

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Noyada 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml der 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen enthält 5 mg Captopril.  
Dieses Arzneimittel enthält 0,460 mmol (oder 10,68 mg) Natrium pro maximaler Tagesdosis.  
Dieses Arzneimittel enthält 0,017 mmol (oder 0,391 mg) Natrium und 0,5 mg Natriumbenzoat pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

### 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose Lösung.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

*Hypertonie:* Noyada ist indiziert zur Behandlung der Hypertonie.

*Herzinsuffizienz:* Noyada ist indiziert zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit Reduktion der systolischen ventrikulären Funktion, in Kombination mit Diuretika und, wenn erforderlich, mit Digitalis und Betablockern (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

*Myokardinfarkt:*

- *Kurzzeitbehandlung (4 Wochen):* Noyada ist innerhalb der ersten 24 Stunden nach einem Infarkt bei klinisch stabilen Patienten indiziert.
- *Langzeitprävention der symptomatischen Herzinsuffizienz:* Noyada ist indiziert bei klinisch stabilen Patienten mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (Ejektionsfraktion  $\leq 40\%$ ).

*Diabetische Nephropathie bei Typ-I-Diabetikern:* Noyada ist indiziert zur Behandlung einer diabetischen Nephropathie mit Makroproteinurie bei Typ-I-Diabetikern. (Siehe Abschnitt 5.1).

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Noyada ist in zwei Stärken erhältlich: 5 mg/5 ml und 25 mg/5 ml.

Für niedrigere Dosen, die Bruchteile eines Milligramms umfassen, sollte das 5 mg/5 ml Präparat verwendet werden.

Für höhere Dosen wird das 25 mg/5 ml Präparat empfohlen.

Die folgende Tabelle enthält eine Anleitung für die Anwendung von Noyada 5 mg/5 ml oder Noyada 25 mg/5 ml für die gebräuchlichste Dosis.

|                        | Dosis      | Noyada 5 mg/5 ml | Noyada 25 mg/5 ml |
|------------------------|------------|------------------|-------------------|
| Erwachsene             | 6,25 mg    | 6,25 ml          |                   |
|                        | 12,5 mg    | 12,5 ml          |                   |
|                        | 25 mg      |                  | 5 ml              |
|                        | 37,5 mg    |                  | 7,5 ml            |
|                        | 50 mg      |                  | 10 ml             |
|                        | 75 mg      |                  | 15 ml             |
|                        | 100 mg     |                  | 20 ml             |
|                        | 150 mg     |                  | 30 ml             |
| Kinder und Jugendliche | 0,15 mg/kg | 0,15 ml/kg       |                   |
|                        | 0,3 mg/kg  | 0,3 ml/kg        |                   |

Weitere Informationen zur Abmessung der Dosis siehe Abschnitt 6.5

Das 5 mg/5 ml Präparat wird mit den folgenden Applikationshilfen geliefert:

- 1-ml-Spritze unterteilt in nummerierte Dosierstufen zu je 0,1 ml (= 0,1 mg Captopril) und Zwischenstufen zu je 0,05 ml (= 0,05 mg Captopril)
- 5-ml-Spritze unterteilt in nummerierte Dosierstufen zu je 1 ml (= 1 mg Captopril) und Zwischenstufen zu je 0,2 ml (= 0,2 mg Captopril).

Das 25 mg/5 ml Präparat wird mit den folgenden Applikationshilfen geliefert:

- 5-ml-Spritze unterteilt in nummerierte Dosierstufen zu je 1 ml (= 5 mg Captopril) und Zwischenstufen zu je 0,2 ml (= 1 mg Captopril).
- 30-ml-Messbecher, unterteilt in nummerierte Dosierstufen zu je 5 ml (= 25 mg Captopril) und Zwischenstufen zu je 1 ml (= 5 mg Captopril).

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.

Noyada kann vor, während oder 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, angehoben werden. Noyada kann allein oder in Kombination mit anderen antihypertensiven Arzneimitteln, 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 in 1 oder 2 Dosen 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 des 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 zwei 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 Myokardinfarkt keine Behandlung mit Captopril eingeleitet wurde, wird empfohlen, die Behandlung zwischen dem 3. und 16. Tag nach dem Infarkt zu beginnen, sobald die erforderlichen Behandlungsbedingungen vorliegen (stabile Hämodynamik und 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 begleitender 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 antihypertensive 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 Diuretikatherapie 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<br>(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Tägliche Anfangsdosis<br>(mg) | Tägliche Höchstdosis<br>(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 erreichen.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Captopril sind in dieser Patientengruppe 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. Für Patienten, die besondere Vorsichtsmaßnahmen benötigen (Kinder mit Nierenfunktionsstörungen, Frühgeborene, Neugeborene und Säuglinge, da ihre Nierenfunktion nicht die gleiche ist wie bei älteren Kindern und Erwachsenen), sollte die Anfangsdosis nur 0,15 mg Captopril/kg Gewicht betragen. Im Allgemeinen wird Captopril Kindern 3-mal täglich verabreicht. Dosis und Dosierungsintervall sollten jedoch individuell an das Ansprechen des Patienten angepasst werden.

#### *Art der Anwendung*

Nur zur oralen Anwendung

#### **Wechsel zwischen Noyada und anderen Captopril-Formulierungen:**

Nach der Titration auf eine effektive Dosis der Noyada sollte die Behandlung der Patienten beibehalten werden, und beim Wechsel zwischen Noyada und anderen Captopril-Formulierungen sollte eine erneute Titration durchgeführt werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen anderen ACE-Hemmer in der Anamnese
- Angioödem in der Anamnese, assoziiert mit einer früheren ACE-Hemmer-Therapie
- hereditäre oder idiopathische angioneurotische Ödeme
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Noyada mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) 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**

#### *Hypotonie*

Selten wird bei unkomplizierten Hypertonie-Patienten eine Hypotonie beobachtet. Eine symptomatische Hypotonie tritt eher bei Patienten auf, bei denen infolge starker Diuretika-Therapie, salzarmer 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 wird für den Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer eine niedrigere Anfangsdosis empfohlen, da ein erhöhtes Risiko einer Hypotonie besteht. Dieser Effekt stabilisiert sich in 1 oder 2 Wochen und kehrt normalerweise innerhalb von 2 Monaten auf Werte wie vor der Behandlung ohne Minderung der therapeutischen Wirksamkeit zurück. 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 zerebrovaskulärer 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 ist gegebenenfalls angezeigt.

Kinder, insbesondere Neugeborene, können empfindlicher auf haemodynamische Nebenwirkungen von Captopril reagieren. Exzessive, länger andauernde, unvorhersehbare Blutdruckabfälle und damit verbundene Komplikationen einschließlich Oligurie und Krampfanfälle sind berichtet worden.

#### *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  $\leq 40$  ml/min), muss die Anfangsdosierung von Captopril an die Kreatinin-Clearance des Patienten angepasst (siehe Abschnitt 4.2) und dann gemäß dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung eingestellt werden. Bei diesen Patienten gehören Routine-Untersuchungen von Kalium und Kreatinin zur normalen medizinischen Praxis.

#### *Überempfindlichkeit/Angioödem*

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern einschließlich Captopril behandelt wurden, wurde von dem Auftreten von Angioödem des Gesichts, der Extremitäten, Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfs berichtet. Diese können jederzeit während der Behandlung auftreten. In solchen Fällen sollte Captopril sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung und Überwachung eingeleitet werden, um die vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung der Patienten zu gewährleisten. 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.

Angioödem mit Beteiligung der Zunge, der Glottis oder des Kehlkopfs können letal verlaufen. Wenn die Zunge, Glottis oder Kehlkopf beteiligt sind und eine Atemwegsobstruktion wahrscheinlich ist, ist sofort eine Notfalltherapie einzuleiten, beispielsweise bestehend aus einer sofortigen subkutanen Gabe einer Adrenalin-Lösung 1:1.000 (0,3-0,5 ml) und/oder dem Freihalten der Luftwege. Der Patient sollte in ein Krankenhaus eingewiesen und stationär mindestens 12-24 Stunden überwacht werden und sollte erst entlassen werden, wenn die Symptome vollständig zurückgegangen sind.

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 ausgelöstes Angioödem können besonders gefährdet sein, ein Angioödem zu entwickeln, wenn sie einen ACE-Hemmer erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten unter ACE-Hemmern wurde über intestinale Angioödem berichtet. Diese Patienten litten unter Abdominalschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen); in einigen Fällen trat zuvor kein Gesichtsangioödem auf und die C1-Esterase-Spiegel waren normal. Die intestinalen Angioödem wurden durch Verfahren wie abdominales CT, Ultraschall oder bei einem operativen

Eingriff erkannt. Die Symptome verschwanden, nachdem der ACE-Hemmer abgesetzt wurde. Intestinale Angioödeme sollten bei Patienten mit Bauchschmerzen in die Differentialdiagnose mit eingeschlossen werden (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).

Gleichzeitige Anwendung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin

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.

*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 akutem Nierenversagen) 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.

*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 zusammenhängen (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).

#### *Kombination mit Lithium*

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

#### *Aorten- und Mitralklappenstenose / Obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie*

ACE-Hemmer sollten bei Patienten mit Obstruktion des linksventrikulären Klappen- und Ausflussbereiches 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 1000/mm<sup>3</sup> 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 Hymenopterengift berichtet. Bei den gleichen Patienten konnten diese Reaktionen vermieden werden, wenn der ACE-Hemmer vorübergehend abgesetzt wurde, traten aber bei unbeabsichtigter nochmaliger Exposition wieder auf. Daher ist bei Patienten, die

solche Desensibilisierungstherapien erhalten und mit ACE-Hemmern behandelt werden, Vorsicht geboten.

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

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

#### *Operationen/Anästhesie*

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

#### *Diabetiker*

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

#### *Nierenfunktion bei Patienten mit Herzerkrankungen*

Einige Patienten können eine stabile Erhöhung von BUN- und Serumkreatinin-Werten  $> 20\%$  über dem Normal- oder dem Ausgangswert während einer Langzeitbehandlung mit Captopril entwickeln. Bei einigen Patienten, im Allgemeinen bei solchen mit bestehender Nierenerkrankung, ist der Abbruch der Behandlung aufgrund des progressiven Anstiegs von Kreatinin notwendig.

#### *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*

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).

#### Kinder und Jugendliche

##### *Neugeborene:*

Die neonatale Reaktion auf die Behandlung mit ACE-Hemmern ist sehr unterschiedlich, und einige Neugeborene entwickeln bereits bei kleinen Dosen eine ausgeprägte Hypotonie. Es sollte zunächst eine Testdosis verabreicht und vorsichtig erhöht werden. Nebenwirkungen wie Apnoe, Krämpfe, Nierenversagen und schwere unvorhersehbare Hypotonie sind im ersten Lebensmonat sehr häufig. Daher wird empfohlen, ACE-Hemmer mit Vorsicht anzuwenden, insbesondere bei Frühgeborenen.

Oligurie ist ein Risiko bei Frühgeborenen, die mit Captopril behandelt werden.

Die routinemäßige Überwachung von Säuglingen unter ACE-Hemmern sollte Nierenfunktionstests, Blutdruck- und transkutane Sauerstoffsättigungsmessungen umfassen.

#### *Ältere Kinder:*

Wie bei Neugeborenen kann es bei älteren Kindern bei der Verabreichung von Captopril zu einer schweren Hypotonie kommen. Eine kleine Anfangsdosis sollte dem Patienten in Rückenlage verabreicht werden, um schwere Hypotonie und Tachykardie zu vermeiden. Wie bei Erwachsenen kann bei gleichzeitiger Gabe von kaliumsparenden Diuretika eine Hyperkaliämie auftreten. Die routinemäßige Überwachung sollte einen Test auf Nierenfunktion beinhalten. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosierung reduziert werden.

Über Leukopenie wurde bei Kindern mit Niereninsuffizienz berichtet, die mit Captopril behandelt wurden.

Da Noyada kein Geschmacksmaskierungsmittel enthält, besteht die Möglichkeit einer Non-Compliance des Patienten. Diese sollte kontrolliert werden, um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten.

#### *Natrium und Natriumbenzoat*

Dieses Arzneimittel enthält 0,391 mg Natrium pro Milliliter, entsprechend 0,02 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Natriumbenzoat pro Milliliter. Natriumbenzoat kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter von 4 Wochen) verstärken.

Noyada ist in zwei Stärken, 5 mg/5 ml und 25 mg/5 ml, erhältlich; es ist Vorsicht geboten, um sicherzustellen, dass dem Patienten die richtige Stärke gegeben wird. Der Arzt sollte die am besten geeignete Stärke entsprechend den klinischen Anforderungen des Patienten verschreiben (siehe Abschnitt 4.2).

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

#### *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 Serumkalium-Spiegels 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 Serumkalium-Spiegels 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 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 Dosierung 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 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-Rezeptorenblocker*

Die gleichzeitige Anwendung von Alpha-Rezeptorenblockern kann die antihypertensiven Wirkungen 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 (NSAR) und ACE-Hemmer additiv auf erhöhte Serumkalium-Spiegel 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 NSAR 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 Urintest auf Aceton bewirken.

#### *Gold*

In seltenen Fällen wurden nitritoide 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).

### **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. 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 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) auslöst (siehe 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 Noyada 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 Noyada bei stillenden Müttern erwogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter als notwendig erachtet wird und der Säugling sorgfältig auf Nebenwirkungen überwacht wird.

#### *Fertilität:*

Es liegen keine Daten zur menschlichen Fertilität vor. In Studien an Labortieren wurden keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Wie bei anderen Antihypertensiva kann die Fähigkeit zum Lenken von Fahrzeugen und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein, insbesondere bei Beginn der Behandlung oder Änderung der Dosis, und auch in Verbindung mit Alkohol, jedoch hängen diese Effekte von der individuellen Empfindlichkeit ab.

### **4.8 Nebenwirkungen**

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Captopril berichtet wurden, in der Reihenfolge der folgenden Frequenzklassifizierung aufgelistet:

Sehr häufig ( $>1/10$ ), 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 ( $<1/10.000$ ), unbekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 1. Unerwünschte Reaktionen im Zusammenhang mit Captopril in klinischen Studien und Post-Marketing-Erfahrungen

| <b>Häufigkeit</b><br><b>System-<br/>organklasse</b>        | <b>Häufig</b>                                                                         | <b>Gelegentlich</b>                                                      | <b>Selten</b>  | <b>Sehr selten</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems               |                                                                                       |                                                                          |                | 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                      |                                                                                       | Anorexie                                                                 |                | Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4)                                                                                                                                                                                                                                          |
| Psychiatrische Erkrankungen                                | Schlafstörungen                                                                       |                                                                          |                | Verwirrung, Depressionen                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Erkrankungen des Nervensystems                             | Geschmacksstörung, Schwindel                                                          | Kopfschmerzen und Parästhesien                                           | Schläfrigkeit, | Zerebrovaskuläre Ereignisse, einschließlich Schlaganfall und Synkope                                                                                                                                                                                                                                      |
| Augenerkrankungen                                          |                                                                                       |                                                                          |                | Verschwommenes Sehen                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Herzerkrankungen                                           |                                                                                       | Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Palpitationen       |                | Herzstillstand, kardiogener Schock                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Gefäßerkrankungen                                          |                                                                                       | Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4), Raynaud-Syndrom, Gesichtsrötung, Blässe |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Trockener, irritierender (nicht produktiver) Husten (siehe Abschnitt 4.4) und Dyspnoe |                                                                          |                | Bronchospasmus, Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                              |                                                                                                                            |                                                   |                                                                                                                  |                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | Übelkeit, Erbrechen, Magenverstimmung, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Verstopfung, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus, Dyspepsie |                                                   | Intestinale Angioödeme, Stomatitis/ Ulzerationen mit Aphten                                                      | Glossitis, Pankreatitis                                                                                                                                 |
| Leber- und Gallenerkrankungen                                |                                                                                                                            |                                                   |                                                                                                                  | Beeinträchtigung der Leberfunktion und Cholestase (einschließlich Gelbsucht), Hepatitis einschließlich Nekrose, erhöhte Leberenzyme und Bilirubin-Werte |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           | Pruritus mit oder ohne Ausschlag, Ausschlag und Alopezie                                                                   | Angioödem                                         |                                                                                                                  | Urtikaria, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Photosensibilität, Erythrodermie, pemphigoide Reaktionen und exfoliative Dermatitis            |
| Muskel-Skelett-Erkrankungen und Bindegewebeerkrankungen      |                                                                                                                            |                                                   |                                                                                                                  | Myalgie, Arthralgie                                                                                                                                     |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         |                                                                                                                            |                                                   | Nierenfunktionsstörungen einschließlich Nierenversagen, Polyurie, Oligurie, erhöhte Häufigkeit des Wasserlassens | Nephrotisches Syndrom                                                                                                                                   |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust             |                                                                                                                            |                                                   |                                                                                                                  | Impotenz, Gynäkomastie                                                                                                                                  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort |                                                                                                                            | Brustschmerzen, Erschöpfung, Unwohlsein, Asthenie |                                                                                                                  | Fieber                                                                                                                                                  |

|                |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------|--|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Untersuchungen |  |  |  | Proteinurie,<br>Eosinophilie,<br>Erhöhung der<br>Serum-Kalium-<br>Konzentration,<br>Abfall der Serum-<br>Natrium-<br>Konzentration,<br>Erhöhung von BUN,<br>Serum-Kreatinin<br>und Serum-<br>Bilirubin,<br>Erniedrigung von<br>Hämoglobin,<br>Hämatokrit,<br>Leukozyten,<br>Thrombozyten,<br>positive ANA-Titer,<br>erhöhte<br>Blutkörperchensenk-<br>ungsgeschwindigkeit,<br>erhöhte<br>Transaminase-Werte |
|----------------|--|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### Kinder und Jugendliche

Die wichtigsten Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen waren trockener, irritierender (nicht produktiver) Husten, Hyperkaliämie, Angioödeme, verminderte GFR, Hypotonie, Neutropenie, Leberfunktionsstörungen und Nierenerkrankungen.

Die am häufigsten beobachteten Reaktionen während der Captopril-Therapie waren Kopfschmerzen, Tachykardie, Erbrechen, orthostatische Symptome, Anämie, Ausschlag und Appetitlosigkeit.

Nebenwirkungen wie Apnoe, Krämpfe, Nierenversagen und schwere unvorhersehbare Hypotonie sind im ersten Lebensmonat sehr häufig. Daher wird empfohlen, ACE-Hemmer mit Vorsicht anzuwenden, insbesondere bei Frühgeborenen (siehe Abschnitt 4.4).

Oligurie ist ein Risiko bei Frühgeborenen, die mit Captopril behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### **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, 53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Symptome einer Überdosierung sind schwere Hypotonie, Schock, Stupor, Bradykardie, Elektrolytstörungen und Nierenversagen.

Nach Einnahme einer Überdosis sollte der Patient engmaschig überwacht werden, vorzugsweise auf der Intensivstation. Serum-Elektrolyte und -Kreatinin sollten ebenso wie der Blutdruck häufig kontrolliert werden. Die therapeutischen Maßnahmen richten sich nach der Art und Schwere der Symptome.

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 zur 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 die Verabreichung von Atropin behandelt werden. Eine Schrittmachertherapie kann in Erwägung gezogen werden.

Captopril kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden. Die Verwendung von High-Flux-Polyacrylnitril-Membranen sollte vermieden 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).

#### **Wirkmechanismus**

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 Kreislauf 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 Kallikrein-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.

#### **Pharmakodynamische Wirkungen**

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.

Hämodynamische Untersuchungen bei Patienten mit *Herzinsuffizienz* zeigten, 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.

### **Klinische Wirksamkeit und Sicherheit**

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 waren 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.

### *Diabetische Nephropathie bei Typ-I-Diabetikern*

Bei insulinabhängigen Typ-I-Diabetikern mit Proteinurie, mit und ohne Hypertonie (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 unter Captopril signifikant seltener 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 auf den Erhalt der Nierenfunktion treten zusätzlich zu dem Nutzen auf, der sich aus der Erniedrigung des Blutdrucks ergibt.

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).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Captopril ist eine oral wirksame Substanz, die zur Wirksamkeit keiner Biotransformation bedarf.

### **Resorption**

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 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).

### **Captopril Lösung zum Einnehmen**

Die höchste Plasmakonzentration von Captopril nach oraler Verabreichung der Referenz 25 mg Tablette war etwas höher als diejenige, die nach Verabreichung der Noyada 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen in einer randomisierten Einzeldosis-Bioäquivalenz-Crossover-Studie mit  $C_{\max}$  für die Referenz von  $268,8 \pm 114,6$  ng/ml und  $C_{\max}$  für Noyada 25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen von  $229,8 \pm 60,9$  ng/ml.

Studien an Labortieren weisen darauf hin, dass Captopril die Blut-Hirn-Schranke nicht in nennenswerten Mengen 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**

Studien an Labortieren, die mit Captopril während der Organogenese durchgeführt wurden, haben keine teratogenen Effekte gezeigt. Captopril führte jedoch in mehreren Spezies zur fetalen Toxizität, einschließlich fetaler Mortalität gegen Ende der Trächtigkeit, zu Wachstumsverzögerungen und zur postnatalen Mortalität bei Ratten. Captopril hatte keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten in oralen Dosen bis zu 1.800 mg/kg/Tag. 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**

Natriumedetat (Ph. Eur.)  
Natriumbenzoat (E211)  
Citronensäure (E330)  
Natriumcitrat (E331)  
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)  
Gereinigtes Wasser

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

24 Monate  
Nach dem Öffnen innerhalb von 21 Tagen verbrauchen

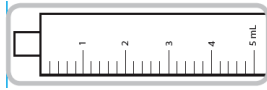
### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht im Kühlschrank lagern  
Nicht über 25°C lagern  
Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für die Anwendung**

Bernsteinfarbene Glasflasche mit kindersicherem und manipulationssicherem Verschluss. Die Flasche ist in einem Karton verpackt, der eine 5-ml-Spritze mit Adapter und einen 30-ml-Messbecher zusammen mit der Gebrauchsinformation enthält.

25 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen.



5-ml-Spritze - jede nummerierte Dosierstufe entspricht 1 ml, entsprechend 5 mg Captopril. Die kleineren Dosierstufen betragen 0,2 ml, entsprechend 1 mg Captopril.



30-ml-Dosierbecher - jede nummerierte Dosierstufe entspricht 5 ml - entsprechend 25 mg Captopril. Die kleineren Dosierstufen entsprechen 1 ml, entsprechend 5 mg Captopril.

Packungsgröße: 100 ml

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

Keine besonderen Anforderungen

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

ETHYPHARM

194, bureaux de la Colline – Bâtiment D

92213 Saint-Cloud cedex

Frankreich

Tel.: +33 (0)1 41 12 17 20

Fax: +33 (0)1 41 12 17 30

Mitvertrieb

ETHYPHARM GmbH

Mittelstraße 5/5a

12529 Schönefeld

Deutschland

Tel.: +49 (0) 30 634 99 393

Fax: +49 (0) 30 634 99 395

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

2203255.00.00

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

07.11.2022

## **10. STAND DER INFORMATION**

12/2022

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig