

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CAPOTEN 25 mg compresse
CAPOTEN 50 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CAPOTEN 25 mg compresse

ogni compressa contiene: principio attivo: captopril 25 mg.
Eccipienti con effetto noto: lattosio

CAPOTEN 50 mg compresse

ogni compressa contiene: principio attivo: captopril 50 mg.
Eccipienti con effetto noto: lattosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

CAPOTEN 25 mg compresse: compresse per uso orale, quadrate, biconvesse, bianche, con doppia barra di frattura.

CAPOTEN 50 mg compresse: compresse per uso orale, oblunghe, biconvesse, bianche, con barra di frattura.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione: CAPOTEN è indicato nel trattamento dell'ipertensione. Può essere usato da solo o in associazione con altri ipotensivi, specie i diuretici tiazidici (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Insufficienza cardiaca congestizia: CAPOTEN è indicato nei pazienti con scompenso cardiaco ed è da usare in associazione a diuretici e digitale.

Infarto del miocardio: CAPOTEN è indicato nel post-infarto in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, anche in assenza di segni e sintomi di scompenso cardiaco. La terapia a lungo termine con CAPOTEN è in grado di migliorare la sopravvivenza, ritardare l'insorgenza e la progressione dello scompenso cardiaco e ridurre il rischio di reinfarto e la necessità di rivascolarizzazione coronarica.

Nefropatia diabetica: CAPOTEN è indicato nel trattamento dei pazienti affetti da nefropatia diabetica. In questi soggetti CAPOTEN è in grado di prevenire la progressione del danno renale, migliorando la prognosi e la sopravvivenza.

4.2 Polosogia e modo di somministrazione

CAPOTEN può essere preso prima, durante o dopo i pasti. Il dosaggio deve essere determinato individualmente.

Adulti

Iperensione arteriosa: nei pazienti non in trattamento con altra terapia antiipertensiva, iniziare con 50 mg giornalieri di CAPOTEN in una o due somministrazioni. Dopo due-quattro settimane, qualora si desiderasse un più marcato effetto antiipertensivo, la dose di CAPOTEN può essere aumentata a 100 mg giornalieri, sempre in una o due somministrazioni. Successivamente, nei pazienti in cui non fosse stato raggiunto un soddisfacente controllo dei valori pressori, è consigliabile aggiungere una modesta dose di diuretico tiazidico, ad es. 25 mg/die di idroclorotiazide (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Nei pazienti ipertesi già in terapia diuretica, si consiglia di aggiungere CAPOTEN a dosaggi inferiori (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). Questo accorgimento posologico è suggeribile anche per i pazienti fortemente sodio e/o volume depleti. Qualora dopo due settimane di tale terapia si desiderasse un ulteriore effetto antiipertensivo, incrementare la posologia del CAPOTEN seguendo lo schema precedentemente esposto. Nella terapia dell'ipertensione arteriosa essenziale lieve-moderata con CAPOTEN, il controllo dei valori pressori è ottenuto generalmente con posologie giornaliere comprese fra 50 e 100 mg. In casi particolari, o secondo giudizio del medico, è possibile utilizzare posologie superiori comunque non eccedenti i 450 mg al giorno.

Nei casi in cui si impone una rapida riduzione dei valori pressori, è possibile incrementare, sotto controllo medico, la posologia giornaliera di CAPOTEN ogni 24 ore fino al raggiungimento di un controllo soddisfacente della pressione arteriosa o finché non sia stata raggiunta la dose massima di CAPOTEN.

Insufficienza cardiaca congestizia: la dose iniziale di CAPOTEN è generalmente di 25 mg 2 o 3 volte al giorno. Al fine di minimizzare l'incidenza e la durata di effetti ipotensivi occasionali (possibili nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia già ipotesi) - vedere paragrafo 4.4 - è suggeribile in tali casi instaurare la terapia con dosi iniziali pari a 6,25 o 12,5 mg due o tre volte al giorno. In genere, la posologia efficace è compresa entro 150 mg/die. Ulteriori aumenti dei dosaggi giornalieri sono da attuare, possibilmente, solo dopo due settimane al fine di osservare se si ottenga una risposta soddisfacente. Non deve essere comunque superata la dose massima giornaliera di 450 mg. CAPOTEN si usa in associazione con un diuretico e digitale a dosi normali. La terapia deve essere iniziata in ospedale (vedere paragrafo 4.4).

Infarto del miocardio: la terapia con CAPOTEN va iniziata in 3^a giornata, con una dose di 6,25 mg ripetibile, ad intervalli di 12 ore. La dose giornaliera di CAPOTEN andrà gradualmente incrementata: 12,5 mg tre volte al giorno, nei successivi due giorni; e poi 25 mg tre volte al giorno, fino alla dimissione del paziente. Successivamente, la posologia dovrà

essere incrementata, se ben tollerata, sino a 150 mg/die, in dosi refratte e continuata cronicamente. In caso di ipotensione sintomatica, può essere necessaria una riduzione della posologia giornaliera ed il trattamento può essere proseguito con dosi inferiori. CAPOTEN può essere impiegato in associazione con i farmaci normalmente utilizzati nella terapia dei pazienti infartuati (Trombolitici, ASA, beta-bloccanti, ecc.).

Nefropatia diabetica: il dosaggio di CAPOTEN raccomandato in pazienti con nefropatia diabetica è di 75-100 mg/die in dosi refratte. Nel caso sia necessario ottenere ulteriori riduzioni della pressione arteriosa, altri farmaci quali diuretici, beta-bloccanti, antipertensivi ad azione centrale e vasodilatatori possono essere associati al CAPOTEN (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). L'eliminazione di CAPOTEN può risultare diminuita in soggetti con riduzione della funzione renale. Pertanto, tali pazienti possono rispondere al trattamento con dosaggi inferiori di farmaco o con somministrazioni meno frequenti. Nei pazienti con grave riduzione della funzione renale, la dose iniziale di CAPOTEN deve essere ridotta con successivi piccoli incrementi posologici effettuati ad intervalli di una, due settimane. Inoltre, in tali pazienti, nel caso di associazione con diuretici, è necessario somministrare diuretici dell'ansa e non tiazidici.

Pazienti anziani: in tali pazienti è consigliabile iniziare la terapia con bassi dosaggi.

Bambini: in questi pazienti, affetti da ipertensione grave secondaria, la dose iniziale di CAPOTEN è di 0,3 mg/kg, somministrata sotto stretto controllo medico. Il trattamento nei lattanti e nei bambini potenzialmente soggetti ad avere ipotensione, come quelli in terapia diuretica, può iniziare con 0,15 mg/kg. La dose di CAPOTEN è somministrata due volte al giorno, o a seconda della risposta del singolo paziente.

Pazienti con disfunzioni renali: in presenza di disfunzione renale, si verifica ritenzione di CAPOTEN. In questi pazienti è pertanto necessario regolare il dosaggio. Dopo che si è ottenuto l'effetto terapeutico desiderato, si consigliano i seguenti intervalli nel dosaggio per evitare l'accumulo del farmaco:

<u>Clearance della</u> <u>Creatinina</u> (ml/min./1,73 m ²)	<u>Intervallo</u> <u>del dosaggio</u> (ore)
> 75	8
75 - 35	12 - 24
34 - 20	24 - 48
19 - 8	48 - 72
7 - 5	72 - 108
	(da 3 a 4 1/2 giorni)

4.3 **Controindicazioni**

Ipersensibilità al Captopril, ad uno qualsiasi degli eccipienti o a qualsiasi

altro ACE inibitore.

Storia di angioedema associata a una precedente terapia con ACE inibitore.

Edema angioneurotico ereditario/idiopatico.

Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Stenosi aortica.

L'uso concomitante di CAPOTEN con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare $GFR < 60$ ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Angioedema: in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso captopril è stato segnalato edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e / o della laringe. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In questi casi, captopril deve essere prontamente sospeso e si deve istituire un appropriato monitoraggio per assicurarsi della completa remissione dei sintomi prima di dimettere il paziente. Il gonfiore limitato al viso e alle labbra generalmente si risolve senza trattamento sebbene gli antistaminici possono considerarsi utili per alleviare i sintomi.

L'edema angioneurotico associato ad edema della laringe può essere fatale. Qualora vi sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, che può provocare ostruzione delle vie aeree, deve essere prontamente somministrata una terapia appropriata che può includere una soluzione di epinefrina 1:1000 sottocutanea (da 0,3 ml a 0,5 ml) e / o misure atte a garantire la pervietà delle vie aeree.

In pazienti neri trattati con ACE inibitori è stata segnalata una maggiore incidenza di angioedema rispetto a pazienti non-neri.

Pazienti con una storia clinica di angioedema non correlato alla terapia con ACE inibitori possono avere un rischio aumentato di angioedema durante il trattamento con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3).

Angioedema intestinale è stato segnalato raramente in pazienti trattati con ACE inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito) in alcuni casi non preceduto da angioedema del viso e con livelli normali di esterasi C-1. L'angioedema è stato diagnosticato con TAC addominale, o ultrasuoni o al momento di interventi chirurgici e i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE inibitore. L' angioedema intestinale deve essere considerato nella diagnosi differenziale dei pazienti trattati con ACE inibitori che presentano dolore addominale (vedere paragrafo 4.8).

Tosse: tosse è stata segnalata con l'uso di ACE inibitori. Tipicamente la tosse è non produttiva, persistente e si risolve con l'interruzione della terapia.

Insufficienza epatica: raramente gli ACE inibitori sono stati associati con

una sindrome che inizia con ittero colestatico e progredisce a necrosi epatica fulminante e (a volte) a morte. Il meccanismo di questa sindrome non è chiaro. Pazienti trattati con ACE inibitori che sviluppino ittero o un marcato incremento di enzimi epatici devono sospendere la terapia con ACE inibitori e ricevere un appropriato trattamento medico.

Reazioni anafilattoidi durante esposizione a membrane ad alto flusso per dialisi/afèresi delle lipoproteine: sono state segnalate, in pazienti in emodialisi con membrane ad alto flusso per dialisi o sottoposti ad afèresi delle lipoproteine a bassa densità con assorbimento di destran-solfato. In questi pazienti si deve prendere in considerazione l'uso di un diverso tipo di membrana per dialisi o una differente classe di farmaci.

Reazioni anafilattoidi durante la desensibilizzazione: raramente in pazienti in trattamento desensibilizzante al veleno di imenotteri (p. es.: insetti come api, vespe, ecc.), durante la contemporanea somministrazione di un altro ACE-Inibitore sono state segnalate reazioni anafilattoidi sostenute con pericolo di vita. In questi pazienti tali reazioni sono state evitate quando l'ACE inibitore è stato temporaneamente sospeso, ma sono ricomparse in seguito a riesposizione accidentale del paziente.

Pertanto, in pazienti in trattamento con ACE-Inibitori sottoposti a tali procedure di desensibilizzazione si deve usare cautela.

Proteinuria: proteinuria può verificarsi in particolare in pazienti con esistente funzione renale compromessa o a seguito di dosi relativamente elevate di ACE-inibitori. Proteine urinarie totali superiori a 1 g/die sono state osservate nello 0,7% dei pazienti trattati con captopril. La maggior parte dei pazienti riportava una pregressa nefropatia o aveva ricevuto dosi relativamente alte di captopril (oltre 150 mg/die), o entrambe queste condizioni. In un quinto dei pazienti con proteinuria si è manifestata una sindrome nefrosica. Nella maggior parte dei casi, la proteinuria è diminuita o scomparsa entro sei mesi, anche quando il trattamento con captopril non è stato interrotto. Nei pazienti con proteinuria alcuni parametri della funzione renale, come azotemia e creatinina, sono raramente risultati alterati.

I pazienti con nefropatia pregressa devono essere sottoposti ad un dosaggio delle proteine urinarie (dip-stick sulla prima urina del mattino) prima del trattamento e poi periodicamente.

Neutropenia/Agranulocitosi: neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia sono state segnalate in pazienti in trattamento con ACE inibitori incluso captopril.

In pazienti con funzione renale normale e nessun altro fattore di rischio, la neutropenia si manifesta raramente. Captopril deve essere usato con estrema cautela in pazienti con malattie vascolari del collagene, in terapia con farmaci immunosoppressori, in trattamento con allopurinolo o procainamide o con una combinazione di questi fattori di rischio, specialmente in presenza di una pre-esistente compromissione della funzione renale. Alcuni di questi pazienti sviluppano gravi infezioni che in pochi casi non rispondono ad una terapia antibiotica intensiva. Se

captopril viene usato in questi pazienti, si deve eseguire una leucometria con formula leucocitaria prima di iniziare la terapia con captopril, ogni due settimane durante i primi tre mesi di terapia e periodicamente in seguito. Durante il trattamento tutti i pazienti devono essere istruiti a segnalare ogni segno di infezione (ad es. mal di gola, febbre), in tal caso si deve determinare la formula leucocitaria.

La terapia con captopril e altri farmaci (vedere paragrafo 4.5) deve essere interrotta in caso di conferma o sospetto di neutropenia (conta dei neutrofilari $<1000/\text{mm}^3$). Nella maggior parte dei pazienti la conta dei neutrofilari ritorna rapidamente nella norma una volta interrotta l'assunzione di captopril.

Ipotensione: raramente l'ipotensione è osservata in pazienti con una ipertensione non complicata. L'ipotensione sintomatica è più probabile che si manifesti in pazienti ipertesi che sono volume e/o sodio depletati a seguito di una forte terapia diuretica, restrizione di sale nella dieta, diarrea, vomito o emodialisi. Il volume e/o la deplezione di sodio devono essere corretti prima di iniziare la somministrazione di un ACE inibitore e si deve considerare la più bassa dose iniziale di farmaco. Un effetto ipotensivo esagerato può anche verificarsi, ma con minore frequenza e minore intensità, dopo la seconda o terza dose. Questa risposta accentuata è attribuita al fatto che l'angiotensina II ha un ruolo importante nel mantenimento della pressione arteriosa in condizioni di deplezione sodio-volume. La possibilità di effetti ipotensivi può essere ridotta al minimo sospendendo il diuretico o aumentando l'assunzione di sodio circa una settimana prima di iniziare il trattamento con CAPOTEN. In alternativa il paziente va tenuto sotto osservazione medica per almeno tre ore dopo la dose iniziale. Come con altri agenti antipertensivi un eccessivo abbassamento della pressione arteriosa nei pazienti con malattia ischemica cardiovascolare o cerebrovascolare può aumentare il rischio di infarto del miocardio o ictus. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina praticandogli, se necessario, una fleboclisi di soluzione fisiologica.

Questa transitoria risposta ipotensiva non costituisce una controindicazione alla somministrazione di ulteriori dosi che possono essere date senza difficoltà una volta che, dopo l'espansione della volemia, la pressione arteriosa sia aumentata. I pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave a valori pressori normali o bassi possono anche presentare marcate cadute della pressione arteriosa, che, in rari casi sono state accompagnate da aritmia o disturbi di conduzione, dopo l'una o l'altra delle dosi iniziali di CAPOTEN. In questi casi, in considerazione del potenziale abbassamento della pressione arteriosa e della gravità dell'insufficienza cardiaca congestizia, la terapia deve essere iniziata in ospedale. I pazienti vanno attentamente seguiti per le prime due settimane di trattamento ed ogni volta che la dose iniziale di CAPOTEN e/o di diuretico viene aumentata.

Chirurgia/anestesia: in pazienti sottoposti ad interventi di alta chirurgia o

durante il trattamento con agenti anestetici che abbassano la pressione sanguigna si può verificare ipotensione. Se si verifica ipotensione questa può essere corretta mediante espansione della volemia.

Iperensione renovascolare: vi è un rischio maggiore di ipotensione e insufficienza renale quando pazienti con stenosi dell'arteria renale bilaterale o stenosi dell'arteria di un singolo rene funzionante sono trattati con ACE inibitori. La perdita della funzione renale può verificarsi solo con lievi alterazioni della creatinina sierica. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto stretto controllo medico con basse dosi di CAPOTEN, attenti aggiustamenti del dosaggio e monitorando la funzionalità renale.

Insufficienza cardiaca: in seguito a trattamento a lungo termine con captopril, circa il 20% dei pazienti sviluppa aumenti stabili di azotemia e creatinina sierica maggiori del 20% rispetto alla norma o al valore di riferimento.

Meno del 5 % dei pazienti, generalmente quelli con preesistente malattia renale grave, ha richiesto l'interruzione del trattamento a causa di un aumento progressivo della creatinina.

Iperkaliemia: in alcuni pazienti trattati con ACE inibitori, incluso captopril, sono stati osservati aumenti dei livelli sierici di potassio.

I pazienti a rischio per lo sviluppo di iperkaliemia includono quelli con insufficienza renale, diabete mellito, o quelli trattati in concomitanza con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti contenenti sali di potassio, o quei pazienti che assumono altri farmaci associati ad aumenti di potassio sierico (ad esempio eparina). Se si ritiene necessario l'uso concomitante dei farmaci sopra citati, si raccomanda di monitorare regolarmente il potassio sierico.

Reazioni di ipersensibilità: eruzioni cutanee e sintomi ad esse associati (prurito, febbre e occasionalmente eosinofilia) sono una possibile evenienza (vedere paragrafo 4.8). L'eruzione cutanea è in genere lieve e scompare nel giro di giorni dopo una riduzione del dosaggio e/o la somministrazione di un antistaminico per alcuni giorni. In alcuni casi, la remissione dell'eruzione cutanea avviene spontaneamente, senza modificazioni della posologia. In alcuni pazienti si è manifestato angioedema del viso, delle mucose orali, e delle estremità, reversibile con la sospensione del farmaco.

Informazioni ai pazienti: i pazienti devono essere avvertiti di segnalare immediatamente al medico l'eventuale comparsa di segni indicativi di neutropenia (come ad esempio: mal di gola e febbre). Dopo trattamento con CAPOTEN, alcuni pazienti con insufficienza cardiaca congestizia sono stati in grado di aumentare in maniera straordinaria la loro attività fisica. E' comunque prudente che tali pazienti siano avvertiti di aumentare lentamente e cautamente la loro attività fisica.

Stenosi aortica e della valvola mitrale / cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva / shock cardiogeno: gli ACE inibitori devono essere usati con cautela in pazienti con ostruzione valvolare e del tratto di efflusso del ventricolo sinistro e devono essere evitati in caso di shock cardiogeno e

ostruzione emodinamicamente significativa.

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

Rischio di ipokaliemia: la combinazione di un ACE inibitore con un diuretico tiazidico non esclude la presenza di ipokaliemia. Pertanto deve essere eseguito un controllo regolare della kaliemia.

Combinazione con litio: CAPOTEN non è raccomandato in associazione con litio a causa del potenziamento della tossicità del litio (vedere paragrafo 4.5).

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.

Differenze etniche: così come con altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, CAPOTEN è apparentemente meno efficace nel ridurre la pressione sanguigna nei pazienti appartenenti alla popolazione nera, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione ipertesa nera.

Gravidanza: la terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza.

L'uso degli ACE inibitori è stato associato a lesioni fetali e neonatali, e a morte. E' stato inoltre riportato oligoidramnios.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi 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 accertata 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).

Uso pediatrico: poiché nei neonati e nei bambini della prima infanzia la funzione renale non è equivalente a quella degli adulti, si devono usare dosi più basse di CAPOTEN, mantenendo il paziente sotto stretto controllo medico.

Sono state riportate eccessive, prolungate e imprevedibili riduzioni della pressione sanguigna e delle complicanze associate, incluse oliguria e convulsioni.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

CAPOTEN 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 **Interazione con altri medicinali ed altre forme d' interazioni**

ALTRI AGENTI ANTIIPERTENSIVI: il captopril è stato somministrato senza problemi di sicurezza come trattamento concomitante con altri agenti anti-ipertensivi di uso comune (ad es.: beta-bloccanti e bloccanti dei canali del calcio a lunga durata d'azione). L'uso concomitante di questi agenti può aumentare l'effetto ipotensivo di captopril. Il trattamento con nitroglicerina e altri nitrati o altri vasodilatatori deve essere usato con cautela.

AGENTI ALFA BLOCCANTI: l'uso concomitante di agenti alfa bloccanti può aumentare l'effetto antiipertensivo del captopril e aumentare il rischio di ipotensione ortostatica.

DIURETICI RISPARMIATORI DI POTASSIO O INTEGRATORI DI POTASSIO: gli ACE inibitori riducono la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, triamterene, o amiloride), integratori di potassio o sostituti contenenti sali di potassio possono portare ad aumenti significativi del potassio sierico. Se a causa di ipokaliemia accertata è indicato l'uso concomitante, questi devono essere usati con cautela e con frequenti controlli del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici (tiazidi o diuretici dell'ansa): un precedente trattamento con dosi elevate di diuretico può risultare in una deplezione del volume con rischio di ipotensione quando si inizia una terapia con captopril (vedere paragrafo 4.4). L'effetto ipotensivo può essere ridotto sospendendo il diuretico, aumentando la volemia o l'assunzione di sale oppure iniziando la terapia con una dose ridotta di captopril. Tuttavia in studi specifici con idroclorotiazide o furosemide, non sono state riscontrate interazioni farmacologiche clinicamente significative.

DUPLICE BLOCCO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE: 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).

TRATTAMENTI DI INFARTO ACUTO DEL MIOCARDIO: captopril può essere usato insieme con acido acetilsalicilico (a dosi cardiologiche), trombolitici,

beta-bloccanti e/o nitrati in pazienti con infarto del miocardio.

AGENTI AD ATTIVITA' VASODILATATRICE: nitroglicerina o altri nitrati (usati per il trattamento dell'angina) o altri medicinali ad attività vasodilatatrice dovranno, se possibile, essere interrotti prima di iniziare la terapia con CAPOTEN. Se tali medicinali saranno risomministrati durante terapia con CAPOTEN, questi dovranno essere utilizzati con cautela, e ai dosaggi inferiori.

ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI/ANTIPSIKOTICI: gli ACE inibitori possono potenziare gli effetti ipotensivi di alcuni antidepressivi triciclici e antipsicotici (vedere paragrafo 4.4). Si può verificare ipotensione posturale.

ALLOPURINOLO, PROCAINAMIDE, CITOSTATICI O AGENTI IMMUNOSOPRESSIVI: la somministrazione concomitante con ACE inibitori può portare ad un aumento del rischio di leucopenia specialmente quando questi ultimi vengono utilizzati in dosi superiori a quelle attualmente raccomandate.

AGENTI CON ATTIVITA' SUL SISTEMA NERVOSO SIMPATICO: il sistema nervoso simpatico può avere una importanza particolare nel regolare la pressione nei pazienti in terapia con captopril da solo o in associazione con diuretici.

Comunque, agenti con attività sul sistema nervoso simpatico (per es. agenti bloccanti gangliari o bloccanti del neurone adrenergico) dovranno essere usati con cautela. I farmaci che bloccano il sistema beta-adrenergico aggiungono alcuni effetti antiipertensivi al captopril, ma la risposta è meno che additiva.

SIMPATICOMIMETICI: possono ridurre l'effetto antiipertensivo degli ACE inibitori pertanto i pazienti devono essere attentamente monitorati.

INIBITORI DELLA SINTESI ENDOGENA DELLE PROSTAGLANDINE: è stato riportato che l'indometacina può ridurre gli effetti antiipertensivi del captopril.

FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI: è stato visto che farmaci antiinfiammatori non steroidei e ACE inibitori esercitano un effetto additivo nell'aumento del potassio sierico mentre la funzione renale può ridursi. Questi effetti sono, in linea di principio, reversibili. Raramente, può verificarsi insufficienza renale acuta, in particolare in pazienti con compromissione della funzione renale come anziani o soggetti disidratati. La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antiipertensivo di un ACE inibitore. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve esser preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante.

LITIO: durante la somministrazione concomitante di litio con ACE inibitori sono stati segnalati aumenti reversibili dei livelli sierici di litio e sintomi di tossicità da litio. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità del litio e potenziare ulteriormente il rischio di tossicità da litio con ACE-inibitori. Pertanto l'associazione di captopril con il litio non è raccomandata e, ove necessario, deve essere eseguito un attento

controllo dei livelli sierici di litio.

ANTIDIABETICI: studi farmacologici hanno mostrato che gli ACE-Inibitori, incluso captopril, possono potenziare l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina e degli antidiabetici orali come sulfonilurea nei pazienti diabetici. Qualora questa interazione molto rara dovesse verificarsi, può essere necessario ridurre la dose dell'antidiabetico durante il trattamento simultaneo con ACE-inibitori.

CHIMICA CLINICA: captopril può causare una falsa positività del test urinario per l'acetone.

4.6 **Gravidanza e allattamento**

Gravidanza

L'uso di CAPOTEN non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di CAPOTEN 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 accertata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

E' noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzione renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio, morte) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia, morte). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione 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).

Allattamento

Limitati dati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno. Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di Capoten 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 perchè non c'è abbastanza esperienza clinica.

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

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

Così come con altri antiipertensivi, la capacità di guidare e usare macchinari può essere ridotta, ad esempio all'inizio del trattamento o quando la dose viene modificata, e anche quando il medicinale è utilizzato in combinazione con alcool, questi effetti dipendono dalla suscettibilità dell'individuo.

4.8 **Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse sono di seguito elencate secondo la Classificazione per Sistemi ed Organi, utilizzando la terminologia MedDRA (inserendo il PT) e secondo la seguente frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10.000$)

Gli effetti indesiderati per il captopril e/o terapia con ACE inibitori includono:

Patologie del sistema emolinfopoietico:

molto raro: neutropenia/agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), pancitopenia (particolarmente in pazienti con disfunzione renale - vedere paragrafo 4.4), anemia (inclusa anemia aplastica e emolitica), trombocitopenia, linfadenopatia, eosinofilia, malattie auto-immuni (incluse manifestazioni del tipo malattia da siero), titolazione ANA positiva.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

non comune: appetito ridotto.

molto raro: iperkaliemia, ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4), iponatriemia.

Disturbi psichiatrici:

comune: disturbi del sonno, insonnia.

molto raro: stato confusionale, depressione.

Patologie del sistema nervoso:

comune: compromissione del gusto, capogiro.

non comune: cefalea, parestesia.

raro: sonnolenza.

molto raro: accidente cerebrovascolare, insufficienza cerebrovascolare, sincope.

Patologie dell'occhio:

molto raro: visione offuscata.

Patologie cardiache:

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

molto raro: arresto cardiaco, shock cardiogenico.

Patologie vascolari:

non comune: ipotensione (vedere paragrafo 4.4), sindrome di Raynaud, rossore, pallore, ipotensione ortostatica.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

comune: tosse (vedere paragrafo 4.4), dispnea.

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

Patologie gastrointestinali:

comune: nausea, vomito, fastidio epigastrico, dolore addominale, diarrea, costipazione, bocca secca, dispepsia, ulcera peptica.

raro: stomatite/ulcera aftosa, angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.4).

molto raro: glossite, pancreatite.

Patologie epatobiliari:

molto raro: compromissione della funzione epatica, colestasi, ittero, epatite, necrosi epatica, enzima epatico aumentato, bilirubina ematica aumentata, transaminasi aumentate, fosfatasi alcalina ematica aumentata.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

comune: prurito (con o senza eruzione cutanea), eruzione cutanea, alopecia.

non comune: angioedema (vedere paragrafo 4.4).

molto raro: orticaria, sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme, reazione di fotosensibilità, eritroderma, penfigoide, dermatite esfoliativa.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

molto raro: mialgia, artralgia.

Patologie renali e urinarie:

raro: danno renale, insufficienza nella funzione 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, affaticamento, malessere, astenia.

molto raro: piressia.

Esami diagnostici:

molto raro: proteinuria, eosinofilia, potassio ematico aumentato, sodio ematico diminuito, urea ematica aumentata, creatinina ematica aumentata, bilirubina ematica aumentata, emoglobina ridotta, ematocrito ridotto, conta dei leucociti diminuita, conta delle piastrine diminuita, titolazione ANA positiva, VES elevata.

Morbilità e mortalità fetale/neonatale:

L'uso degli ACE inibitori durante la gravidanza è stato associato a danno fetale e neonatale tra cui ipotensione, ipoplasia cranica neonatale, anuria, insufficienza renale reversibile o irreversibile e morte. Inoltre è stata anche segnalata oligoidramnios probabilmente dovuta alla diminuzione della funzione renale del feto; oligoidramnios in questo stato è stata associata con contrattura degli arti del feto, deformazione cranio facciale e sviluppo di ipoplasia polmonare. Sono stati anche segnalati prematurità, ritardo di crescita intrauterina e pervietà del dotto arterioso. Di recente, a seguito di esposizione al medicinale limitatamente al primo trimestre di gravidanza, sono state segnalate prematurità, dotto arterioso pervio e altre malformazioni cardiache strutturali, e malformazioni neurologiche (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi da sovradosaggio sono: grave ipotensione, shock, stupore, bradicardia, disturbi elettrolitici e insufficienza renale.

Misure atte a prevenire l'assorbimento (ad es. lavaggio gastrico, somministrazione di adsorbenti e solfato di sodio entro 30 minuti dopo l'assunzione) e accelerare l'eliminazione devono essere applicate se l'ingestione è recente. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere messo in posizione antishock e deve essere rapidamente ottenuta un'integrazione di Sali e liquidi.

Dovrebbe essere considerato il trattamento con angiotensina-II. La bradicardia o reazioni vagali estese devono essere trattate con atropina. Può essere considerato l'uso di un pacemaker. Captopril può essere rimosso dalla circolazione mediante emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-Inibitori, non associati

Codice ATC: C09AA01

Meccanismo d'azione: CAPOTEN (captopril) inibisce l'enzima convertitore dell'Angiotensina I in Angiotensina II (ACE) nel sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA); inoltre blocca la chininasi II (identica all'ACE) responsabile della degradazione delle chinine (bradichinina), sostanze ad azione vasodilatatrice diretta o mediata da prostaglandine. Comunque, non esiste una reale correlazione tra i livelli di renina e la risposta al farmaco. Effetti: riduzione resistenze periferiche, riduzione volume circolante per riduzione aldosterone. Risultato: diminuzione della pressione arteriosa, in clino- ed ortostatismo. L'inizio della diminuzione della pressione arteriosa avviene dopo circa 15'. L'effetto massimo si ha dopo circa 90'. Gli effetti sulla riduzione della pressione del captopril e dei diuretici tiazidici si sommano. Durata effetto: dose-dipendente. Effetti clinici ed emodinamica nell'iperteso: non aumento dell'indice cardiaco; non aumento frequenza cardiaca. A livello renale: aumento flusso ematico. Studi sperimentali e clinici hanno evidenziato la capacità del Captopril di indurre una regressione dell'ipertrofia ventricolare, mantenendo una normale funzione sistolica ed inducendo un miglioramento della capacità di riempimento ventricolare nella prima fase diastolica. Insufficienza cardiaca congestizia: diminuisce le resistenze vascolari sistemiche; aumenta la portata cardiaca (per aumento della gittata); diminuisce la pressione capillare polmonare; non aumenta la frequenza cardiaca. Globalmente si ha la riduzione sia del pre-carico che del post-carico. CAPOTEN ha migliorato la sopravvivenza a lungo termine nei soggetti con infarto acuto del miocardio che evidenziavano una disfunzione ventricolare (frazione di eiezione $\leq 40\%$) anche in assenza di segni o sintomi di scompenso cardiaco. La prognosi di tali pazienti è risultata migliorata e si è osservata una riduzione della insorgenza e della progressione di scompenso cardiaco ed anche della necessità di ospedalizzazione per tale patologia. Inoltre, nei pazienti trattati con CAPOTEN è stata osservata una minore incidenza di re-infarto. Tali effetti sono risultati additivi a quelli della terapia di base del post-infarto (trombolitici, aspirina, beta-bloccanti, ecc.), e indipendenti dall'età, sesso, sede dell'infarto ed entità della disfunzione ventricolare. Il meccanismo d'azione del CAPOTEN che può giustificare i suddetti effetti consiste nella

riduzione della progressiva dilatazione ventricolare sinistra (rimodellamento) e del deterioramento della funzione ventricolare, unitamente ad una attività anti-ischemica ed alla inibizione dell'attivazione neuroumorale frequentemente presente in questi pazienti. Effetti metabolici: CAPOTEN non modifica il metabolismo glicidico, lipidico, ne' altera i livelli di acido urico. Studi clinici controllati condotti in soggetti con diabete insulino-dipendente e proteinuria hanno dimostrato una riduzione del 51% del deterioramento della funzione renale ed un analogo decremento di eventi clinici (necessità di terapia dialitica, trapianto renale, morte), rispetto al gruppo di controllo. L'effetto del trattamento nel ridurre la progressione del danno renale risulta indipendente dalla riduzione della pressione arteriosa. Inoltre, in altri studi condotti su soggetti diabetici con microalbuminuria CAPOTEN ha ridotto l'entità della proteinuria e rallentato il declino della funzione renale nel corso di 2 anni di trattamento. Non si sviluppa tachifilassi (osservazione dopo 30 mesi di terapia ininterrotta).

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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Viene rapidamente assorbito. Le concentrazioni massime sono raggiunte circa ad un'ora dalla somministrazione. A stomaco vuoto l'assorbimento minimo medio è di circa il 75%. Questo assorbimento è ridotto fino al 35-40% in presenza di cibo nel tratto gastro-intestinale. Circa il 25-30% di CAPOTEN assorbito si lega alle proteine plasmatiche. L'emivita ematica della radioattività dopo una dose radioattiva è probabilmente meno di 3 ore (Capropril immodificato). L'eliminazione del CAPOTEN avviene per il 75% con le urine (50% immodificato ed il rimanente sotto forma coniugata). Gran parte di una dose viene eliminata entro 12 ore.

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.

5.3 Dati di sicurezza preclinica

Tossicità acuta: DL50 orale 6000 mg/kg; endovenosa 1000 mg/kg; intraperitoneale 400 mg/kg nei topi. Tossicità subacuta: Cani: (trattati 4 mesi) 100 mg/kg/die e 200 mg/kg/die per via orale: nessun segno di tossicità. Ratti: (trattati 3 mesi) 50 mg/kg/die, 150 mg/kg/die e 450 mg/kg/die per via orale - Nessuna evidenza di tossicità ematochimica - Lieve riduzione ponderale, dose dipendente. Tossicità cronica: Cani (trattati 1 anno) 50 mg/kg/die, 100 mg/kg/die. Nessun effetto di tossicità. Ratti (trattati 2 anni) 50 mg/kg/die, 150 mg/kg/die e 450 mg/kg/die per via orale - Lieve riduzione ponderale dose dipendente. Lieve riduzione eritrociti, lieve leucocitosi, lieve aumento azotemia nel gruppo trattato con dosaggi maggiori. Scimmie (trattate 1 anno): nessun effetto collaterale a 50 mg/kg/die. Teratologia: Ratti: nessun effetto sulla fertilità, nessuna azione embriotossica, fetotossica o teratogenica, nessun effetto dannoso su ratte o prole fino a dosaggi di 400 mg/kg durante la gestazione. Conigli: nessuna evidenza embriotossica, tuttavia il 21, 31, 94 e 94% dei feti trattati rispettivamente con 15, 50, 150 e 450 mg/kg sono deceduti vari giorni dopo l'interruzione del trattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, amido, lattosio, acido stearico;

- 6.2 **Incompatibilità**
Nessuna nota.
- 6.3 **Periodo di validità**
3 anni.
- 6.4 **Precauzioni particolari per la conservazione**
Conservare a temperatura non superiore a 25 °C. Conservare nel contenitore originale per proteggere dall'umidità.
- 6.5 **Natura e contenuto del contenitore**
CAPOTEN 25 mg compresse: astuccio contenente 50 compresse da 25 mg in blister.
CAPOTEN 50 mg compresse: astuccio contenente 24 compresse da 50 mg in blister.
- E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.
- 6.6 **Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**
7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.r.l. Piazzale dell'Industria 40/46 - Roma
8. **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
CAPOTEN 25 mg compresse - 50 compresse: A.I.C. N. 024446015.
CAPOTEN 50 mg compresse - 24 compresse: A.I.C. N. 024446027.
9. **DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
Maggio 2010.
10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**