsicht geboten.

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

Alpha-Blocker

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

Behandlung von akutem Myokardinfarkt

Captopril kann bei Patienten mit Myokardinfarkt zusammen mit Acetylsalicylsäure (in kardiologischen Dosen), Thrombolytika, Betablockern und/oder Nitraten angewendet werden.

Lithium

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Lithium mit ACE-Hemmern wurde über reversible Erhöhungen der Lithium-Serum-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 mit ACE-Hemmern verstärken. Lithium und Captopril sollten nicht zusammen verabreicht werden. Sollte sich eine Kombination der beiden jedoch als notwendig herausstellen, so muss eine sorgfältige

Überwachung der Serum-Lithium-Spiegel erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika

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

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel

Es wurde beschrieben, dass nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs) und ACE-Hemmer additiv auf erhöhte Serum-Kaliumspiegel wirken, während die Nierenfunktion vermindert werden kann. Diese Wirkungen sind prinzipiell reversibel. In seltenen Fällen kann akutes Nierenversagen auftreten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, wie z. B. ältere oder dehydrierte Patienten. Langzeitanwendung von NSAIDs kann den blutdrucksenkenden Effekt von ACE-Hemmern vermindern.

Sympathomimetika

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

Antidiabetika

Pharmakologische Untersuchungen haben gezeigt, dass es durch ACE-Hemmer, einschließlich Captopril, zu einer Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung von Insulin und oralen Antidiabetika, z. B. Sulfonylharnstoffen kommen kann. Sollte es zu dieser äußerst seltenen Wechselwirkung kommen, kann es erforderlich sein, die Antidiabetika-Dosis während einer gleichzeitigen Behandlung mit ACE-Hemmern zu reduzieren.

Klinische Chemie

Captopril kann einen falsch positiven Urin-test auf Aceton bewirken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative

antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

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

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

Stillzeit

Einige wenige pharmakokinetische Daten zeigen, dass sehr geringe Konzentrationen von Captopril in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von **ACE-Hemmer-ratiopharm® 12,5 mg** 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 **ACE-Hemmer-ratiopharm® 12,5 mg** bei stillenden Müttern erwogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter als notwendig erachtet wird und der Säugling sorgfältig überwacht wird.

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, jedoch basieren diese Effekte auf der individuellen Empfindlichkeit.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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

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: Dösigkeit, Kopfschmerzen und Parästhesien

Sehr selten: cerebrovaskuläre Ereignisse einschließlich Schlaganfall und Synkope

Augenerkrankungen

Sehr selten: verschwommenes Sehen

Herzkrankungen

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, Diarrhoe, Verstopfung, Mundtrockenheit

Selten: Stomatitis/Ulzerationen mit Aphthen, intestinales Angioödem (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: Angioödem (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-Kalium-Konzentration, Abfall der Serum-Natrium-Konzentration, Erhöhung von BUN, Serum-Kreatinin und Serum-Bilirubin, Erniedrigung von Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, positive ANA-Titer, erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit.

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 schwere Hypotonie, Schock, Stupor, Bradykardie, Elektrolytstörungen und Nierenversagen.

Wenn die Einnahme erst kurze Zeit zurückliegt, sollten Maßnahmen zur Resorptionsverhinderung (z. B. Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme), und Beschleunigung der Elimination eingeleitet werden. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Schocklage gebracht werden und schnell eine Salz- und Volumensubstitution erhalten. Eine Behandlung mit Angiotensin II sollte erwogen werden. Bradykardie oder ausgeprägte vagale Reaktionen sollten durch Verabreichung von Atropin behandelt werden. Eine Schrittmachtherapie kann in Erwägung gezogen werden.

Captopril kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
ACE-Hemmer, Monopräparat
ATC-Code: C09AA01

Captopril ist ein hochspezifischer kompetitiver Hemmstoff des Angiotensin-I-Converting-Enzyms (ACE-Hemmer).

Die positive Wirkung von ACE-Hemmern scheint primär auf einer Unterdrückung des

Plasma-Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu beruhen. Renin ist ein endogenes Enzym, das von den Nieren synthetisiert und in den Blutkreislauf abgegeben wird, wo es Angiotensinogen in Angiotensin I umwandelt, ein relativ inaktives Dekapeptid. Angiotensin I wird dann durch das Angiotensin-Converting-Enzym, eine Peptidyl-dipeptidase, in Angiotensin II umgewandelt. Angiotensin II ist ein starker Vasokonstriktor, der für die arterielle Vasokonstriktion verantwortlich ist und den Blutdruck erhöht sowie die Nebenniere zur Sekretion von Aldosteron stimuliert. Die Hemmung von ACE führt zu einer niedrigeren Angiotensin-II-Konzentration im Plasma und dies zu verringerter vasopressorischer Aktivität und reduzierter Aldosteron-Sekretion. Letztere ist zwar gering, kann jedoch zu leichtem Ansteigen der Serum-Kalium-Konzentration mit Natrium- und Flüssigkeitsverlust führen. Aus dem Fortfall der negativen Rückkoppelung des Angiotensin II auf die Renin-Sekretion resultiert ein Ansteigen der Plasma-Renin-Aktivität.

Eine weitere Funktion des Conversionsenzyms ist der Abbau des stark vasodilatierend wirksamen Kininpeptids Bradykinin in inaktive Metabolite. Daher führt die ACE-Hemmung zu verstärkter Aktivität des zirkulierenden und des lokalen Kalikrein-Kinin-Systems, das durch Aktivierung des Prostaglandin-Systems zur peripheren Vasodilatation beiträgt; möglicherweise ist dieser Mechanismus an der blutdrucksenkenden Wirkung von ACE-Hemmern beteiligt und für bestimmte Nebenwirkungen verantwortlich.

Die Blutdrucksenkung tritt normalerweise spätestens 60–90 Minuten nach der oralen Einnahme einer Einzeldosis von Captopril ein. Die Dauer der Wirkung ist dosisabhängig. Die Blutdrucksenkung kann sich weiter verstärken, daher können zur Erreichung der maximalen therapeutischen Wirkung mehrere Wochen Therapie erforderlich sein. Die blutdrucksenkenden Wirkungen von Captopril und Diuretika vom Thiazid-Typ sind additiv.

Bei Patienten mit Bluthochdruck führt Captopril zu einer Blutdrucksenkung im Liegen und Stehen, ohne dass die Herzfrequenz kompensatorisch ansteigt, und ohne Wasser- und Natriumretention.

Bei hämodynamischen Untersuchungen bewirkte Captopril eine deutliche Verringerung des peripheren arteriellen Widerstands. In der Regel kam es zu keinen klinisch relevanten Veränderungen von renalem Plasmafluss oder glomerulärer Filtrationsrate.

Bei den meisten Patienten setzte die blutdrucksenkende Wirkung ca. 15–30 Minuten nach der oralen Gabe von Captopril ein; die maximale Wirkung war nach 60–90 Minuten erreicht. Die maximale Blutdrucksenkung einer definierten Dosis von Captopril war im Allgemeinen nach 3–4 Wochen zu sehen. Bei der empfohlenen täglichen Dosis bleibt die antihypertensive Wirkung auch während Langzeittherapie erhalten. Kurzfristiges Absetzen von Captopril führt zu keinem schnellen, übermäßigen Blutdruckanstieg (Rebound).

Die Behandlung mit Captopril bewirkt auch eine Abnahme einer linksventrikulären Hypertrophie.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz zeigten hämodynamische Untersuchungen, dass Captopril eine Abnahme des peripheren systemischen Widerstands und eine Erhöhung der venösen Kapazität bewirkte. Daraus resultierte eine Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens (Abnahme des ventrikulären Füllungsdrucks). Ferner wurde eine Zunahme von Herzminutenvolumen, Schlagarbeitsindex und Belastungskapazität unter der Behandlung mit Captopril beobachtet.

In einer großen, placebokontrollierten Studie an Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF $\leq 40\%$) nach Myokardinfarkt zeigte sich, dass Captopril (zwischen dem 3. und 16. Tag nach dem Infarkt initiiert) die Überlebenszeit verlängerte und die kardiovaskuläre Mortalität verringerte. Letzteres äußerte sich in einer Verzögerung der Entwicklung, einer symptomatischen Herzinsuffizienz und in einer Reduktion der Notwendigkeit von stationären Behandlungen wegen Herzinsuffizienz im Vergleich zu Placebo. Außerdem führte es zu einer Reduktion von Reinfarkten bzw. kardialen Revaskularisierungseingriffen und/oder der Notwendigkeit einer zusätzlichen Medikation mit Diuretika und/oder Digitalis bzw. deren Dosiserhöhung im Vergleich zu Placebo.

Eine retrospektive Analyse ergab, dass Captopril Reinfarkte und kardiale Revaskularisierungseingriffe (beides keine Zielkriterien der Studie) verringerte.

In einer weiteren großen placebokontrollierten Studie an Patienten mit Myokardinfarkt zeigte sich, dass Captopril (innerhalb 24 Stunden nach dem Infarkt und über 1 Monat gegeben) die Gesamtmortalität nach 5 Wochen gegenüber Placebo signifikant verringerte. Die günstigen Effekte von Captopril auf die Gesamtmortalität waren auch nach 1 Jahr noch nachweisbar. Ein Hinweis auf negative Effekte bezüglich der Frühmortalität am ersten Behandlungstag fand sich nicht.

Die kardioprotektiven Wirkungen von Captopril sind unabhängig vom Alter oder Geschlecht des Patienten, dem Infarktort und einer gleichzeitigen Therapie mit erwiesenen wirksamen Therapien während des Post-Infarkt-Zeitraums (thrombolytische Substanzen, Betablocker und Acetylsalicylsäure) zu beobachten.

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

Diabetische Nephropathie bei Typ-I-Diabetikern

Bei insulinabhängigen Typ-I-Diabetikern mit Proteinurie, mit und ohne Bluthochdruck (gleichzeitige Einnahme von anderen Antihypertonika war zur Blutdruckkontrolle erlaubt), zeigte eine placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde klinische Prüfung, dass Captopril im Vergleich zu Placebo die Zeit bis zur Verdoppelung der Ausgangskreatininkonzentration signifikant verlängert (um 51 %); ebenso war die Häufigkeit des Auftretens von terminalem Nierenversagen (Dialyse, Transplantation) oder Tod signifikant seltener unter Captopril als im Vergleich zu Placebo (51 %). Bei Patienten mit Diabetes und Mikroalbuminurie verminderte Captopril bei einer Behandlung über 2 Jahre die Albuminausscheidung. Die Effekte einer Captopril-Behandlung mit auf den Erhalt der Nierenfunktion treten zusätzlich zu dem Nutzen auf, der sich aus der Erniedrigung des Blutdrucks ergibt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Captopril ist eine oral wirksame Substanz, die zur Wirksamkeit keiner Biotransformation bedarf. Die durchschnittliche minimale Resorption beträgt ca. 75 %. Die höchsten Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 60–90 Minuten erreicht. Nahrung im Gastrointestinaltrakt reduziert die Resorption um ca. 30–40 %. Ca. 25–30 % der im Blutkreislauf vorhandenen Substanz sind an Plasmaproteine gebunden.

Die ersichtliche Eliminationshalbwertszeit 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-Metaboliten (Captoprildisulfid und Captoprilcysteindisulfid). Eine eingeschränkte Nierenfunktion könnte zu einer Akkumulation der Substanz führen. Daher sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Dosis reduziert und/oder das Dosierungsintervall verlängert werden (siehe Abschnitt 4.2).

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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierstudien, die mit Captopril während der Organogenese durchgeführt wurden, haben keine teratogenen Effekte gezeigt. Captopril führte jedoch in mehreren Spezies zur fötalen Toxizität, einschließlich fötaler Mortalität gegen Ende der Trächtigkeit, zu Wachstumsverzögerungen und zur postnatalen Mortalität bei Ratten. Präklinische Daten auf der Basis von konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität zeigen keine weiteren Risiken für den Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Hydriertes Ricinusöl, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit
20 Tabletten
50 Tabletten
100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

30576.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. April 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
4. Mai 2004

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von ACE-Hemmer-ratiopharm® 12,5 mg Tabletten

● ACE-Hemmer-ratiopharm® 12,5 mg Tabletten

Für **ACE-Hemmer-ratiopharm® 12,5 mg** wurde keine aktuelle Bioäquivalenzstudie durchgeführt. Nachfolgend wird eine Bioverfügbarkeitsuntersuchung einer 50-mg-Testformulierung dokumentiert, welche im Jahr 1995 an 18 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt wurde. Es darf hier gemäß der CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamem Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen.

● ACE-Hemmer-ratiopharm® 50 mg Tabletten

Für **ACE-Hemmer-ratiopharm® 50 mg** wurde im Jahr 1995 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 18 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Untersucher:

LAB, Gesellschaft für Pharmakologische Untersuchungen mbH & Co., Neu-Ulm, und Pharmakin GmbH, Gesellschaft für Pharmakokinetik, Ulm.

Studiendurchführung:

Klinik: 25.04.95 – 10.05.95
Analytik: 14.06.95 – 06.07.95
Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) mit EC-Detektion.

Studiendesign:

18 Probanden (13 männl., 5 weibl.), Alter: Median 33,5 Jahre (min. 24 Jahre, max. 49 Jahre), Körpergewicht: Median 67,4 kg (min. 53,0 kg, max. 79,5 kg), Körpergröße: Median 171 cm (min. 160 cm, max. 184 cm), randomisiert, single-dose, cross-over; Meßzeitraum 10 Stunden (entspr. 8,5 Halbwertszeiten), 16 Meßzeitpunkte; Auswaschphase 7 Tage (entspr. ca. 142 Halbwertszeiten).

Pharmakokinetische Parameter von Captopril nach Einmalgabe von 2 Tabletten **ACE-Hemmer-ratiopharm® 50 mg** bzw. Referenzpräparat:

	ACE-Hemmer-ratiopharm® 50 mg (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	1144,57 ± 253,11	1165,24 ± 340,65
t _{max} [h]	0,65 ± 0,20	0,67 ± 0,22
AUC [h · ng/ml]	1416,58 ± 279,81	1416,07 ± 320,55

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

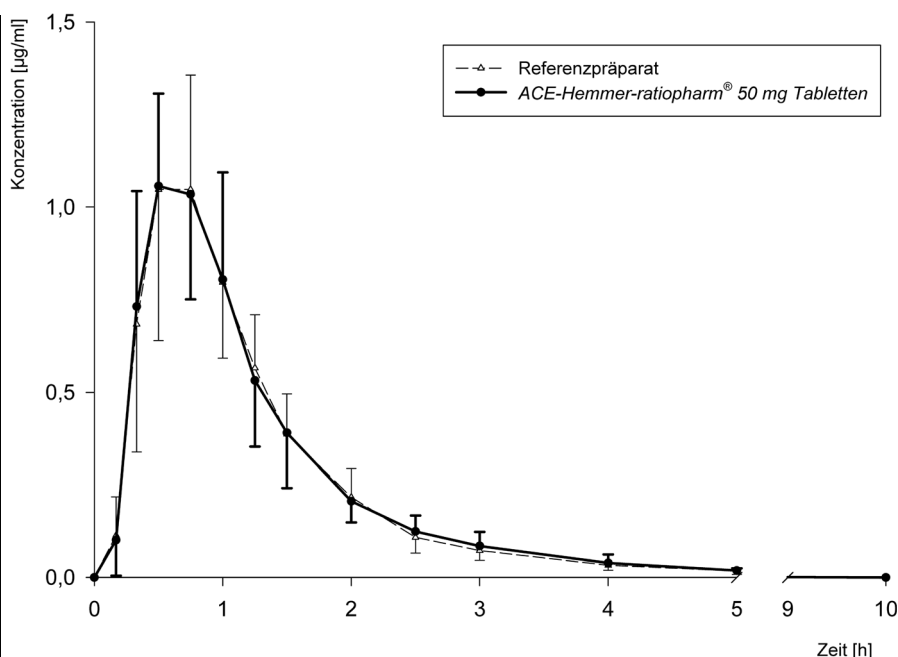


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Captopril nach Einmalgabe von 2 Tabletten **ACE-Hemmer-ratiopharm® 50 mg** bzw. Referenzpräparat.

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung oben

Statistische Bewertung

AUC

Quotient d. geom. Mittel: 1,01

90-%-Konfidenzintervall (ANOVA, Lognormalverteilung): 0,93 – 1,09

C_{max}

Quotient d. geom. Mittel: 1,00

90-%-Konfidenzintervall

(ANOVA, Lognormalverteilung): 0,87 – 1,14

t_{max}

Median Testpräparat: (min.; max.) 0,75 h
(0,33 h; 1,0 h)

Median Referenzpräparat: (min.; max.) 0,75 h
(0,33 h; 1,25 h)

Punktschätzer: 0,00

90-%-Konfidenzintervall (parameterfrei):
– 0,13 – 0,12

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **ACE-Hemmer-ratiopharm® 50 mg Tabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 100,03 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.