

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACEDIUR 50 mg + 15 mg compresse
ACEDIUR 50mg + 25mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di Acediur 50 mg + 15 mg contiene 50 mg di captopril e 15 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti: lattosio.

Ogni compressa di Acediur 50 mg + 25 mg contiene 50 mg di captopril e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti: lattosio e colorante E110.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

ACEDIUR 50 mg + 15 mg compresse

Compressa.

ACEDIUR 50 mg + 25 mg compresse

Compressa con barra di frattura su un lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Questa combinazione fissa è indicata per i pazienti la cui pressione sanguigna non sia adeguatamente controllata con captopril da solo o con idroclorotiazide da sola.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nei pazienti la cui pressione sanguigna non sia adeguatamente controllata con captopril da solo o idroclorotiazide da sola, ACEDIUR può essere assunto, prima e dopo i pasti, in una singola dose o in due dosi divise giornaliere.

Non superare la dose massima giornaliera di captopril 100 mg/idroclorotiazide 30 mg. Se non si ottengono soddisfacenti abbassamenti della pressione sanguigna, un ulteriore trattamento antipertensivo può essere aggiunto (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Adulti: la somministrazione della combinazione fissa di captopril e idroclorotiazide è di solito raccomandata dopo un dosaggio progressivo dei singoli componenti. La dose di mantenimento usuale è 50/25 mg una volta al giorno, al mattino. Quando clinicamente appropriato, si può considerare un passaggio diretto dalla monoterapia alla combinazione fissa. Il dosaggio da 25/25 mg può essere somministrato una volta al giorno in quei pazienti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente controllata con idroclorotiazide 25 mg in monoterapia e prima della titolazione del captopril. I dosaggi da 50/25 mg e 25/25 mg devono essere assunti in una sola compressa al giorno, in quanto due compresse comporterebbero un inappropriato sovradosaggio di idroclorotiazide (50 mg/die). Il dosaggio da 50/15 mg può essere somministrato, all'inizio della terapia con la combinazione fissa, in quei pazienti la cui pressione

sanguigna non è adeguatamente controllata con captopril 50 mg in monoterapia, e/o quando si preferisce un più basso dosaggio di idroclorotiazide.

Disfunzione renale: clearance della creatinina compresa tra 30 e 80 ml/min: la dose iniziale è di solito di 25/12,5 mg una volta al giorno, al mattino.

La combinazione captopril/idroclorotiazide è controindicata nei pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).

Popolazioni speciali: nei pazienti con deplezione salina o di volume, nei pazienti anziani e in quelli diabetici la dose iniziale è di solito di 25/12,5 mg una volta al giorno.

Popolazione pediatrica: la sicurezza e l'efficacia di ACEDIUR nei bambini non sono state stabilite.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo captopril o a qualsiasi altro ACE-Inibitore o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità al principio attivo idroclorotiazide o ad altri farmaci derivati dalle sulfonamidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Storia di angioedema associato ad una precedente terapia con ACE-Inibitori.
 - Edema angioneurotico ereditario/idiopatico.
 - Grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).
 - Grave insufficienza epatica.
 - Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
 - L'uso concomitante di Acediur con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1.73m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

CAPTOPRIL

Ipotensione: raramente è stata osservata ipotensione in pazienti con ipertensione non complicata. Ipotensione sintomatica può più probabilmente presentarsi in pazienti ipertesi che presentino deplezione di volume e/o sodio a seguito di un'intensa terapia diuretica, restrizione salina nella dieta, diarrea, vomito o emodialisi. La deplezione di volume e/o sodio deve essere corretta prima della somministrazione di un ACE-Inibitore e deve essere considerata una dose iniziale più bassa.

Come con altri antipertensivi, un'eccessiva diminuzione della pressione in pazienti con malattia ischemica cardiovascolare o cerebrovascolare può aumentare il rischio di infarto del miocardio o di ictus. Nel caso in cui si sviluppi ipotensione, il paziente deve essere messo in posizione supina.

Potrebbe essere necessaria la replezione di volume con infusione venosa di soluzione salina.

Ipertensione renovascolare: c'è un aumentato rischio di ipotensione e di insufficienza renale quando pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o una stenosi dell'arteria in un singolo rene funzionante sono trattati con ACE-Inibitori. Una perdita di funzione renale può manifestarsi anche con lievi modificazioni della creatinina sierica. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto stretto controllo medico con basse dosi, con un aggiustamento cauto e controllando la funzione renale.

Angioedema: nei pazienti trattati con ACE-Inibitori, specialmente nelle prime settimane di trattamento, possono manifestarsi angioedema delle estremità, del viso, delle labbra, delle membrane mucose, della lingua, della glottide, o della laringe. Tuttavia, in rari casi, dopo trattamento a lungo termine con ACE-Inibitori si può sviluppare un grave angioedema. Il trattamento deve essere prontamente interrotto. Un angioedema che coinvolga la lingua, la glottide o la laringe può essere fatale. Deve essere istituita una

terapia di emergenza. Il paziente deve essere ospedalizzato e tenuto in osservazione almeno 12 o 24 ore e non deve essere dimesso prima della completa risoluzione dei sintomi.

Ipersensibilità/Angioedema:

Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus). I pazienti che assumono una terapia concomitante con inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono essere esposti a un rischio maggiore di angioedema (ad es., gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

Tosse: con l'uso degli ACE-Inibitori è stata riportata tosse. In modo caratteristico, la tosse si presenta come non produttiva, persistente e si risolve con l'interruzione della terapia.

Insufficienza epatica: raramente gli ACE-Inibitori sono stati associati ad una sindrome che inizia con ittero colestatico e progredisce fino alla necrosi epatica fulminante e (talvolta) fino alla morte. Il meccanismo di questa sindrome non è chiarito. I pazienti che assumano ACE-Inibitori e che sviluppino ittero o manifestino marcati incrementi degli enzimi epatici devono sospendere l'ACE-Inibitore e devono essere seguiti in maniera appropriata dal punto di vista medico.

Iperkaliemia: L'iperkaliemia può manifestarsi durante il trattamento con un inibitore di ACE, incluso captopril. I pazienti a rischio di manifestare iperkaliemia includono quelli con insufficienza renale, diabete mellito, ipoaldosteronismo o quelli che fanno uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti salini contenenti potassio; oppure pazienti che assumono altre sostanze attive associate ad aumenti nei livelli sierici di potassio (ad es., eparina, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo). Qualora l'uso concomitante degli agenti summenzionati venga considerato appropriato, si raccomanda un regolare monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Stenosi aortica e mitralica/cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva/shock cardiogeno: gli ACE-Inibitori devono essere impiegati con cautela nei pazienti con una ostruzione valvolare e del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, ed evitato in caso di shock cardiogeno e di ostruzione significativa dal punto di vista emodinamico.

Neutropenia/agranulocitosi: in pazienti che assumevano ACE-Inibitori, incluso captopril sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. La neutropenia si è manifestata raramente in pazienti con funzione renale normale senza altri fattori di rischio. Captopril deve essere usato con estrema cautela in pazienti con malattie del collagene, in terapia con immunosoppressori, allopurinolo o procainamide o con una combinazione di questi fattori di rischio specialmente in presenza di una pre-esistente disfunzione renale. Alcuni di questi pazienti sviluppano infezioni gravi che in alcuni casi non rispondono ad una intensa terapia antibiotica.

Se captopril fosse usato in questi pazienti, si raccomanda di effettuare una conta dei globuli bianchi e la formula leucocitaria prima della terapia, ogni due settimane durante i primi tre mesi di terapia con captopril e poi periodicamente. Durante il trattamento, a tutti i pazienti deve essere richiesto di segnalare ogni segno di infezione (es. mal di gola, febbre) casi in cui si deve determinare una formula leucocitaria. In caso di neutropenia accertata o sospetta (neutrofili meno di $1000/\text{mm}^3$) si devono sospendere captopril e tutti i farmaci somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5).

Nella maggior parte dei pazienti, la conta dei neutrofili torna rapidamente alla normalità alla sospensione del captopril.

Proteinuria: la proteinuria si può manifestare particolarmente nei pazienti con disfunzione renale pre-esistente o in trattamento con dosi di ACE-Inibitori relativamente elevate.

Una proteinuria superiore ad 1 g al giorno è stata riscontrata in circa lo 0,7% dei pazienti che assumevano captopril. La maggioranza dei pazienti aveva evidenza di una precedente malattia renale o aveva ricevuto dosi di captopril relativamente elevate (superiori a 150 mg/die), o entrambe le condizioni. Una sindrome nefrosica si è manifestata in circa 1/5 dei pazienti proteinurici. Nella maggior parte dei casi la proteinuria si è attenuata o risolta in sei mesi sia che si fosse proseguito il trattamento con captopril o no. I parametri di funzionalità renale, come l'azotemia o la creatinina, sono risultati raramente alterati nei pazienti con proteinuria.

I pazienti con precedente malattia renale devono effettuare determinazioni delle proteine urinarie (dip-stick sulle prime urine del mattino) prima del trattamento e poi periodicamente.

Reazioni anafilattoidi in corso di desensibilizzazione: in pazienti sottoposti a trattamento desensibilizzante con veleno di imenotteri e che assumevano un altro ACE-Inibitore raramente sono state riportate delle reazioni anafilattoidi prolungate, tali da mettere il paziente in pericolo di vita.

Negli stessi pazienti, queste reazioni si sono evitate con la temporanea sospensione dell'ACE-Inibitore, ma ricomparivano in seguito ad una incauta risomministrazione. Perciò è necessario esercitare cautela nei pazienti trattati con ACE-Inibitori sottoposti a tali procedure di desensibilizzazione.

Reazioni anafilattoidi durante esposizione a membrane ad alto flusso per dialisi/afèresi delle lipoproteine: in pazienti emodializzati con membrane per dialisi ad alto flusso sottoposti ad afèresi delle lipoproteine a bassa densità per adsorbimento con dextran-solfato sono state riportate reazioni anafilattoidi. In questi pazienti, si consideri l'impiego di differenti tipi di membrane per dialisi o di diverse classi di farmaci.

Chirurgia/anestesia: nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore o durante trattamento con anestetici che siano noti per causare una diminuzione della pressione arteriosa può manifestarsi ipotensione. In questo caso si può ricorrere ad una espansione del volume.

Pazienti diabetici: i livelli di glicemia devono essere attentamente controllati nei pazienti diabetici precedentemente trattati con antidiabetici orali o insulina, specificatamente durante il primo mese di trattamento con un ACE-Inibitore.

Come accade con altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, ACEDIUR è apparentemente meno efficace nell'abbassare la pressione sanguigna nella popolazione nera, probabilmente a causa della più alta presenza nella popolazione nera di ipertesi di stati a bassa renina.

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

IDROCLOROTIAZIDE

Disfunzione renale: nei pazienti con malattia renale i tiazidici possono determinare iperazotemia. Nei pazienti con disfunzione renale possono svilupparsi effetti da accumulo di farmaco. Se la disfunzione renale progressiva diviene evidente, indicata da un rialzo dell'azoto non proteico, è necessario un attento riesame della terapia, prendendo in considerazione una sospensione della terapia diuretica (vedere paragrafo 4.3).

Disfunzione epatica: i diuretici tiazidici devono essere impiegati con cautela in pazienti con disfunzione epatica o malattia epatica progressiva, dato che alterazioni minime dei liquidi o del bilancio elettrolitico possono portare a coma epatico (vedere paragrafo 4.3).

Effetti metabolici ed endocrini: la terapia con diuretici tiazidici può alterare la tolleranza al glucosio. Nei pazienti diabetici può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio dell'insulina o degli ipoglicemizzanti orali. Un diabete latente può rendersi manifesto durante la terapia con diuretici tiazidici.

Aumenti dei livelli di colesterolo e dei trigliceridi sono stati associati con una terapia diuretica con tiazidi.

In alcuni pazienti trattati con diuretici tiazidici può manifestarsi iperuricemia o addirittura gotta franca.

Squilibrio elettrolitico: come in ciascun paziente in terapia con diuretici, si deve procedere ad una determinazione periodica degli elettroliti sierici, a intervalli appropriati.

I tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, possono causare uno squilibrio idro-elettrolitico (ipopotassiemia, iposodiemia, e alcalosi ipocloremica). Sintomi premonitori di uno squilibrio idro-elettrolitico sono secchezza delle fauci, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, agitazione, dolore muscolare o crampi, affaticabilità, ipotensione, oliguria, tachicardia, e disturbi gastrointestinali come nausea o vomito.

Sebbene l'ipopotassiemia possa svilupparsi con l'uso di diuretici tiazidici, la concomitante terapia con captopril può ridurre l'ipopotassiemia indotta dal diuretico. Il rischio di ipopotassiemia è massimo nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti poliurici, in pazienti che ricevano un inadeguato apporto elettrolitico e nei pazienti che siano trattati contemporaneamente con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

Un'ipopotassiemia da diluizione può determinarsi nei pazienti edematosi nelle giornate molto calde. Il deficit di cloro è generalmente lieve e normalmente non richiede trattamento.

I tiazidi possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e causare un'intermittente, lieve elevazione del calcio sierico in assenza di disordini accertati del metabolismo del calcio. Una marcata ipercalcemia può essere la spia di un'iperparatiroidismo nascosto. I tiazidi devono essere interrotti prima di effettuare analisi per la funzione paratiroidea.

I tiazidi hanno mostrato di aumentare l'escrezione urinaria di magnesio che può risultare in ipomagnesiemia.

Miopia acuta e glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso: le sulfonamidi o i medicinali derivati dalla sulfonamide possono causare una reazione idiosincratca, con conseguente miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. Nonostante l'idroclorotiazide sia una sulfonamide, solo casi isolati di glaucoma acuto ad angolo chiuso, senza una definita associazione causale, sono stati riportati finora con idroclorotiazide. I sintomi comprendono l'insorgenza acuta di ridotta acuità visiva o dolore oculare e in genere si verificano entro poche ore o settimane dall'inizio della somministrazione del medicinale. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può causare una perdita permanente della vista. Il trattamento primario è quello di interrompere l'assunzione del medicinale il prima possibile. Può essere necessario prendere in considerazione un pronto trattamento medico o chirurgico qualora la pressione intraoculare dovesse rimanere incontrollata. Fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alla sulfonamide o alla penicillina.

Test anti-doping: l'idroclorotiazide contenuta in questo farmaco può produrre un risultato positivo in un test anti-doping.

Altro: reazioni di ipersensibilità possono manifestarsi in pazienti con storia o meno di allergia o asma bronchiale. È stata riportata la possibilità di una recrudescenza o di una attivazione di Lupus Eritematoso Sistemico.

COMBINAZIONE CAPTOPRIL/IDROCLOROTIAZIDE

Gravidanza: la terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE

inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Rischio di ipopotassiemia: la combinazione di un ACE-Inibitore con un diuretico tiazidico non esclude la possibilità che si verifichi ipopotassiemia. Deve essere effettuato un regolare monitoraggio dei livelli di potassio.

Combinazione con litio: si raccomanda di non usare ACEDIUR in associazione con litio a causa della potenziale tossicità di quest'ultimo (vedere paragrafo 4.5).

Lattosio: ACEDIUR contiene lattosio, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio - galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

CAPTOPRIL

Diuretici risparmiatori di potassio o supplementi del potassio: gli ACE-Inibitori attenuano la perdita di potassio indotta dal diuretico. I diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone, triamterene o amiloride), supplementi di potassio, sostituti salini contenenti potassio possono portare ad un incremento della potassiemia. Se l'uso concomitante è indicato a causa di una manifesta ipopotassiemia, devono essere usati con cautela e con frequenti controlli del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici (tiazidici o diuretici dell'ansa): un precedente trattamento con alte dosi di diuretici può portare ad una deplezione di volume e al rischio di ipotensione al momento di iniziare la terapia con captopril (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti dalla sospensione del diuretico, da un aumento del volume o dall'introito di sale, o iniziando la terapia con basse dosi di captopril.

Tuttavia, in studi specifici con idroclorotiazide o furosemide, non sono state osservate interazioni farmacologiche di significato clinico.

Altri antipertensivi: il captopril è stato somministrato con sicurezza insieme ad altri antipertensivi di comune impiego (beta-bloccanti e calcio-antagonisti a lunga durata d'azione). L'uso concomitante di questi farmaci può aumentare gli effetti ipotensivi del captopril.

Il trattamento con nitroglicerina e altri nitrati, o altri vasodilatatori, dovrebbe essere impiegato con cautela.

ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren:

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Trattamento dell'infarto acuto del miocardio: captopril può essere usato insieme ad acido acetilsalicilico (ai dosaggi cardiologici), trombolitici, beta-bloccanti e/o nitrati in pazienti con infarto del miocardio.

Antidepressivi triciclici/Antipsicotici: gli ACE-Inibitori possono potenziare gli effetti ipotensivi di alcuni antidepressivi triciclici ed antipsicotici (vedere paragrafo 4.4). Si può manifestare ipotensione posturale.

Allopurinolo, procainamide, citostatici o agenti immunosoppressivi: la contemporanea somministrazione di ACE-Inibitori può portare ad un maggior rischio di leucopenia specialmente quando questi ultimi vengono utilizzati in dosi più elevate di quelle normalmente raccomandate.

Simpaticomimetici: possono ridurre gli effetti antipertensivi degli ACE-Inibitori; i pazienti devono essere controllati con attenzione.

Antidiabetici: studi farmacologici hanno dimostrato che gli ACE-Inibitori, compreso il captopril, possono potenziare gli effetti ipoglicemizzanti dell'insulina e degli antidiabetici orali come la sulfonilurea nei diabetici. Nel caso in cui questa interazione

molto rara si dovesse verificare, può essere necessario ridurre la dose dell'antidiabetico durante il trattamento simultaneo con ACE-Inibitori.

Inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus):

i pazienti che assumono una terapia con inibitori di mTOR possono essere esposti a un maggiore rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo):

i pazienti che assumono cotrimossazolo concomitante (trimetoprim/sulfametossazolo) possono essere esposti a un maggiore rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

IDROCLOROTIAZIDE

Amfotericina B (parenterale), carbenoxolone, corticosteroidi, corticotropina (ACTH) o lassativi stimolanti: l'idroclorotiazide può intensificare lo squilibrio elettrolitico, particolarmente l'ipopotassiemia.

Sali di calcio: in caso di somministrazione contemporanea con diuretici tiazidici, si manifestano livelli aumentati di calcemia in conseguenza di una ridotta escrezione.

Glicosidi cardiaci: l'ipopotassiemia indotta dai diuretici aumenta la possibilità di intossicazione digitalica.

Colestiramina e colestipol: possono ritardare o diminuire l'assorbimento dell'idroclorotiazide. I diuretici derivati dalla sulfonamide devono essere somministrati almeno un'ora prima o da quattro a sei ore dopo questi farmaci.

Rilassanti muscolari non-depolarizzanti (ad es. tubocurarina cloridrato): gli effetti di queste sostanze possono essere potenziati dall'idroclorotiazide.

Medicinali associati a torsione di punta: a causa del rischio di ipopotassiemia, si deve usare cautela nella co-somministrazione di ACEDIUR con medicinali associati a torsione di punta, quali alcuni antiaritmici, antipsicotici ed altri medicinali noti per indurre torsione di punta.

COMBINAZIONE CAPTOPRIL/IDROCLOROTIAZIDE

Litio: aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità da litio sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio ed ACE-Inibitori. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità da litio e potenziare il già elevato rischio di tossicità da litio con ACE-Inibitori. La combinazione di captopril ed idroclorotiazide con litio non è pertanto raccomandata ed un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio deve essere effettuato nel caso in cui la combinazione risulti necessaria.

Antinfiammatori non steroidei: quando gli ACE inibitori sono somministrati simultaneamente con farmaci antinfiammatori non steroidei (per es. inibitori selettivi della Cox 2, acido acetilsalicilico a partire da 325 mg/die e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto antipertensivo.

L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli del potassio sierico specialmente in pazienti con pre-esistente compromessa funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante.

La somministrazione di farmaci FANS può ridurre gli effetti diuretici, natriuretici ed antipertensivi dei diuretici tiazidici.

Chimica clinica: il captopril può causare risultati falsi positivi al test urinario per l'acetone. L'idroclorotiazide può interferire nell'uso diagnostico del test della bentiromide. I tiazidici possono diminuire i livelli di iodoproteinemia senza segni di disturbo tiroideo.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

ACE inibitori:

L'uso di ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE inibitori è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide:

C'è limitata esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

Idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione l'uso di idroclorotiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni del bilancio elettrolitico e trombocitopenia. Idroclorotiazide in caso di prolungata esposizione, durante il terzo trimestre di gravidanza, può causare un'ischemia feto-placentare e rischio di ritardo nella crescita.

Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'ipertensione in donne in gravidanza eccetto che in rare situazioni dove nessun altro trattamento potrebbe essere usato.

Allattamento

Captopril:

Limitati dati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di Acediur in allattamento non è raccomandato per i neonati pretermine e nelle prime settimane dopo il parto, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non c'è abbastanza esperienza clinica.

Nei neonati più grandi, se ritenuto necessario per la madre, Acediur può essere assunto durante l'allattamento, ma in questo caso il neonato deve essere seguito per la possibile comparsa di effetti avversi.

Idroclorotiazide:

Idroclorotiazide viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I diuretici tiazidici ad alte dosi provocano intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. Si può verificare ipersensibilità ai medicinali derivati dalla sulfonamide, ipopotassiemia ed ittero nucleare. L'uso di Acediur durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se Acediur viene assunto durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute ai livelli più bassi possibili.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Come con altri antipertensivi, la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchine può essere ridotta, per esempio all'inizio del trattamento, o quando la posologia viene modificata, e anche quando usato in combinazione con l'alcol, ma questi effetti dipendono dalla suscettibilità individuale.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza è stata definita secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

CAPTOPRIL

Effetti indesiderati riportati con captopril e/o terapia con ACE-Inibitori comprendono:

Patologie del sistema emolinfopoietico:

molto raro: neutropenia/agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), pancitopenia soprattutto in pazienti con disfunzione renale (vedere paragrafo 4.4.), anemia (compresa l'aplastica e l'emolitica), trombocitopenia, linfadenopatia, eosinofilia.

Disturbi del sistema immunitario: malattie autoimmuni e/o positività per gli anticorpi anti-nucleo.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

raro: anoressia

molto raro: iperpotassiemia, ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi psichiatrici:

comune: disturbi del sonno.

molto raro: confusione, depressione.

Patologie del sistema nervoso:

comune: alterazione del gusto, vertigini.

raro: sonnolenza, cefalea e parestesia.

molto raro: accidenti cerebrovascolari, incluso l'ictus, e sincope.

Patologie dell'occhio:

molto raro: visione offuscata.

Patologie cardiache:

non comune: tachicardia o tachiaritmia, angina pectoris, palpitazioni.

molto raro: arresto cardiaco, shock cardiogeno.

Patologie vascolari:

non comune: ipotensione (vedere paragrafo 4.4), sindrome di Reynaud, arrossamento, pallore.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

comune: tosse secca, irritante (non produttiva) (vedere paragrafo 4.4) e dispnea.

molto raro: broncospasmo, rinite, alveolite allergica/polmonite eosinofila.

Patologie gastrointestinali:

comune: nausea, vomito, irritazione gastrica, dolore addominale, diarrea, costipazione, secchezza delle fauci.

raro: stomatite/ulcerazioni aftose.

molto raro: glossite, ulcera peptica, pancreatite.

Patologie epatobiliari:

molto raro: disfunzione epatica e colestasi (incluso ittero), epatiti inclusa la necrosi, aumento degli enzimi epatici e bilirubina.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

comune: prurito con o senza arrossamento, eruzione cutanea e alopecia.

non comuni: angioedema (vedere paragrafo 4.4).

molto raro: orticaria, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, fotosensibilità, eritroderma, reazioni penfigoidi e dermatite esfoliativa.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

molto raro: mialgia, artralgia.

Patologie renali e urinarie:

raro: disfunzione renale inclusa l'insufficienza renale, poliuria, oliguria, pollachiuria.

molto raro: sindrome nefrosica.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

molto raro: impotenza, ginecomastia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

non comune: dolore toracico, affaticabilità, malessere.

molto raro: febbre.

Esami diagnostici:

molto raro: proteinuria, eosinofilia, iperpotassiemia, iposodiemia, iperazotemia, ipercreatininemia, iperbilirubinemia, diminuzione dell'emoglobina, dell'ematocrito, dei leucociti, delle piastrine, positività per gli anticorpi anti-nucleo, VES elevata.

IDROCLOROTIAZIDE

Infezioni ed infestazioni: scialoadenite.

Patologie del sistema emolinfopoietico: leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica ed emolitica, depressione midollare.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: anoressia, iperglicemia, glicosuria, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (compresa l'iposodiemia e l'ipopotassiemia), aumento del colesterolo e dei trigliceridi.

Disturbi psichiatrici: agitazione, depressione, disturbi del sonno.

Patologie del sistema nervoso: perdita dell'appetito, parestesie, sensazione di testa leggera.

Patologie dell'occhio: xantopsia, transitoria visione offuscata, **miopia acuta e glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso.**

Patologie dell'orecchio e del labirinto: vertigine.

Patologie cardiache: ipotensione posturale, aritmie cardiache.

Patologie vascolari: angioite necrotizzante (vasculiti, vasculiti cutanee).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: disturbi respiratori (inclusi polmonite ed edema polmonare).

Patologie gastrointestinale: irritazione gastrica, diarrea, costipazione, pancreatite.

Patologie epatobiliare: ittero (ittero colestatico intraepatico).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: reazioni di fotosensibilità, arrossamento, reazioni simil-lupoidi, riattivazione di Lupus Eritematoso Cutaneo, orticaria, reazioni anafilattiche, necrolisi epidermotossica.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: spasmi muscolari.

Patologie renali e urinarie: disfunzione renale, nefrite interstiziale.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: febbre, debolezza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi da sovradosaggio sono: aumento della diuresi, squilibrio elettrolitico, ipotensione grave, depressione dello stato di coscienza (incluso il coma), convulsioni, paresi, aritmie cardiache, bradicardia, insufficienza renale.

Se l'ingestione è recente si devono applicare misure di prevenzione dell'assorbimento (ad es.: lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e solfato di sodio entro trenta minuti dall'ingestione) e si deve accelerare l'eliminazione.

Se si manifesta ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione di Trendelenburg e rapidamente devono essergli somministrati liquidi e cloruro di sodio. Può essere considerato un trattamento con angiotensina II. Bradicardia e reazioni vagali imponenti

devono essere trattate con atropina. Si può considerare l'uso di un pacemaker. E' essenziale il monitoraggio costante dei liquidi, degli elettroliti e del bilancio acido base e della glicemia. In caso di ipopotassiemia è necessaria la somministrazione di un sostituto del potassio.

Captopril può essere rimosso dal circolo mediante dialisi. Non è stato stabilito il livello di rimozione per emodialisi dell'idroclorotiazide.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE (Enzima di conversione dell'Angiotensina)-Inibitori, associazioni, codice ATC: C09BA01.

ACEDIUR è un'associazione di un ACE-Inibitore, il captopril, e un antipertensivo diuretico, l'idroclorotiazide. La combinazione di questi principi attivi ha un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in misura maggiore rispetto ai singoli componenti.

- Il captopril è un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) che inibisce l'ACE, l'enzima coinvolto nella conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, un vasocostrittore che stimola inoltre la secrezione di aldosterone dalla corteccia surrenale.

Questa inibizione porta a:

- una riduzione della secrezione di aldosterone,
 - un aumento dell'attività reninica plasmatica, dal momento che l'aldosterone non esercita il suo stimolo negativo,
 - una caduta delle resistenze periferiche totali (con un effetto preferenziale su muscoli e reni) che non è accompagnato da ritenzione idrica e di sodio o da tachicardia riflessa nel trattamento a lungo termine.

Il captopril inoltre espleta un effetto antipertensivo nei soggetti con concentrazioni plasmatiche di renina basse o normali.

Il captopril è efficace in tutti gli stadi dell'ipertensione, lieve, moderata o grave. Si osserva una riduzione della pressione arteriosa sisto-diastolica sia in posizione supina che eretta.

Dopo una singola dose, l'effetto antipertensivo si manifesta in 15 minuti e raggiunge il suo massimo tra 60 e 90 minuti dopo la somministrazione del farmaco. La durata d'azione è dose dipendente e varia tra 6 e 12 ore.

La pressione arteriosa si normalizza (diastolica in posizione seduta 90 mmHg) tra due settimane e un mese di trattamento e il farmaco mantiene la sua efficacia nel corso del tempo. I pazienti sono classificati come *responder* se la diastolica in posizione seduta diminuisce del 10% o più rispetto ai livelli pretrattamento.

In caso di interruzione del trattamento non si manifesta ipertensione di rimbalzo (*rebound*).

Il trattamento dell'ipertensione con captopril porta ad un aumento della compliance arteriosa, un aumento del flusso renale senza caduta del filtrato glomerulare, e una diminuzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

Informazioni aggiuntive:

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

- L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico che agisce inibendo il riassorbimento del sodio nel segmento di diluizione corticale dei tubuli renali. Aumenta l'escrezione di sodio e cloro nelle urine e, in minor grado, l'escrezione di potassio e magnesio, aumentando di conseguenza la portata urinaria ed esercitando un effetto antipertensivo. Il tempo di comparsa dell'attività diuretica è di circa 2 ore. L'attività diuretica raggiunge il massimo dopo 4 ore e si mantiene da 6 a 12 ore. Sopra una determinata dose, i diuretici tiazidici raggiungono un *plateau* in termini di effetto terapeutico mentre le reazioni avverse si moltiplicano. Quando il trattamento è inefficace, aumentare il dosaggio al di sopra di quanto consigliato è inutile e spesso rende manifeste le reazioni avverse.

- La somministrazione contemporanea di captopril e idroclorotiazide in corso di studi clinici ha portato a maggiori diminuzioni della pressione arteriosa rispetto alla somministrazione dei singoli componenti.

La somministrazione di captopril inibisce il sistema renina angiotensina aldosterone e tende a ridurre la perdita di potassio indotta dall'idroclorotiazide.

La combinazione di un ACE-Inibitore con un diuretico tiazidico produce un effetto sinergico e rende più basso il rischio di ipopotassiemia provocato dal solo diuretico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il captopril è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale e le massime concentrazioni sieriche si raggiungono dopo circa un'ora. L'assorbimento minimo è mediamente del 75%. Le concentrazioni plasmatiche di picco si raggiungono in 60-90 minuti. La presenza di cibo nel tratto gastrointestinale riduce l'assorbimento di circa il 30-40%. Approssimativamente il 25-30% del farmaco circolante si lega alle proteine plasmatiche. L'emivita apparente di eliminazione del captopril immodificato nel sangue è di circa 2 ore. Più del 95% della dose assorbita viene eliminata nelle urine entro 24 ore; il 40-50% è farmaco immodificato e il rimanente è costituito da metaboliti inattivi sotto forma di disolfidi (captopril disulfide e captopril cisteina disulfide). Una disfunzione renale può produrre accumulo del farmaco.

Studi negli animali indicano che il captopril non attraversa la barriera ematoencefalica in misura significativa.

Allattamento

In uno studio di dodici donne che assumevano captopril 100 mg per via orale 3 volte al giorno il valore medio del picco nel latte era 4,7 µg/L e si verificava 3,8 ore dopo la somministrazione della dose. Sulla base di questi dati, la massima dose giornaliera che un neonato allattato riceverebbe è inferiore allo 0,002% della dose giornaliera materna.

L'assorbimento orale dell'idroclorotiazide è relativamente rapido. L'emivita media plasmatica in individui a digiuno è stata indicata in 5-15 ore. L'idroclorotiazide è eliminata rapidamente dal rene ed escreta immodificata (95%) nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi sugli animali, effettuati durante l'organogenesi, con captopril e/o idroclorotiazide non hanno mostrato alcun effetto teratogeno ma il captopril ha mostrato tossità fetale in molte specie inclusi: mortalità fetale nel corso dell'ultimo periodo della gravidanza, ritardo della crescita e mortalità post-natale nel ratto.

I dati preclinici non rivelano altri specifici pericoli per l'uomo, sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, di tossicologia dopo dosi ripetute, di genotossicità e carcinogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

ACEDIUR 50 mg + 15 mg contiene:
cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido stearico.

ACEDIUR 50 mg + 25 mg contiene:
Cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, acido stearico, colore E110

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

ACEDIUR 50 mg + 15 mg compresse: 3 anni

ACEDIUR 50 mg + 25 mg compresse: 4 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

ACEDIUR 50 mg + 15 mg compresse
Astuccio contenente 12 compresse in blister opaco.

ACEDIUR 50 mg + 25 mg compresse
Astuccio contenente 12 compresse in blister opaco.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l., Via Sette Santi, 3 - Firenze

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ACEDIUR 50 mg + 15 mg compresse – 12 compresse A.I.C. n. 025767029.
ACEDIUR 50 mg + 25 mg compresse – 12 compresse A.I.C. n. 025767017.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

ACEDIUR 50 mg + 15 mg compresse
Data della prima autorizzazione: 2 Gennaio 1990
Data del rinnovo più recente: 31 Maggio 2010

ACEDIUR 50 mg + 15 mg compresse
Data della prima autorizzazione: 1 Aprile 1987
Data del rinnovo più recente: 31 Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco