

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Captopril Mylan Generics 25 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 25 mg di captopril.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 25 mg di lattosio anidro

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse bianche, biconvesse ottagonali divise in quattro su un lato; con un carattere "C" "T" "2" e "5" in ogni quadrante e "G" sul lato opposto.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

**Ipertensione:** Captopril Mylan Generics è indicato per il trattamento dell'ipertensione.

**Insufficienza cardiaca:** Captopril Mylan Generics è indicato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica con riduzione della funzionalità sistolica ventricolare in associazione con diuretici e, quando appropriato, con il digitale e beta-bloccanti (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

**Infarto del miocardio:**

- *trattamento a breve termine* (4 settimane): Captopril Mylan Generics è indicato in pazienti clinicamente stabili entro le prime 24 ore dall'infarto.

- *prevenzione a lungo termine dell'insufficienza cardiaca sintomatica:* è indicato in pazienti clinicamente stabili con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica (frazione di eiezione  $\leq$  40%).

**Nefropatia diabetica di tipo I:** Captopril Mylan Generics è indicato per il trattamento della neuropatia diabetica macroproteinurica in pazienti con diabete di tipo I (vedere paragrafo 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

La dose deve essere regolata sulla base del profilo di ciascun paziente e della risposta della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4).

La dose massima giornaliera raccomandata è di 150 mg.

**Ipertensione:** La dose iniziale raccomandata è di 25-50 mg/die suddivisa in 2 somministrazioni giornaliere. La dose può essere aumentata, gradualmente, ad intervalli di almeno 2 settimane, fino a 100-150 mg/die suddivisi in 2 somministrazioni a seconda delle necessità, come richiesto per raggiungere la pressione desiderata.

Captopril può essere usato da solo o associato con un altro agente antipertensivo, specialmente con diuretici tiazidici (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Un regime di dose singola giornaliera può essere appropriato quando viene associata una concomitante terapia antipertensiva come quella con diuretici tiazidici.

Se il paziente soffre di ipertensione grave (ad es. ipertensione accelerata o maligna) e non è possibile od opportuno interrompere il suo attuale trattamento antipertensivo o se la titolazione mantiene la pressione sanguigna a livelli normali, il trattamento con il diuretico deve essere mantenuto, ma il trattamento concomitante con altri medicinali deve essere sospeso. Il trattamento con Captopril Mylan Generics deve essere iniziato immediatamente, con una dose di 25 mg due o tre volte al giorno sotto stretto controllo medico.

In pazienti con sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (ipovolemia, ipertensione reno-vascolare, scompenso cardiaco) è preferibile iniziare il trattamento con una dose singola di 6,25 mg o 12,5 mg. La fase iniziale del trattamento deve avvenire preferibilmente sotto attenta supervisione medica.

Queste dosi saranno somministrate 2 volte al giorno. Il dosaggio può essere gradualmente aumentato a 50 mg al giorno in una o due somministrazioni e se necessario fino a 100 mg/die in una o due somministrazioni.

**Insufficienza cardiaca.** La terapia per l'insufficienza cardiaca con Captopril deve essere iniziata sotto attento controllo medico. La dose iniziale è solitamente di 6,25 mg – 12,50 mg, 2 o 3 volte al giorno per ridurre l'effetto ipotensivo. L'incremento posologico fino a raggiungere la dose di mantenimento (75-150 mg/die) deve essere condotto sulla base della risposta individuale, dello stato clinico e della tollerabilità, fino ad un massimo di 150 mg/die in dosi suddivise. Il paziente deve essere attentamente monitorato durante le prime due settimane di trattamento o quando viene aumentata la dose di captopril o del diuretico. La dose deve essere aumentata gradualmente, ad intervalli di almeno 2 settimane per valutare la risposta del paziente.

#### **Infarto del miocardio:**

*-trattamento a breve termine:* il trattamento con Captopril deve iniziare in ospedale il prima possibile dopo la comparsa dei segni e/o sintomi, in pazienti con emodinamica stabile. Deve essere somministrata una dose test di 6.25 mg seguita da una dose di 12.5 mg dopo 2 ore ed una di 25 mg dopo 12 ore. Dal giorno successivo Captopril deve essere somministrato ad una dose di 100 mg/die suddivisa in 2 somministrazioni giornaliere, per 4 settimane, se è garantita l'assenza di reazioni avverse di tipo emodinamico. Alla fine delle 4 settimane di trattamento, lo stato del paziente deve essere riesaminato prima di prendere una decisione per il trattamento della fase post-infartuale.

*Trattamento cronico:* se il trattamento con Captopril non è iniziato durante le prime 24 ore da un infarto acuto del miocardio, si suggerisce di iniziare il trattamento tra il terzo ed il sedicesimo giorno del periodo post-infartuale, quando sono state raggiunte le condizioni necessarie per il trattamento (emodinamica stabile e controllo dell'ischemia residua).

Il trattamento deve essere iniziato in ospedale sotto stretta sorveglianza (in particolare della pressione sanguigna) fino al raggiungimento della dose di 75 mg. La dose iniziale deve essere bassa (vedere paragrafo 4.4) particolarmente se il paziente mostra una pressione bassa o normale all'inizio della terapia. Il trattamento deve iniziare con una dose di 6,25 mg seguiti da 12,5 mg 3 volte al giorno per 2 giorni e poi 25 mg 3 volte al giorno se è consentito dall'assenza di reazioni avverse emodinamiche.

La dose raccomandata per un'effettiva cardioprotezione durante il trattamento a lungo termine va da 75 a 150 mg/die in 2-3 somministrazioni. In caso di ipotensione asintomatica, come nell'insufficienza cardiaca, la dose dei diuretici e/o di altri vasodilatatori somministrati contemporaneamente, può essere ridotta al fine di raggiungere la dose stazionaria di captopril. Quando necessario la dose di captopril deve essere aggiustata secondo le risposte cliniche del paziente. Captopril può essere usato in combinazione con altre terapie per l'infarto del miocardio come gli agenti trombolitici, i beta-bloccanti (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1) e l'acido acetilsalicilico.

**Nefropatia diabetica di tipo I:** in pazienti con nefropatia diabetica di tipo I la dose giornaliera raccomandata è di 75-100 mg, suddivisa in più somministrazioni. Se si desidera un ulteriore abbassamento della pressione sanguigna, possono essere aggiunte terapie antipertensive addizionali (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

**Disfunzione renale:** poiché captopril viene escreto principalmente per via renale, in pazienti con alterata funzionalità renale, la dose deve essere ridotta o devono essere aumentati gli intervalli tra una dose e l'altra. Quando è richiesta una concomitante terapia diuretica (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1) in pazienti con gravi alterazioni renali, è preferibile un diuretico dell'ansa (ad es. furosemide) piuttosto che un diuretico tiazidico.

In pazienti con alterata funzionalità renale, al fine di evitare l'accumulo di Captopril, si raccomandano le seguenti dosi:

| Clearance della creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Dose giornaliera iniziale (mg) | Dose giornaliera massima (mg) |
|--|--------------------------------|-------------------------------|
| > 40   | 25-50                          | 150                           |
| 21-40  | 25                             | 100                           |
| 10-20  | 12,5                           | 75                            |
| < 10   | 6,25                           | 37,5                          |

**Anziani:** come per altri antipertensivi si deve prendere in considerazione l'opportunità di cominciare la terapia con una dose iniziale ridotta (6,25 mg 2 volte al giorno), nei pazienti anziani in cui possono essere presenti una ridotta funzione renale e disfunzioni di altri organi (vedere sopra e paragrafo 4.4).

Il dosaggio deve essere modificato in base alla risposta della pressione sanguigna e tenuto il più basso possibile per ottenere un adeguato controllo.

**Popolazione pediatrica:** l'efficacia e la sicurezza di Captopril non sono state completamente valutate. L'uso di Captopril in bambini ed adolescenti deve iniziare sotto attento controllo medico. La dose iniziale di Captopril è di circa 0,3 mg/kg di peso corporeo. Per pazienti che richiedono speciali precauzioni (bambini con disfunzioni renali, prematuri, neonati ed infanti, poiché la loro funzionalità renale è differente da quella di bambini di età maggiore e degli adulti) la dose iniziale deve essere di soli 0,15 mg/kg di peso. Di solito Captopril va somministrato ai bambini 3 volte al giorno, ma la dose e gli intervalli di somministrazione devono essere adattati individualmente secondo la risposta del paziente. I bambini, soprattutto i neonati, possono essere più suscettibili agli effetti avversi emodinamici in caso di esposizione a captopril. Riduzioni eccessive, prolungate e imprevedibili della pressione sanguigna, e le complicazioni associate, tra cui oliguria e convulsioni. Captopril deve essere utilizzato solo nei bambini se le altre misure per controllare la pressione del sangue non si sono dimostrate efficaci.

#### Modo di somministrazione:

Captopril può essere assunto prima, durante o dopo i pasti.

### 4.3 Controindicazioni

- Anamnesi di ipersensibilità al captopril o a qualunque altro ACE inibitore, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Anamnesi di angioedema associato alla terapia con ACE-inibitori
- Edema angioneurotico ereditario/idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- L'uso concomitante di Captopril Mylan Generics e prodotti contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (vedere paragrafi 4.5 e 5.1)
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

**Ipotensione:** nei pazienti affetti da ipertensione senza complicazioni, l'ipotensione sintomatica insorge raramente, ma è più probabile che si verifichi nei pazienti ipertesi in cui è presente una deplezione del volume e/o sodio (a causa di un trattamento intenso con diuretici, limitazione del sale nella dieta, diarrea o vomito), nei pazienti con insufficienza cardiaca o nei pazienti sottoposti a dialisi. La deplezione del volume e/o del sodio deve essere corretta prima della somministrazione di un ACE-inibitore e deve essere considerato l'uso di una dose iniziale inferiore. Gli effetti ipotensivi potenziali all'inizio del trattamento con captopril possono essere minimizzati interrompendo il diuretico o aumentando l'assunzione di sale circa una settimana prima dell'inizio del trattamento con captopril o iniziando il trattamento con dosi più basse (6,25 mg o 12,5 mg). In alternativa, monitorare il paziente per almeno un'ora dopo la somministrazione della dose iniziale. Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione a dosi successive che possono essere somministrate senza difficoltà una volta che la pressione sanguigna è aumentata. L'ipotensione in sé non è un motivo per interrompere il trattamento con captopril. La diminuzione è maggiore all'inizio del trattamento, questo effetto si stabilizza in una o due settimane e generalmente ritorna ai livelli di pretrattamento in due mesi senza diminuire il suo effetto terapeutico.

Pazienti con insufficienza cardiaca presentano un rischio maggiore di ipotensione, quindi una dose iniziale minore è raccomandata quando si inizia una terapia con ACE-inibitori: circa la metà dei pazienti con insufficienza cardiaca la cui pressione sanguigna era normale o bassa, ha subito variazioni transitorie della stessa oltre il 20%. Questa ipotensione transitoria è più probabile generalmente dopo una delle prime dosi e di solito è ben tollerata senza produrre sintomi, o solo un leggero capogiro. Cautela deve essere usata in questi pazienti quando la dose di Captopril o di diuretici viene aumentata.

Come per tutti gli agenti antipertensivi, un eccessivo abbassamento della pressione sanguigna in pazienti con malattia ischemica cardiovascolare o cerebrovascolare, può aumentare il rischio di infarto del miocardio o di ictus. In caso di ipotensione, il paziente deve essere adagiato in posizione supina. Può essere richiesto un ripristino del volume con normale soluzione fisiologica salina endovenosa.

**Ipertensione renovascolare:** il rischio di ipotensione ed insufficienza renale è maggiore per i pazienti affetti da stenosi arteriosa renale bilaterale o unilaterale in pazienti con un unico rene funzionante, a cui vengono somministrati gli ACE-inibitori. La perdita della funzionalità renale può avvenire con lievi modificazioni della creatinina sierica. In questi pazienti il trattamento deve essere iniziato sotto attento controllo medico, utilizzando una dose bassa, un attento adattamento della dose e un monitoraggio della funzione renale.

Dopo che la pressione arteriosa è stata ridotta con captopril, alcuni pazienti affetti da patologie renali, in particolare quelli con grave stenosi dell'arteria renale, mostrano un aumento dell'azoto ureico e della creatinina sierica. Questi aumenti normalmente risultano reversibili con l'interruzione della terapia. Potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio di captopril e/o interrompere il diuretico.

**Compromissione renale:** in caso di compromissione renale (clearance della creatinina  $\leq$  40 ml/min), il dosaggio iniziale di captopril deve essere aggiustato secondo la clearance della creatinina del paziente (vedere paragrafo 4.2), e poi in funzione della risposta del paziente al trattamento. Il monitoraggio di routine del potassio e della creatinina sono parte della normale pratica medica per questi pazienti.

**Ipersensibilità/angioedema:** è stato segnalato angioedema delle estremità, del viso, delle labbra, delle mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe in pazienti trattati con ACE inibitori, incluso captopril. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. Tuttavia, in rari casi si può sviluppare un grave angioedema dopo un trattamento a lungo termine con un ACE-inibitore. In tali casi, Captopril deve essere immediatamente sospeso e si deve istituire un appropriato monitoraggio per assicurarsi della completa remissione dei sintomi prima di dimettere il paziente. In quei casi in cui il gonfiore è limitato al viso e alle labbra, la condizione generalmente si è risolta senza trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati 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 causare ostruzione delle vie aeree, deve essere prontamente somministrata una terapia appropriata, che può includere una soluzione di epinefrina 1:1000 sottocute (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o misure atte a garantire la pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere ricoverato in ospedale e sotto osservazione per almeno 12 - 24 ore e non deve essere dimesso fino alla completa risoluzione dei sintomi.

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).

E' stato segnalato che pazienti di razza nera trattati con ACE-inibitori hanno una maggiore incidenza di angioedema rispetto ai non-neri.

I pazienti con una storia di angioedema estraneo alla terapia con ACE inibitori possono essere a rischio aumentato di angioedema durante il trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.3).

### **Inibitori delle neprilisina**

L'uso concomitante di Captopril Mylan Generics e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di Captopril Mylan Generics. Se il trattamento con sacubitril/valsartan viene

interrotto, la terapia con Captopril Mylan Generics non deve essere iniziata prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di altri inibitori NEP (ad es. racecadotril) e di ACE-inibitori può aumentare anche il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, è necessaria un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio prima di iniziare il trattamento con inibitori NEP (ad es. racecadotril) in pazienti che assumono Captopril Mylan Generics.

**Angioedema intestinale:** L'angioedema intestinale è stato segnalato raramente in pazienti trattati con ACE-inibitori. Questi pazienti hanno presentato dolore addominale (con o senza nausea o vomito), in alcuni casi non vi era prima angioedema del viso e i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato con procedure tra cui TAC addominale o ultrasuoni o al momento dell'intervento e i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE-inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti trattati con ACE-inibitori che presentano dolore addominale (vedere paragrafo 4.8).

**Tosse:** il trattamento con gli ACE-inibitori è associato a tosse, non produttiva, persistente che scompare quando si interrompe il trattamento. La tosse indotta da ACE inibitori deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale della tosse.

**Insufficienza epatica:** raramente gli ACE-inibitori sono stati associati ad una sindrome che inizia con un ittero colestatico e si evolve in una necrosi epatica fulminante (a volte) fatale. Il meccanismo di questa sindrome non è conosciuto. I pazienti che assumono ACE-inibitori e che sviluppano ittero o marcati aumenti degli enzimi epatici, devono interrompere il trattamento e ricevere un adeguato controllo medico.

**Iperpotassemia:** aumenti del potassio sierico sono stati osservati in alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, tra cui il captopril. I pazienti a rischio di iperpotassemia includono quelli con insufficienza renale, diabete mellito, o quelli che assumono contemporaneamente diuretici potassio-risparmiatori, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, oppure quei pazienti che assumono altri farmaci che possono provocare aumenti del potassio nel siero (es.: eparina, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo). Se l'uso concomitante di detti farmaci è ritenuto appropriato, si raccomanda un regolare monitoraggio del potassio sierico.

**Combinazione con litio:** l'associazione di litio e Captopril non è raccomandata a causa del potenziamento della tossicità del litio (vedere paragrafo 4.5).

**Stenosi aortica e mitralica/cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva/shock cardiogeno:** gli ACE-inibitori devono essere usati con cautela nei pazienti affetti da ostruzione valvolare e del tratto di efflusso del ventricolo sinistro ed evitati in casi di shock cardiogenico e di ostruzione emodinamicamente significativa.

**Insufficienza cardiaca:** Durante il trattamento a lungo termine con captopril circa il 20% dei pazienti sviluppa aumenti stabili di azoto ureico nel sangue (BUN) e della creatinina sierica del 20% al di sopra del valore normale. Meno del 5% dei pazienti, generalmente quelli con precedente storia di patologia renale grave, deve interrompere il trattamento a causa di un aumento progressivo della creatinina. Il miglioramento conseguente dipendeva dalla gravità della insufficienza renale.

**Neutropenia/agranulocitosi.** Neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia sono state riportate in pazienti trattati con ACE-inibitori, tra cui il captopril. In pazienti con funzione renale normale e senza altri fattori di rischio, la neutropenia compare raramente. La neutropenia si manifesta normalmente tre mesi dopo l'inizio del trattamento con captopril. Nei pazienti con qualsiasi grado di insufficienza renale (creatinina sierica pari o superiore a 1,6 mg/dl), ma nessuna malattia vascolare del collagene, il rischio di neutropenia osservata negli studi clinici era di circa 0,2%, nei pazienti con insufficienza renale, l'uso concomitante di allopurinolo con captopril è stato associato a neutropenia. Nei pazienti con malattia collageno-vascolare (ad esempio, lupus eritematoso sistemico o sclerodermia) e funzionalità renale ridotta, è stata osservata neutropenia nel 3,7% dei pazienti negli studi clinici.

Captopril deve essere usato con estrema cautela e solo dopo una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio in pazienti con malattie vascolari del collagene ed in corso di terapia con immunosoppressori, allopurinolo o procainamide, o con una combinazione di questi fattori di rischio, specialmente in presenza di una preesistente alterazione della funzione renale. Alcuni di questi pazienti possono sviluppare gravi infezioni che in rari casi non rispondono ad una terapia antibiotica intensiva.

Se Captopril Mylan Generics viene usato in questi pazienti, si raccomanda di effettuare un conteggio dei leucociti e la formula leucocitaria prima della terapia, ogni due settimane durante i primi 3 mesi di terapia e periodicamente nel periodo successivo. Durante il trattamento tutti i pazienti devono essere istruiti a riportare ogni segno di infezione (ad es. mal di gola, febbre), in tal caso deve essere determinata la formula leucocitaria del sangue. Captopril ed altri trattamenti concomitanti (vedere paragrafo 4.5) devono essere interrotti se viene evidenziata o sospettata una neutropenia (neutrofili minori di 1000/mm<sup>3</sup>) e il paziente deve essere attentamente monitorato.

Nella maggior parte dei pazienti il conteggio ritorna rapidamente normale dopo l'interruzione della somministrazione di captopril e altri medicinali.

Circa il 13% dei casi di neutropenia ha avuto esito fatale, ma tutti i decessi hanno riguardato pazienti con gravi malattie come insufficienza renale, malattie del collagene, insufficienza cardiaca o in terapia con immunosoppressori o una associazione di questi fattori.

**Proteinuria:** la proteinuria può manifestarsi particolarmente in pazienti con preesistente alterazione della funzionalità renale o se si somministrano dosi relativamente alte di ACE inibitori.

Proteine urinarie totali maggiori di 1 g/die sono state osservate in circa lo 0.7% dei pazienti che assumono captopril. La maggior parte dei pazienti aveva un'anamnesi di malattie renali o aveva ricevuto dosi relativamente alte di captopril (oltre 150 mg/die) o entrambe queste condizioni. La sindrome nefrotica è comparsa in circa un quinto dei pazienti proteinurici. Nella maggior parte dei casi la proteinuria decresce o scompare entro sei mesi indipendentemente dalla sospensione di captopril.

I parametri della funzione renale, come azotemia e creatinina, raramente risultano alterati in pazienti con proteinuria.

Uno studio multicentrico in doppio cieco, controllato con placebo in 207 pazienti con nefropatia diabetica e proteinuria ( $\geq 500$  mg/die) che assumevano 75 mg/die di captopril per una media di tre anni ha dimostrato una consistente riduzione della proteinuria. Non è noto se il trattamento a breve termine in pazienti con un altro tipo di malattia renale potrebbe avere effetti simili.

Pazienti con precedenti malattie renali devono essere sottoposti ad un dosaggio delle proteine urinarie (“dip-stick” sulla prima urina del mattino) prima del trattamento e poi periodicamente.

**Reazioni anafilattoidi durante la desensibilizzazione:** reazioni anafilattoidi ritardate e tali da costituire un rischio per la vita, sono state raramente riportate in pazienti sottoposti a desensibilizzazione con veleno di imenotteri mentre erano in trattamento con un altro ACE-inibitore. In questi pazienti tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente l’ACE-inibitore, ma sono riapparse in caso di “rechallenge” involontario. Pertanto, deve essere usata cautela nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori e sottoposti a procedure di desensibilizzazione.

**Reazioni anafilattoidi durante esposizione a membrane a flusso elevato per dialisi o aferesi delle lipoproteine:** reazioni anafilattoidi sono state riportate in pazienti dializzati con membrane da dialisi ad alto flusso o sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità con assorbimento di destrano solfato. In questi pazienti deve essere considerata la possibilità di usare tipi diversi di membrane da dialisi o una differente classe di farmaci.

**Interventi chirurgici/anestesia:** ipotensione può manifestarsi in pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia maggiore o durante l’anestesia con agenti noti per diminuire la pressione sanguigna, in quanto captopril blocca la formazione di angiotensina II secondaria indotta dalla liberazione compensatoria di renina. Se compare ipotensione e la si ritiene correlata al suddetto meccanismo, deve essere corretta con espansione della volemia.

**Pazienti diabetici:** i livelli di glicemia devono essere attentamente monitorati in pazienti diabetici precedentemente trattati con antidiabetici orali o insulina, particolarmente durante il primo mese di terapia con un ACE-inibitore. Gli ACE inibitori ed i bloccanti del recettore dell’angiotensina II non devono essere usati in concomitanza in pazienti con neuropatia diabetica.

**Duplice 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, iperkaliemia 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.

**Rischio di ipokaliemia:** la combinazione di un ACE inibitore con un diuretico tiazidico non esclude il verificarsi di ipopotassiemia. Deve essere eseguito un regolare monitoraggio della potassiemia.

**Differenze etniche:** come per altri ACE-inibitori, captopril è apparentemente meno efficace nel ridurre la pressione sanguigna negli individui di razza nera che nelle altre popolazioni, probabilmente per una maggior prevalenza di un basso livello di renina nella popolazione nera ipertesa.

**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 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 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).

**Lattosio:** Captopril Mylan Generics contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

**Inibitori della neprilisina:** L'uso concomitante di Captopril Mylan Generics e di sacubitril/valsartan è controindicato poiché l'inibizione concomitante della neprilisina (NEP) e dell'ACE inibitore può aumentare il rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di Captopril Mylan Generics. La terapia con Captopril Mylan Generics non deve essere iniziata prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). L'uso concomitante di altri inibitori NEP (ad es. rasecadotril) e Captopril Mylan Generics può aumentare anche il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

**Diuretici potassio risparmiatori o integratori di potassio:** gli ACE-inibitori attenuano la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio (es.: spironolattone, triamterene, o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono portare ad un significativo incremento del potassio sierico. Se l'uso concomitante trova indicazione a causa di una dimostrata ipopotassiemia, essi devono essere usati con cautela e con frequente monitoraggio del potassio sierico (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).

##### **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).

**Farmaci 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 inizi 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 clinicamente significative.

**Altri farmaci antipertensivi:** Captopril è stato somministrato senza problemi di sicurezza come trattamento concomitante con altri agenti antipertensivi di uso comune (ad es.: beta-

bloccanti e bloccanti dei canali del calcio a lunga durata d'azione). L'uso concomitante di questi farmaci può aumentare l'effetto ipotensivo di Captopril. Il trattamento con nitroglicerina e altri nitrati o altri vasodilatatori deve essere usato con cautela e considerando una dose più bassa.

**Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):** 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, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) 8 rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

**Agenti con attività sul sistema nervoso simpatico:** agenti con attività sul sistema nervoso simpatico (per es. agenti bloccanti gangliari o bloccanti del neurone adrenergico) dovranno essere usati con cautela perché possono aumentare gli effetti antiipertensivi di captopril.

**Agenti alfa-bloccanti:** l'uso concomitante di agenti alfa-bloccanti possono aumentare l'effetto antiipertensivo di captopril e aumentare il rischio di ipotensione ortostatica.

**Agenti che agiscono rilasciando renina:** L'effetto di captopril viene aumentato da agenti antiipertensivi che agiscono rilasciando renina. Ad esempio, i diuretici (ad es. tiazidici) possono attivare il sistema renina-angiotensina-aldosterone.

**Trattamenti dell'infarto acuto del miocardio:** captopril può essere usato in concomitanza con l'acido acetilsalicilico (a dosi cardiologiche), trombolitici, beta-bloccanti e/o nitrati in pazienti con infarto del miocardio.

**Litio:** aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche del litio e della sua tossicità sono stati riportati durante la somministrazione contemporanea di litio e ACE-inibitori. L'uso concomitante dei diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità del litio ed accrescere il rischio già aumentato con gli ACE-inibitori. La combinazione di captopril con il litio non è pertanto raccomandata e deve essere eseguito un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio se l'associazione è necessaria (vedere paragrafo 4.4).

**Antidepressivi triciclici/Antipsicotici:** gli ACE-inibitori possono aumentare l'effetto ipotensivo di alcuni antidepressivi triciclici ed antipsicotici (vedere paragrafo 4.4). Può comparire ipotensione posturale.

**Allopurinolo, procainamide, agenti citostatici o immunosoppressivi:** la somministrazione concomitante con gli ACE-inibitori può portare ad un aumentato rischio di leucopenia, specialmente quando questi ultimi sono usati a dosi più elevate di quelle comunemente raccomandate.

#### **Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS):**

La somministrazione cronica di antinfiammatori non steroidei (cioè inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico (> 3g/die) e FANS non selettivi) con ACE-inibitori può ridurre l'effetto antiipertensivo di un ACE-inibitore. È stato riportato che i prodotti medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS) e gli ACE-inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico, mentre la funzione renale può diminuire. Questi effetti sono, in linea di principio, reversibili. L'uso concomitante di ACE-inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzionalità renale, includendo raramente la

possibilità di insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con scarsa funzionalità renale preesistente, come i pazienti anziani o disidratati.

La somministrazione concomitante deve essere fatta con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere sufficientemente idratati e si deve prestare attenzione al monitoraggio della funzionalità renale subito dopo l'inizio della terapia concomitante e successivamente periodicamente.

È stato anche riportato che l'indometacina può ridurre gli effetti antipertensivi del captopril, specialmente in casi di ipertensione da bassa renina.

**Simpaticomimetici:** possono ridurre l'effetto antipertensivo degli ACE-inibitori; i pazienti devono essere attentamente monitorati.

**Antidiabetici:** studi farmacologici hanno mostrato che gli ACE-inibitori, incluso il captopril, possono potenziare gli effetti riducenti sul glucosio ematico dell'insulina e degli antidiabetici orali come le sulfaniluree in soggetti diabetici. Se compare questa interazione molto rara, può essere necessario ridurre la dose dell'antidiabetico durante il trattamento simultaneo con ACE-inibitori.

#### **Esami di laboratorio**

Captopril può causare falsi-positivi nel test per l'acetone nelle urine.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### **Gravidanza**

L'uso degli ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli 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 (probabilmente a causa della funzionalità renale fetale ridotta e associata a contrazioni delle ossa grandi, ritardo nell'ossificazione del cranio e sviluppo polmonare ipoplastico) e tossicità neonatale (insufficienza renale neonatale, ipotensione, ipoplasia dello scheletro neonatale, anuria, insufficienza renale reversibile o irreversibile, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Sono state anche segnalate nascite premature, ritardo nell'ossificazione del cranio, ritardata crescita intrauterina e dotto arterioso). 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).

Recentemente nascite premature, dotto arterioso e altre malformazioni cardiache sono state riportate a seguito di esposizione limitata al primo trimestre di gravidanza.

#### **Allattamento al seno**

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 Captopril 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. A causa del rischio di reazioni avverse gravi, è necessario decidere se interrompere l'allattamento o il trattamento con captopril, tenendo in considerazione l'importanza del trattamento per la madre.

Nei neonati più grandi, se ritenuto necessario per la madre, Captopril 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**

Come per altri antipertensivi, la capacità di guidare ed usare macchine può essere ridotta, particolarmente all'inizio del trattamento o quando la posologia viene modificata ed anche quando vengono usati in combinazione con alcool, ma questi effetti dipendono dalla predisposizione individuale.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La frequenza è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Effetti indesiderati riportati con captopril e/o altri ACE-inibitori comprendono:

##### ***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 ed emolitica), trombocitopenia, linfadenopatia, eosinofilia, malattia auto-immune.

##### ***Disturbi del metabolismo e della nutrizione:***

comune: anoressia

molto raro: iperkaliemia, ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)

##### ***Disturbi psichiatrici:***

comune: disturbi del sonno

molto raro: confusione, depressione.

##### ***Patologie del sistema nervoso:***

comune: alterazioni del gusto, vertigine, cefalea e parestesia

raro: sudorazione

molto raro: incidenti cerebrovascolari, incluso 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 Raynaud, vampate, pallore.

***Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:***

comune: tosse, tosse irritativa (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, stipsi, secchezza della bocca

raro: stomatiti/ulcerazioni aftose, angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.4)

molto raro: glossite, ulcera peptica, pancreatiti.

***Patologie epatobiliari:***

molto raro: disfunzione epatica e colestasi (incluso ittero), epatite inclusi necrosi, aumento degli enzimi epatici (transaminasi e fosfatasi alcalina) e della bilirubina.

***Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:***

comune: prurito con o senza arrossamento, rash, alopecia

non comune: angioedema (vedere 4.4)

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

***Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo:***

molto raro: mialgia, artralgia.

***Patologie renali ed urinarie:***

raro: disturbi della funzionalità renale inclusi insufficienza renale, poliuria, oliguria, aumentato stimolo ad urinare

molto raro: sindrome nefrotica.

***Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:***

molto raro: impotenza, ginecomastia.

***Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:***

non comune: dolore toracico, senso di affaticamento, malessere

molto raro: febbre

Non noto: astenia.

***Esami diagnostici:***

molto raro: proteinuria, aumento del potassio sierico, diminuzione del sodio sierico, aumento di azotemia, creatinina e bilirubina sieriche, diminuzione di emoglobina, dell'ematocrito, dei leucociti, dei trombociti, titolo positivo degli anticorpi antinucleari, aumento della VES.

Come con altri ACE-inibitori è stata riportata una sintomatologia complessa che può includere febbre, mialgia, artralgia, nefrite interstiziale, vasculite, rash o altre manifestazioni dermatologiche, eosinofilia e aumento della VES.

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](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

I sintomi di assunzione eccessiva di farmaco comprendono grave ipotensione, shock, stupore, bradicardia, alterazione degli elettroliti ed insufficienza renale. L'azione principale deve concentrarsi sulla correzione dell'ipotensione.

### Trattamento

Se l'ingestione è recente, si devono adottare le misure per prevenire l'assorbimento (ad esempio, lavanda gastrica e somministrazione di farmaci adsorbenti e solfato di sodio, entro 30 minuti dall'assunzione di una dose eccessiva) e per facilitare la rapida eliminazione. In casi di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione di Trendelenburg (posizione "anti-shock") e si devono somministrare rapidamente integratori di sale e di fluidi. È anche necessario considerare la terapia con angiotensina II. Bradicardia o reazioni vagali imponenti devono essere trattate con atropina. Si può anche considerare l'impiego di un pace-maker. Captopril può essere rimosso dal circolo con l'emodialisi ma non può essere adeguatamente eliminato con dialisi peritoneale.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori semplici, codice ATC: C09AA01.

#### Meccanismo di azione

Captopril è un inibitore competitivo altamente specifico dell'enzima convertitore dell'angiotensina-I (ACE-inibitore).

#### Effetti farmacodinamici

Sembra che il beneficio del captopril, sia dovuto principalmente alla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone plasmatici. La renina, un enzima endogeno, prodotto dai reni, viene secreto nella circolazione e converte l'angiotensinogeno in angiotensina I, un decapeptide relativamente inattivo. L'angiotensina I è quindi convertita in angiotensina II da una peptidildipeptidasi, un enzima che converte l'angiotensina. L'angiotensina II è un potente vasocostrittore, che provoca la vasocostrizione arteriosa e l'aumento della pressione sanguigna, inoltre stimola la ghiandola surrenale a secernere aldosterone. L'inibizione dell'enzima di conversione riduce la formazione di angiotensina II nel plasma, con conseguente riduzione dell'attività vasopressoria e della secrezione di aldosterone. Sebbene la riduzione della secrezione di aldosterone sia modesta, può comparire un leggero aumento della concentrazione del potassio del siero, con perdita di sodio e fluidi. L'interruzione dell'inibizione da feed-back negativo dell'angiotensina II sulla secrezione della renina, comporta un aumento dell'attività della renina plasmatica.

Un'altra funzione dell'enzima di conversione è la degradazione in metaboliti inattivi di un potente peptide ad azione vasopressiva, la bradichinina. Di conseguenza, l'ACE-inibizione causa una maggiore attività del sistema della callicreina-chinina, circolante e locale, che

contribuisce alla vasodilatazione periferica per attivazione del sistema delle prostaglandine; è possibile che questo meccanismo sia coinvolto nel meccanismo ipotensivo degli ACE-inibitori e che sia responsabile anche di altri effetti indesiderati.

La riduzione della pressione sanguigna è di solito massima dopo 60-90 minuti dalla somministrazione orale di una dose singola di captopril. La durata dell'effetto è correlata alla dose. La riduzione della pressione sanguigna può essere progressiva in modo che per raggiungere il massimo effetto terapeutico possono essere necessarie diverse settimane. Gli effetti antipertensivi di captopril e dei diuretici di tipo tiazidico sono additivi.

La somministrazione di captopril ai pazienti affetti da ipertensione riduce la pressione sanguigna in posizione supina ed in posizione eretta, senza alcun aumento compensatorio della frequenza cardiaca o ritenzione di liquidi e sodio.

In studi emodinamici, captopril ha causato una marcata riduzione delle resistenze periferiche arteriose. In generale non sono stati osservati cambiamenti clinicamente rilevanti nel flusso plasmatico renale o nel tasso di filtrazione glomerulare. Nella maggior parte dei pazienti l'effetto antipertensivo inizia circa 15-30 minuti dopo la somministrazione orale di captopril; l'effetto massimo viene raggiunto in 60-90 minuti. La riduzione massima della pressione sanguigna con una dose standard di captopril si osserva generalmente dopo 3-4 settimane.

Nell'ambito del dosaggio giornaliero raccomandato, l'effetto antipertensivo persiste anche durante il trattamento a lungo termine. La sospensione temporanea del captopril non causa un rapido ed eccessivo aumento di rimbalzo della pressione sanguigna (effetto rebound). Il trattamento dell'ipertensione con captopril porta anche ad una riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

Studi emodinamici in pazienti con insufficienza cardiaca, hanno mostrato che captopril produce una riduzione nelle resistenze periferiche sistemiche ed un aumento della capacità venosa. Questo comporta una riduzione del pre- e post-carico sul cuore (riduzione della pressione di riempimento ventricolare). In aggiunta, sono stati osservati durante il trattamento con captopril: aumento della gittata cardiaca, dell'indice di lavoro e della capacità di esercizio.

#### Efficacia clinica e sicurezza

In un grande studio controllato verso placebo, in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (LVEF  $\leq$  40%) dopo infarto del miocardio, è stato dimostrato che captopril (somministrato a partire tra il 3° ed il 16° giorno dopo l'infarto) prolunga il tempo di sopravvivenza e riduce la mortalità cardiovascolare. Quest'ultima si manifesta con un ritardo, rispetto al placebo, nello sviluppo dell'insufficienza cardiaca sintomatica ed una riduzione della necessità di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Si è osservata inoltre rispetto al placebo, una riduzione nei re-infarti e nelle procedure di rivascularizzazione cardiaca e/o nel bisogno di trattamenti addizionali con diuretici e/o digitale o nell'aumento dei loro dosaggi.

Un'analisi retrospettiva ha mostrato che captopril riduce il ripetersi di infarti e delle procedure di rivascularizzazione (entrambi non erano tra gli obiettivi dello studio).

Un altro grande studio controllato verso placebo in pazienti con infarto del miocardio ha mostrato che captopril (somministrato entro 24 ore dall'evento e per un periodo di un mese), riduce significativamente la mortalità generale dopo 5 settimane rispetto al placebo. L'effetto favorevole del captopril sulla mortalità totale era ancora evidente dopo un anno. Non è stata riscontrata alcuna indicazione di un effetto negativo in relazione alla mortalità precoce nel primo giorno di trattamento.

Gli effetti cardioprotettivi del captopril sono stati osservati indipendentemente dall'età e dal sesso dei pazienti, dalla localizzazione dell'infarto e dai trattamenti concomitanti con provata

efficacia durante il periodo di post-infarto (agenti trombolitici, beta-bloccanti ed acido acetilsalicilico).

#### Uso combinato di farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina

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. Per informazioni più dettagliate vedere sopra alla voce "Prevenzione cardiovascolare". 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 iperkaliemia, 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 (iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

#### Nefropatia diabetica di tipo I

In uno studio clinico multicentrico a doppio cieco, controllato verso placebo, in diabetici insulino-dipendenti (Tipo I) con proteinuria, con o senza ipertensione (era consentita la somministrazione contemporanea di altri antipertensivi per controllare la pressione sanguigna), captopril ha significativamente ridotto (del 51%) rispetto al placebo, il tempo per raddoppiare le concentrazioni basali di creatinina; l'incidenza dell'insufficienza renale terminale (dialisi o trapianto) o i decessi furono pure significativamente meno comuni con captopril rispetto al placebo (51%). In pazienti con diabete o microalbuminuria, il trattamento con captopril ha ridotto l'escrezione di albumina entro 2 anni.

Gli effetti del trattamento con captopril sulla conservazione della funzionalità renale si aggiungono a qualunque altro beneficio possa derivare dalla riduzione della pressione sanguigna.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Captopril è un agente attivo per via orale che non richiede biotrasformazioni per esercitare la sua attività.

### Assorbimento

L'assorbimento minimo medio è di circa il 75%. Il picco della concentrazione plasmatica viene raggiunto in 60-90 minuti. La presenza di cibo nel tratto gastroenterico riduce l'assorbimento di circa il 30-40%. Circa il 25-30% del farmaco in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

#### *Eliminazione*

L'emivita apparente di eliminazione del captopril immodificato è di circa 2 ore. Più del 95% della dose assorbita viene eliminata con le urine in 24 ore: 40-50% in forma di farmaco immodificato ed il rimanente in forma di metaboliti disolfidici (captopril disulfide e captopril cisteina disulfide). Un'alterata funzionalità renale può portare ad un accumulo del farmaco. Pertanto, in pazienti con alterata funzionalità renale, la dose deve essere ridotta e/o gli intervalli tra le somministrazioni devono essere aumentati (vedere paragrafo 4.2).

Studi negli animali indicano che captopril non supera la barriera emato-encefalica in modo significativo.

#### *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 preclinici di sicurezza**

Studi sugli animali condotti durante l'organogenesi con captopril non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno, ma il captopril ha prodotto tossicità fetale in diverse specie, inclusa mortalità fetale durante l'ultima fase della gravidanza, ritardo della crescita e mortalità post-natale nel ratto. Dati preclinici basati sugli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicologia a dosi ripetute, genotossicità e carcinogenesi non hanno rivelato altri rischi specifici per l'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina  
Lattosio anidro  
Amido di mais  
Acido stearico  
Carbossimetilamido sodico (tipo A)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

|  |        |
|--|--------|
| Blister                                    | 3 anni |
| Flacone HDPE (polietilene ad alta densità) | 3 anni |
| Contenitore in polipropilene               | 2 anni |

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Blister, flacone in HDPE e contenitori in polipropilene

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

#### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

Bliester (foglio di alluminio con film in PVC/PE/PVDC), flacone HDPE (polietilene ad alta densità), contenitore di polipropilene contenenti:

20, 28, 30, 45, 50, 56, 60, 84, 90 e 100 compresse da 25 mg

Bliester PVC/PE/PVDC contenente 50 compresse da 25 mg.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano, Italia

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

28 compresse in flacone HDPE da 25 mg - AIC n. 035317318

30 compresse in flacone HDPE da 25 mg - AIC n. 035317320

56 compresse in flacone HDPE da 25 mg - AIC n. 035317332

60 compresse in flacone HDPE da 25 mg - AIC n. 035317344

84 compresse in flacone HDPE da 25 mg - AIC n. 035317357

100 compresse in flacone HDPE da 25 mg - AIC n. 035317369

28 compresse in flacone PP da 25 mg - AIC n. 035317256

30 compresse in flacone PP da 25 mg - AIC n. 035317268

56 compresse in flacone PP da 25 mg - AIC n. 035317270

60 compresse in flacone PP da 25 mg - AIC n. 035317282

84 compresse in flacone PP da 25 mg - AIC n. 035317294

100 compresse in flacone PP da 25 mg - AIC n. 035317306

28 compresse in bliester PVC/PE/PVDC da 25 mg - AIC n. 035317193

30 compresse in bliester PVC/PE/PVDC da 25 mg - AIC n. 035317205

56 compresse in bliester PVC/PE/PVDC da 25 mg - AIC n. 035317217

60 compresse in bliester PVC/PE/PVDC da 25 mg - AIC n. 035317229

84 compresse in bliester PVC/PE/PVDC da 25 mg - AIC n. 035317231

100 compresse in bliester PVC/PE/PVDC da 25 mg - AIC n. 035317243

50 compresse in bliester PVC/PE/PVDC da 25 mg - AIC n. 035317559

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Marzo 2002

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Captopril Mylan Generics 50 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di captopril.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 50 mg di lattosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compressa ovale bianca, biconvessa, con impresso "CT/50" su un lato e "G" sull'altro lato

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

**Ipertensione:** Captopril Mylan Generics è indicato per il trattamento dell'ipertensione.

**Insufficienza cardiaca:** Captopril Mylan Generics è indicato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica con riduzione della funzionalità sistolica ventricolare in associazione con diuretici e, quando appropriato, con il digitale e beta-bloccanti (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

**Infarto del miocardio:**

- *trattamento a breve termine* (4 settimane): Captopril Mylan Generics è indicato in pazienti clinicamente stabili entro le prime 24 ore dall'infarto.

- *prevenzione a lungo termine dell'insufficienza cardiaca sintomatica:* è indicato in pazienti clinicamente stabili con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica (frazione di eiezione  $\leq$  40%).

**Nefropatia diabetica di tipo I:** Captopril Mylan Generics è indicato per il trattamento della neuropatia diabetica macroproteinurica in pazienti con diabete di tipo I (vedere paragrafo 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

La dose deve essere regolata sulla base del profilo di ciascun paziente e della risposta della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4).

La dose massima giornaliera raccomandata è di 150 mg.

**Ipertensione:** La dose iniziale raccomandata è di 25-50 mg/die suddivisa in 2 somministrazioni giornaliere. La dose può essere aumentata, gradualmente, ad intervalli di almeno 2 settimane, fino a 100-150 mg/die suddivisi in 2 somministrazioni a seconda delle necessità, come richiesto per raggiungere la pressione desiderata.

Captopril può essere usato da solo o associato con un altro agente antipertensivo, specialmente con diuretici tiazidici (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Un regime di dose singola giornaliera può essere appropriato quando viene associata una concomitante terapia antipertensiva come quella con diuretici tiazidici.

Se il paziente soffre di ipertensione grave (ad es. ipertensione accelerata o maligna) e non è possibile od opportuno interrompere il suo attuale trattamento antipertensivo o se la titolazione mantiene la pressione sanguigna a livelli normali, il trattamento con il diuretico deve essere mantenuto, ma il trattamento concomitante con altri medicinali deve essere sospeso. Il trattamento con Captopril Mylan Generics deve essere iniziato immediatamente, con una dose di 25 mg due o tre volte al giorno sotto stretto controllo medico.

In pazienti con sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (ipovolemia, ipertensione reno-vascolare, scompenso cardiaco) è preferibile iniziare il trattamento con una dose singola di 6,25 mg o 12,5 mg. La fase iniziale del trattamento deve avvenire preferibilmente sotto attenta supervisione medica.

Queste dosi saranno somministrate 2 volte al giorno. Il dosaggio può essere gradualmente aumentato a 50 mg al giorno in una o due somministrazioni e se necessario fino a 100 mg/die in una o due somministrazioni.

**Insufficienza cardiaca.** La terapia per l'insufficienza cardiaca con Captopril deve essere iniziata sotto attento controllo medico. La dose iniziale è solitamente di 6,25 mg – 12,50 mg, 2 o 3 volte al giorno per ridurre l'effetto ipotensivo. L'incremento posologico fino a raggiungere la dose di mantenimento (75-150 mg/die) deve essere condotto sulla base della risposta individuale, dello stato clinico e della tollerabilità, fino ad un massimo di 150 mg/die in dosi suddivise. Il paziente deve essere attentamente monitorato durante le prime due settimane di trattamento o quando viene aumentata la dose di captopril o del diuretico. La dose deve essere aumentata gradualmente, ad intervalli di almeno 2 settimane per valutare la risposta del paziente.

#### **Infarto del miocardio:**

*-trattamento a breve termine:* il trattamento con Captopril deve iniziare in ospedale il prima possibile dopo la comparsa dei segni e/o sintomi, in pazienti con emodinamica stabile. Deve essere somministrata una dose test di 6.25 mg seguita da una dose di 12.5 mg dopo 2 ore ed una di 25 mg dopo 12 ore. Dal giorno successivo Captopril deve essere somministrato ad una dose di 100 mg/die suddivisa in 2 somministrazioni giornaliere, per 4 settimane, se è garantita l'assenza di reazioni avverse di tipo emodinamico. Alla fine delle 4 settimane di trattamento, lo stato del paziente deve essere riesaminato prima di prendere una decisione per il trattamento della fase post-infartuale.

*Trattamento cronico:* se il trattamento con Captopril non è iniziato durante le prime 24 ore da un infarto acuto del miocardio, si suggerisce di iniziare il trattamento tra il terzo ed il sedicesimo giorno del periodo post-infartuale, quando sono state raggiunte le condizioni necessarie per il trattamento (emodinamica stabile e controllo dell'ischemia residua). Il trattamento deve essere iniziato in ospedale sotto stretta sorveglianza (in particolare della pressione sanguigna) fino al raggiungimento della dose di 75 mg. La dose iniziale deve essere bassa (vedere paragrafo 4.4) particolarmente se il paziente mostra una pressione bassa o normale all'inizio della terapia. Il trattamento deve iniziare con una dose di 6,25 mg seguiti da 12,5 mg 3 volte al giorno per 2 giorni e poi 25 mg 3 volte al giorno se è consentito dall'assenza di reazioni avverse emodinamiche.

La dose raccomandata per un'effettiva cardioprotezione durante il trattamento a lungo termine va da 75 a 150 mg/die in 2-3 somministrazioni. In caso di ipotensione asintomatica, come

nell'insufficienza cardiaca, la dose dei diuretici e/o di altri vasodilatatori somministrati contemporaneamente, può essere ridotta al fine di raggiungere la dose stazionaria di captopril. Quando necessario la dose di captopril deve essere aggiustata secondo le risposte cliniche del paziente. Captopril può essere usato in combinazione con altre terapie per l'infarto del miocardio come gli agenti trombolitici, i beta-bloccanti (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1) e l'acido acetilsalicilico.

**Nefropatia diabetica di tipo I:** in pazienti con nefropatia diabetica di tipo I la dose giornaliera raccomandata è di 75-100 mg, suddivisa in più somministrazioni. Se si desidera un ulteriore abbassamento della pressione sanguigna, possono essere aggiunte terapie antipertensive addizionali (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

**Disfunzione renale:** poiché captopril viene escreto principalmente per via renale, in pazienti con alterata funzionalità renale, la dose deve essere ridotta o devono essere aumentati gli intervalli tra una dose e l'altra. Quando è richiesta una concomitante terapia diuretica (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1) in pazienti con gravi alterazioni renali, è preferibile un diuretico dell'ansa (ad es. furosemide) piuttosto che un diuretico tiazidico. In pazienti con alterata funzionalità renale, al fine di evitare l'accumulo di Captopril, si raccomandano le seguenti dosi:

| Clearance della creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Dose giornaliera iniziale (mg) | Dose giornaliera massima (mg) |
|--|--------------------------------|-------------------------------|
| > 40   | 25-50                          | 150                           |
| 21-40  | 25                             | 100                           |
| 10-20  | 12,5                           | 75                            |
| < 10   | 6,25                           | 37,5                          |

**Anziani:** come per altri antipertensivi si deve prendere in considerazione l'opportunità di cominciare la terapia con una dose iniziale ridotta (6,25 mg 2 volte al giorno), nei pazienti anziani in cui possono essere presenti una ridotta funzione renale e disfunzioni di altri organi (vedere sopra e paragrafo 4.4).

Il dosaggio deve essere modificato in base alla risposta della pressione sanguigna e tenuto il più basso possibile per ottenere un adeguato controllo.

**Popolazione pediatrica:** l'efficacia e la sicurezza di Captopril non sono state completamente valutate. L'uso di Captopril in bambini ed adolescenti deve iniziare sotto attento controllo medico. La dose iniziale di Captopril è di circa 0,3 mg/kg di peso corporeo. Per pazienti che richiedono speciali precauzioni (bambini con disfunzioni renali, prematuri, neonati ed infanti, poiché la loro funzionalità renale è differente da quella di bambini di età maggiore e degli adulti) la dose iniziale deve essere di soli 0,15 mg/kg di peso. Di solito Captopril va somministrato ai bambini 3 volte al giorno, ma la dose e gli intervalli di somministrazione devono essere adattati individualmente secondo la risposta del paziente. I bambini, soprattutto i neonati, possono essere più suscettibili agli effetti avversi emodinamici in caso di esposizione a captopril. Riduzioni eccessive, prolungate e imprevedibili della pressione sanguigna, e le complicazioni associate, tra cui oliguria e convulsioni. Captopril deve essere utilizzato solo nei bambini se le altre misure per controllare la pressione del sangue non si sono dimostrate efficaci.

Modo di somministrazione:

Captopril può essere assunto prima, durante o dopo i pasti.

### 4.3 Controindicazioni

- Anamnesi di ipersensibilità al captopril o a qualunque altro ACE inibitore o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencato al paragrafo 6.1
- Anamnesi di angioedema associato alla terapia con ACE-inibitori
- Edema angioneurotico ereditario/idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- L'uso concomitante di Captopril Mylan Generics e prodotti contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

**Ipotensione:** nei pazienti affetti da ipertensione senza complicazioni, l'ipotensione sintomatica insorge raramente, ma è più probabile che si verifichi nei pazienti ipertesi in cui è presente una deplezione del volume e/o sodio (a causa di un trattamento intenso con diuretici, limitazione del sale nella dieta diarrea o vomito), nei pazienti con insufficienza cardiaca o nei pazienti sottoposti a dialisi. La deplezione del volume e/o del sodio deve essere corretta prima della somministrazione di un ACE-inibitore e deve essere considerato l'uso di una dose iniziale inferiore. Gli effetti ipotensivi potenziali all'inizio del trattamento con captopril possono essere minimizzati interrompendo il diuretico o aumentando l'assunzione di sale circa una settimana prima dell'inizio del trattamento con captopril o iniziando il trattamento con dosi più basse (6,25 mg o 12,5 mg). In alternativa, monitorare il paziente per almeno un'ora dopo la somministrazione della dose iniziale. Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione a dosi successive che possono essere somministrate senza difficoltà una volta che la pressione sanguigna è aumentata. L'ipotensione in sé non è un motivo per interrompere il trattamento con captopril. La diminuzione è maggiore all'inizio del trattamento, questo effetto si stabilizza in una o due settimane e generalmente ritorna ai livelli di pretrattamento in due mesi senza diminuire il suo effetto terapeutico.

Pazienti con insufficienza cardiaca presentano un rischio maggiore di ipotensione, quindi una dose iniziale minore è raccomandata quando si inizia una terapia con ACE-inibitori: circa la metà dei pazienti con insufficienza cardiaca la cui pressione sanguigna era normale o bassa, ha subito variazioni transitorie della stessa oltre il 20%. Questa ipotensione transitoria è più probabile generalmente dopo una delle prime dosi e di solito è ben tollerata senza produrre sintomi, o solo un leggero capogiro. Cautela deve essere usata in questi pazienti quando la dose di Captopril o di diuretici viene aumentata.

Come per tutti gli agenti antipertensivi, un eccessivo abbassamento della pressione sanguigna in pazienti con malattia ischemica cardiovascolare o cerebrovascolare, può aumentare il rischio di infarto del miocardio o di ictus. In caso di ipotensione, il paziente deve essere adagiato in posizione supina. Può essere richiesto un ripristino del volume con normale soluzione fisiologica salina endovenosa.

**Ipertensione renovascolare:** il rischio di ipotensione ed insufficienza renale è maggiore per i pazienti affetti da stenosi arteriosa renale bilaterale o unilaterale in pazienti con un unico rene funzionante, a cui vengono somministrati gli ACE-inibitori. La perdita della funzionalità renale può avvenire con lievi modificazioni della creatinina sierica. In questi pazienti il

trattamento deve essere iniziato sotto attento controllo medico, utilizzando una dose bassa, un attento adattamento della dose e un monitoraggio della funzione renale.

Dopo che la pressione arteriosa è stata ridotta con captopril, alcuni pazienti affetti da patologie renali, in particolare quelli con grave stenosi dell'arteria renale, mostrano un aumento dell'azoto ureico e della creatinina sierica. Questi aumenti normalmente risultano reversibili con l'interruzione della terapia. Potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio di captopril e/o interrompere il diuretico.

**Compromissione renale:** in caso di compromissione renale (clearance della creatinina  $\leq 40$  ml/min), il dosaggio iniziale di captopril deve essere aggiustato secondo la clearance della creatinina del paziente (vedere paragrafo 4.2), e poi in funzione della risposta del paziente al trattamento. Il monitoraggio di routine del potassio e della creatinina sono parte della normale pratica medica per questi pazienti.

**Ipersensibilità/angioedema:** è stato segnalato angioedema delle estremità, del viso, delle labbra, delle mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe in pazienti trattati con ACE inibitori, incluso captopril. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. Tuttavia, in rari casi si può sviluppare un grave angioedema dopo un trattamento a lungo termine con un ACE-inibitore. In tali casi, captopril deve essere immediatamente sospeso e si deve istituire un appropriato monitoraggio per assicurarsi della completa remissione dei sintomi prima di dimettere il paziente. In quei casi in cui il gonfiore è limitato al viso e alle labbra la condizione generalmente si è risolta senza trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati 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 causare ostruzione delle vie aeree, deve essere prontamente somministrata una terapia appropriata, che può includere una soluzione di epinefrina 1:1000 sottocute (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o misure atte a garantire pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere ricoverato in ospedale e sotto osservazione per almeno 12-24 ore e non deve essere dimesso fino alla completa risoluzione dei sintomi.

E' stato segnalato che pazienti di razza nera trattati con ACE-inibitori hanno una maggiore incidenza di angioedema rispetto ai non-neri.

I pazienti con una storia di angioedema estraneo alla terapia con ACE inibitori possono essere a rischio aumentato di angioedema durante il trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.3).

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).

### **Inibitori delle neprilisina**

L'uso concomitante di Captopril Mylan Generics e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di Captopril Mylan Generics. Se il trattamento con sacubitril/valsartan viene interrotto, la terapia con Captopril Mylan Generics non deve essere iniziata prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di altri inibitori NEP (ad es. racecadotril) e di ACE-inibitori può aumentare anche il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, è necessaria un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio prima di iniziare il trattamento con inibitori NEP (ad es. racecadotril) in pazienti che assumono Captopril Mylan Generics.

**Angioedema intestinale:** E' stato segnalato raramente angioedema intestinale in pazienti trattati con ACE-inibitori. Questi pazienti hanno presentato dolore addominale (con o senza nausea o vomito), in alcuni casi non vi era prima angioedema del viso e i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato con procedure tra cui la TAC addominale o gli ultrasuoni o al momento dell'intervento e i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE-inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti trattati con ACE-inibitori che presentano dolore addominale (vedere paragrafo 4.8).

**Tosse:** il trattamento con gli ACE-inibitori è associato a tosse, non produttiva, persistente che scompare quando si interrompe il trattamento. La tosse indotta da ACE inibitori deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale della tosse.

**Insufficienza epatica:** raramente gli ACE-inibitori sono stati associati ad una sindrome che inizia con un ittero colestatico e si evolve in una necrosi epatica fulminante (a volte) fatale. Il meccanismo di questa sindrome non è conosciuto. I pazienti che assumono ACE-inibitori e che sviluppano ittero o marcati aumenti degli enzimi epatici, devono interrompere il trattamento e ricevere un adeguato controllo medico.

**Iperkaliemia:** aumenti del potassio sierico sono stati osservati in alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, tra cui il captopril. I pazienti a rischio di iperpotassemia includono quelli con insufficienza renale, diabete mellito, o quelli che assumono contemporaneamente diuretici potassio-risparmiatori, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, oppure quei pazienti che assumono altri farmaci che possono provocare aumenti del potassio nel siero (es.: eparina, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo). Se l'uso concomitante di detti farmaci è ritenuto appropriato, si raccomanda un regolare monitoraggio del potassio sierico.

**Combinazione con litio:** l'associazione di litio e captopril non è raccomandata a causa del potenziamento della tossicità del litio (vedere paragrafo 4.5).

**Stenosi aortica e mitralica/cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva/shock cardiogeno:** gli ACE-inibitori devono essere usati con cautela nei pazienti affetti da ostruzione valvolare e del tratto di eflusso del ventricolo sinistro ed evitati in casi di shock cardiogenico e di ostruzione emodinamicamente significativa.

**Insufficienza cardiaca:** Durante il trattamento a lungo termine con captopril circa il 20% dei pazienti sviluppa aumenti stabili di azoto ureico nel sangue (BUN) e della creatinina sierica del 20% al di sopra del valore normale. Meno del 5% dei pazienti, generalmente quelli con precedente storia di patologia renale grave, deve interrompere il trattamento a causa di un aumento progressivo della creatinina. Il miglioramento conseguente dipendeva dalla gravità della insufficienza renale.

**Neutropenia/agranulocitosi.** Neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia sono state riportate in pazienti trattati con ACE-inibitori, tra cui il captopril. In pazienti con funzione renale normale e senza altri fattori di rischio, la neutropenia compare raramente. La neutropenia si manifesta normalmente tre mesi dopo l'inizio del trattamento con captopril. Nei pazienti con qualsiasi grado di insufficienza renale (creatinina sierica pari o superiore a 1,6 mg/dl), ma nessuna malattia vascolare del collagene, il rischio di neutropenia osservata negli studi clinici era di circa 0,2%, nei pazienti con insufficienza renale, l'uso concomitante di allopurinolo con captopril è stato associato a neutropenia. Nei pazienti con malattia collageno-vascolare (ad esempio, lupus eritematoso sistemico o sclerodermia) e funzionalità renale ridotta, è stata osservata neutropenia nel 3,7% dei pazienti negli studi clinici.

Captopril deve essere usato con estrema cautela e solo dopo una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio in pazienti con malattie vascolari del collagene ed in corso di terapia con immunosoppressori, allopurinolo o procainamide, o con una combinazione di questi fattori di rischio, specialmente in presenza di una preesistente alterazione della funzione renale. Alcuni di questi pazienti possono sviluppare gravi infezioni che in rari casi non rispondono ad una terapia antibiotica intensiva.

Se Captopril Mylan Generics viene usato in questi pazienti, si raccomanda di effettuare un conteggio dei leucociti e la formula leucocitaria prima della terapia, ogni due settimane durante i primi 3 mesi di terapia e periodicamente nel periodo successivo. Durante il trattamento tutti i pazienti devono essere istruiti a riportare ogni segno di infezione (ad es. mal di gola, febbre), in tal caso deve essere determinata la formula leucocitaria del sangue. Captopril ed altri trattamenti concomitanti (vedere paragrafo 4.5) devono essere interrotti se viene evidenziata o sospettata una neutropenia (neutrofili minori di 1000/mm<sup>3</sup>) e il paziente deve essere attentamente monitorato.

Nella maggior parte dei pazienti il conteggio ritorna rapidamente normale dopo l'interruzione della somministrazione di captopril e altri medicinali.

Circa il 13% dei casi di neutropenia ha avuto esito fatale, ma tutti i decessi hanno riguardato pazienti con gravi malattie come insufficienza renale, malattie del collagene, insufficienza cardiaca o in terapia con immunosoppressori o una associazione di questi fattori.

**Proteinuria:** la proteinuria può manifestarsi particolarmente in pazienti con preesistente alterazione della funzionalità renale o se si somministrano dosi relativamente alte di ACE inibitori.

Proteine urinarie totali maggiori di 1 g/die sono state osservate in circa lo 0.7% dei pazienti che assumono captopril. La maggior parte dei pazienti aveva un'anamnesi di malattie renali o aveva ricevuto dosi relativamente alte di captopril (oltre 150 mg/die) o entrambe queste condizioni. La sindrome nefrotica è comparsa in circa un quinto dei pazienti proteinurici. Nella maggior parte dei casi la proteinuria decresce o scompare entro sei mesi indipendentemente dalla sospensione di captopril.

I parametri della funzione renale, come azotemia e creatinina, raramente risultano alterati in pazienti con proteinuria.

Uno studio multicentrico in doppio cieco, controllato con placebo in 207 pazienti con nefropatia diabetica e proteinuria ( $\geq 500$  mg/die) che assumevano 75 mg/die di captopril per una media di tre anni ha dimostrato una consistente riduzione della proteinuria. Non è noto se

il trattamento a breve termine in pazienti con un altro tipo di malattia renale potrebbe avere effetti simili.

Pazienti con precedenti malattie renali devono essere sottoposti ad un dosaggio delle proteine urinarie (“dip-stick” sulla prima urina del mattino) prima del trattamento e poi periodicamente.

**Reazioni anafilattoidi durante la desensibilizzazione:** reazioni anafilattoidi ritardate e tali da costituire un rischio per la vita, sono state raramente riportate in pazienti sottoposti a desensibilizzazione con veleno di imenotteri mentre erano in trattamento con un altro ACE-inibitore. In questi pazienti tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente l’ACE-inibitore, ma sono riapparse in caso di “rechallenge” involontario. Pertanto, deve essere usata cautela nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori e sottoposti a procedure di desensibilizzazione.

**Reazioni anafilattoidi durante esposizione a membrane a flusso elevato per dialisi o aferesi delle lipoproteine:** reazioni anafilattoidi sono state riportate in pazienti dializzati con membrane da dialisi ad alto flusso o sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità con assorbimento di destrano solfato. In questi pazienti deve essere considerata la possibilità di usare tipi diversi di membrane da dialisi o una differente classe di farmaci.

**Interventi chirurgici/anestesia:** ipotensione può manifestarsi in pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia maggiore o durante l’anestesia con agenti noti per diminuire la pressione sanguigna, in quanto captopril blocca la formazione di angiotensina II secondaria indotta dalla liberazione compensatoria di renina. Se compare ipotensione e la si ritiene correlata al suddetto meccanismo, deve essere corretta con espansione della volemia.

**Pazienti diabetici:** i livelli di glicemia devono essere attentamente monitorati in pazienti diabetici precedentemente trattati con antidiabetici orali o insulina, particolarmente durante il primo mese di terapia con un ACE-inibitore. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

**Duplice 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, iperkaliemia 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.

**Rischio di ipokaliemia:** la combinazione di un ACE inibitore con un diuretico tiazidico non esclude il verificarsi di ipopotassiemia. Deve essere eseguito un regolare monitoraggio della potassiemia.

**Differenze etniche:** come per altri ACE-inibitori, captopril è apparentemente meno efficace nel ridurre la pressione sanguigna negli individui di razza nera che nelle altre popolazioni,

probabilmente per una maggior prevalenza di un basso livello di renina nella popolazione nera ipertesa.

**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 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 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).

**Lattosio:** Captopril Mylan Generics contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio"

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

**Inibitori della neprilisina:** L'uso concomitante di Captopril Mylan Generics e di sacubitril/valsartan è controindicato poiché l'inibizione concomitante della neprilisina (NEP) e dell'ACE inibitore può aumentare il rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di Captopril Mylan Generics. La terapia con Captopril Mylan Generics non deve essere iniziata prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). L'uso concomitante di altri inibitori NEP (ad es. raccadotril) e Captopril Mylan Generics può aumentare anche il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

**Diuretici potassio risparmiatori o integratori di potassio:** gli ACE-inibitori attenuano la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio (es.: spironolattone, triamterene, o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono portare ad un significativo incremento del potassio sierico. Se l'uso concomitante trova indicazione a causa di una dimostrata ipopotassiemia, essi devono essere usati con cautela e con frequente monitoraggio del potassio sierico (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).

#### **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).

**Farmaci 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 inizi 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 clinicamente significative.

**Altri farmaci antipertensivi:** Captopril è stato somministrato senza problemi di sicurezza come trattamento concomitante con altri agenti antipertensivi di uso comune (ad es.: beta-bloccanti e bloccanti dei canali del calcio a lunga durata d'azione). L'uso concomitante di questi farmaci può aumentare l'effetto ipotensivo di Captopril. Il trattamento con nitroglicerina e altri nitrati o altri vasodilatatori deve essere usato con cautela e considerando una dose più bassa.

**Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):** 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, iperkaliemia 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).

**Agenti con attività sul sistema nervoso simpatico:** agenti con attività sul sistema nervoso simpatico (per es. agenti bloccanti gangliari o bloccanti del neurone adrenergico) dovranno essere usati con cautela perché possono aumentare gli effetti antiipertensivi di captopril.

**Agenti alfa-bloccanti:** l'uso concomitante di agenti alfa-bloccanti possono aumentare l'effetto antipertensivo di captopril e aumentare il rischio di ipotensione ortostatica.

**Agenti che agiscono rilasciando renina:** L'effetto di captopril viene aumentato da agenti antipertensivi che agiscono rilasciando renina. Ad esempio, i diuretici (ad es. tiazidici) possono attivare il sistema renina-angiotensina-aldosterone.

**Trattamenti dell'infarto acuto del miocardio:** captopril può essere usato in concomitanza con l'acido acetilsalicilico (a dosi cardiologiche), trombolitici, beta-bloccanti e/o nitrati in pazienti con infarto del miocardio.

**Litio:** aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche del litio e della sua tossicità sono stati segnalati durante la somministrazione contemporanea di litio e ACE-inibitori. L'uso concomitante dei diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità del litio ed accrescere il rischio già aumentato con gli ACE-inibitori. La combinazione di captopril con il litio non è pertanto raccomandata e deve essere eseguito un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio se l'associazione è necessaria (vedere paragrafo 4.4).

**Antidepressivi triciclici/Antipsicotici:** gli ACE-inibitori possono aumentare l'effetto ipotensivo di alcuni antidepressivi triciclici ed antipsicotici (vedere paragrafo 4.4). Può comparire ipotensione posturale.

**Allopurinolo, procainamide, agenti citostatici o immunosoppressivi:** la somministrazione concomitante con gli ACE-inibitori può portare ad un aumentato rischio di leucopenia, specialmente quando questi ultimi sono usati a dosi più elevate di quelle comunemente raccomandate.

**Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS):**

La somministrazione cronica di antinfiammatori non steroidei (cioè inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico (> 3g/die) e FANS non selettivi) con ACE-inibitori può ridurre l'effetto antiipertensivo di un ACE-inibitore. È stato riportato che i medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS) e gli ACE-inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico, mentre la funzione renale può diminuire. Questi effetti sono, in linea di principio, reversibili. L'uso concomitante di ACE-inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzionalità renale, includendo raramente la possibilità di insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con scarsa funzionalità renale preesistente, come i pazienti anziani o disidratati. La somministrazione concomitante deve essere fatta con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere sufficientemente idratati e si deve prestare attenzione al monitoraggio della funzionalità renale subito dopo l'inizio della terapia concomitante e successivamente periodicamente. È stato anche riportato che l'indometacina può ridurre gli effetti antiipertensivi del captopril, specialmente in casi di ipertensione da bassa renina.

**Simpaticomimetici:** possono ridurre l'effetto antiipertensivo degli ACE-inibitori; i pazienti devono essere attentamente monitorati.

**Antidiabetici:** studi farmacologici hanno mostrato che gli ACE-inibitori, incluso il captopril, possono potenziare gli effetti riducenti sul glucosio ematico dell'insulina e degli antidiabetici orali come le sulfaniluree in soggetti diabetici. Se compare questa interazione molto rara, può essere necessario ridurre la dose dell'antidiabetico durante il trattamento simultaneo con ACE-inibitori.

#### **Esami di laboratorio**

Captopril può causare falsi-positivi nel test per l'acetone nelle urine.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### **Gravidanza**

L'uso degli ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli 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 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 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 (probabilmente a causa della funzionalità renale fetale ridotta e associata a contrazioni delle ossa grandi, ritardo nell'ossificazione del cranio e sviluppo polmonare ipoplastico) e tossicità neonatale (insufficienza renale neonatale, ipotensione, ipoplasia dello scheletro neonatale, anuria, insufficienza renale reversibile o irreversibile, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Sono state anche segnalate nascite premature, ritardo nell'ossificazione del cranio, ritardata crescita intrauterina e dotto arterioso).

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).

Recentemente nascite premature, dotto arterioso e altre malformazioni cardiache sono state riportate a seguito di esposizione limitata al primo trimestre di gravidanza.

#### ***Allattamento al seno***

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 Captopril 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. A causa del rischio di reazioni avverse gravi, è necessario decidere se interrompere l'allattamento o il trattamento con captopril, tenendo in considerazione l'importanza del trattamento per la madre.

Nei neonati più grandi, se ritenuto necessario per la madre, Captopril 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**

Come per altri antipertensivi, la capacità di guidare ed usare macchine può essere ridotta, particolarmente all'inizio del trattamento o quando la posologia viene modificata ed anche quando vengono usati in combinazione con alcool, ma questi effetti dipendono dalla predisposizione individuale.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La frequenza è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Effetti indesiderati riportati con captopril e/o altri ACE-inibitori comprendono:

##### ***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 ed emolitica), trombocitopenia, linfadenopatia, eosinofilia, malattia auto-immune.

##### ***Disturbi del metabolismo e della nutrizione:***

comune: anoressia

molto raro: iperkaliemia, ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)

##### ***Disturbi psichiatrici:***

comune: disturbi del sonno

molto raro: confusione, depressione.

##### ***Patologie del sistema nervoso:***

comune: alterazioni del gusto, vertigine, cefalea e parestesia

raro: sudorazione,

molto raro: accidenti cerebrovascolari, incluso 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 Raynaud, vampate, pallore.

***Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:***

comune: tosse, tosse irritativa (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, stipsi, secchezza della bocca

raro: stomatiti/ulcerazioni aftose, angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.4)

molto raro: glossite, ulcera peptica, pancreatiti.

***Patologie epatobiliari:***

molto raro: disfunzione epatica e colestasi (incluso ittero), epatite inclusi necrosi, aumento degli enzimi epatici (transaminasi e fosfatasi alcalina) e della bilirubina.

***Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:***

comune: prurito con o senza arrossamento, rash, alopecia

non comune: angioedema (vedere paragrafo 4.4)

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

***Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo:***

molto raro: mialgia, artralgia.

***Patologie renali ed urinarie:***

raro: disturbi della funzionalità renale inclusi insufficienza renale, poliuria, oliguria, aumentato stimolo ad urinare

molto raro: sindrome nefrotica.

***Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:***

molto raro: impotenza, ginecomastia.

***Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:***

non comune: dolore toracico, senso di affaticamento, malessere

molto raro: febbre

Non noto: astenia.

***Esami diagnostici:***

molto raro: proteinuria, aumento del potassio sierico, diminuzione del sodio sierico, aumento di azotemia, creatinina e bilirubina sieriche, diminuzione di emoglobina, dell'ematocrito, dei leucociti, dei trombociti, titolo positivo degli anticorpi antinucleari, aumento della VES.

Come con altri ACE-inibitori è stata riportata una sintomatologia complessa che può includere febbre, mialgia, artralgia, nefrite interstiziale, vasculite, rash o altre manifestazioni dermatologiche, eosinofilia e aumento della VES.

#### 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](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

I sintomi di assunzione eccessiva di farmaco comprendono grave ipotensione, shock, stato stuporoso, bradicardia, alterazione degli elettroliti ed insufficienza renale. L'azione principale deve concentrarsi sulla correzione dell'ipotensione.

### Trattamento

Se l'ingestione è recente, si devono adottare le misure per prevenire l'assorbimento (ad esempio, lavanda gastrica e somministrazione di farmaci adsorbenti e solfato di sodio, entro 30 minuti dall'assunzione di una dose eccessiva) e per facilitare la rapida eliminazione. In casi di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione di Trandelemburg (posizione anti-shock<sup>TM</sup>) e si devono somministrare rapidamente integratori di sale e di fluidi. È anche necessario considerare la terapia con angiotensina II. Bradicardia o reazioni vagali imponenti devono essere trattate con atropina. Si può anche considerare l'impiego di un pace-maker. Captopril può essere rimosso dal circolo con l'emodialisi ma non può essere adeguatamente eliminato con dialisi peritoneale.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori semplici, codice ATC: C09AA01.

#### Meccanismo d'azione

Captopril è un inibitore competitivo altamente specifico dell'enzima convertitore dell'angiotensina-I (ACE-inibitore).

#### Effetti farmacodinamici

Sembra che il beneficio del captopril, sia dovuto principalmente alla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone plasmatici. La renina, un enzima endogeno, prodotto dai reni, viene secreto nella circolazione e converte l'angiotensinogeno in angiotensina I, un decapeptide relativamente inattivo. L'angiotensina I è quindi convertita in angiotensina II da una peptidildipeptidasi, un enzima che converte l'angiotensina. L'angiotensina II è un potente vasocostrittore, che provoca la vasocostrizione arteriosa e l'aumento della pressione sanguigna, inoltre stimola la ghiandola surrenale a secernere aldosterone. L'inibizione dell'enzima di conversione riduce la formazione di angiotensina II nel plasma, con conseguente riduzione dell'attività vasopressoria e della secrezione di aldosterone. Sebbene la riduzione della secrezione di aldosterone sia modesta, può comparire un leggero aumento della concentrazione del potassio del siero, con perdita di sodio e fluidi. L'interruzione

dell'inibizione da feed-back negativo dell'angiotensina II sulla secrezione della renina comporta un aumento dell'attività della renina plasmatica.

Un'altra funzione dell'enzima di conversione è la degradazione in metaboliti inattivi di un potente peptide ad azione vasopressiva, la bradichinina. Di conseguenza, l'ACE-inibizione causa una maggiore attività del sistema della callicreina-chinina, circolante e locale, che contribuisce alla vasodilatazione periferica per attivazione del sistema delle prostaglandine; è possibile che questo meccanismo sia coinvolto nel meccanismo ipotensivo degli ACE-inibitori e che sia responsabile anche di altri effetti indesiderati.

La riduzione della pressione sanguigna è di solito massima dopo 60-90 minuti dalla somministrazione orale di una dose singola di captopril. La durata dell'effetto è correlata alla dose. La riduzione della pressione sanguigna può essere progressiva in modo che per raggiungere il massimo effetto terapeutico possono essere necessarie diverse settimane. Gli effetti antipertensivi di captopril e dei diuretici di tipo tiazidico sono additivi.

La somministrazione di captopril ai pazienti affetti da ipertensione riduce la pressione sanguigna in posizione supina ed in posizione eretta, senza alcun aumento compensatorio della frequenza cardiaca o ritenzione di liquidi e sodio.

In studi emodinamici, captopril ha causato una marcata riduzione delle resistenze periferiche arteriose. In generale non sono stati osservati cambiamenti clinicamente rilevanti nel flusso plasmatico renale o nel tasso di filtrazione glomerulare. Nella maggior parte dei pazienti l'effetto antipertensivo inizia circa 15-30 minuti dopo la somministrazione orale di captopril; l'effetto massimo viene raggiunto in 60-90 minuti. La riduzione massima della pressione sanguigna con una dose standard di captopril si osserva generalmente dopo 3-4 settimane.

Nell'ambito del dosaggio giornaliero raccomandato, l'effetto antipertensivo persiste anche durante il trattamento a lungo termine. La sospensione temporanea del captopril non causa un rapido ed eccessivo aumento di rimbalzo della pressione sanguigna (effetto rebound). Il trattamento dell'ipertensione con captopril porta anche ad una riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

Studi emodinamici in pazienti con insufficienza cardiaca, hanno mostrato che captopril produce una riduzione nelle resistenze periferiche sistemiche ed un aumento della capacità venosa. Questo comporta una riduzione del pre- e post-carico sul cuore (riduzione della pressione di riempimento ventricolare). In aggiunta, sono stati osservati durante il trattamento con captopril: aumento della gittata cardiaca, dell'indice di lavoro e della capacità di esercizio.

#### Efficacia clinica e sicurezza

In un grande studio controllato verso placebo, in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (LVEF  $\leq$  40%) dopo infarto del miocardio, è stato dimostrato che captopril (somministrato a partire tra il 3° ed il 16° giorno dopo l'infarto) prolunga il tempo di sopravvivenza e riduce la mortalità cardiovascolare. Quest'ultima si manifesta con un ritardo, rispetto al placebo, nello sviluppo dell'insufficienza cardiaca sintomatica ed una riduzione della necessità di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Si è osservata inoltre rispetto al placebo, una riduzione nei re-infarti e nelle procedure di rivascularizzazione cardiaca e/o nel bisogno di trattamenti addizionali con diuretici e/o digitale o nell'aumento dei loro dosaggi.

Un'analisi retrospettiva ha mostrato che captopril riduce il ripetersi di infarti e delle procedure di rivascularizzazione (entrambi non erano tra gli obiettivi dello studio).

Un altro grande studio controllato verso placebo in pazienti con infarto del miocardio ha mostrato che captopril (somministrato entro 24 ore dall'evento e per un periodo di un mese), riduce significativamente la mortalità generale dopo 5 settimane rispetto al placebo. L'effetto favorevole del captopril sulla mortalità totale era ancora evidente dopo un anno. Non è stata

riscontrata alcuna indicazione di un effetto negativo in relazione alla mortalità precoce nel primo giorno di trattamento.

Gli effetti cardioprotettivi del captopril sono stati osservati indipendentemente dall'età e dal sesso dei pazienti, dalla localizzazione dell'infarto e dai trattamenti concomitanti con provata efficacia durante il periodo di post-infarto (agenti trombolitici, beta-bloccanti ed acido acetilsalicilico).

#### Uso combinato di farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina

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. Per informazioni più dettagliate vedere sopra alla voce "Prevenzione cardiovascolare". 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 iperkaliemia, 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 (iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

#### Nefropatia diabetica di tipo I

In uno studio clinico multicentrico a doppio cieco, controllato verso placebo, in diabetici insulino-dipendenti (Tipo I) con proteinuria, con o senza ipertensione (era consentita la somministrazione contemporanea di altri antipertensivi per controllare la pressione sanguigna), captopril ha significativamente ridotto (del 51%) rispetto al placebo, il tempo per raddoppiare le concentrazioni basali di creatinina; l'incidenza dell'insufficienza renale terminale (dialisi o trapianto) o i decessi furono pure significativamente meno comuni con captopril rispetto al placebo (51%). In pazienti con diabete o microalbuminuria, il trattamento con captopril ha ridotto l'escrezione di albumina entro 2 anni.

Gli effetti del trattamento con captopril sulla conservazione della funzionalità renale si aggiungono a qualunque altro beneficio possa derivare dalla riduzione della pressione sanguigna.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Captopril è un agente attivo per via orale che non richiede biotrasformazioni per esercitare la sua attività.

### Assorbimento

L'assorbimento minimo medio è di circa il 75%. Il picco della concentrazione plasmatica viene raggiunto in 60-90 minuti. La presenza di cibo nel tratto gastroenterico riduce l'assorbimento di circa il 30-40%. Circa il 25-30% del farmaco in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

L'emivita apparente di eliminazione del captopril immodificato è di circa 2 ore. Più del 95% della dose assorbita viene eliminata con le urine in 24 ore: 40-50% in forma di farmaco immodificato ed il rimanente in forma di metaboliti disolfidici (captopril disulfide e captopril cisteina disulfide). Un'alterata funzionalità renale può portare ad un accumulo del farmaco. Pertanto, in pazienti con alterata funzionalità renale, la dose deve essere ridotta e/o gli intervalli tra le somministrazioni devono essere aumentati (vedere paragrafo 4.2).

Studi negli animali indicano che captopril non supera la barriera emato-encefalica in modo significativo.

### 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 preclinici di sicurezza

Studi sugli animali condotti durante l'organogenesi con captopril non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno, ma il captopril ha prodotto tossicità fetale in diverse specie, inclusa mortalità fetale durante l'ultima fase della gravidanza, ritardo della crescita e mortalità post-natale nel ratto. Dati preclinici basati sugli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicologia a dosi ripetute, genotossicità e carcinogenesi non hanno rivelato altri rischi specifici per l'uomo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina  
Lattosio anidro  
Amido di mais  
Acido stearico  
Carbossimetilamido sodico (tipo A)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente

### 6.3 Periodo di validità

|  |        |
|--|--------|
| Blister                                    | 3 anni |
| Flacone HDPE (polietilene ad alta densità) | 3 anni |
| Contenitore in polipropilene               | 2 anni |

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister, flacone in HDPE e contenitori in polipropilene

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

#### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

Blister (foglio di alluminio con film in PVC/PE/PVDC), flacone HDPE (polietilene ad alta densità), contenitore di polipropilene contenenti:

20, 24, 28, 30, 45, 56, 60, 84, 90 e 100 compresse da 25 mg

Blister PVC/PE/PVDC contenente 24 compresse da 50 mg.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna.

#### **11. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano, Italia

#### **12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

28 compresse in flacone HDPE da 50 mg - AIC n. 035317371

30 compresse in flacone HDPE da 50 mg - AIC n. 035317383

56 compresse in flacone HDPE da 50 mg - AIC n. 035317395

60 compresse in flacone HDPE da 50 mg - AIC n. 035317407

84 compresse in flacone HDPE da 50 mg - AIC n. 035317419

100 compresse in flacone HDPE da 50 mg - AIC n. 0353173421

28 compresse in flacone PP da 50 mg - AIC n. 035317433

30 compresse in flacone PP da 50 mg - AIC n. 035317445

56 compresse in flacone PP da 50 mg - AIC n. 035317458

60 compresse in flacone PP da 50 mg - AIC n. 035317460

84 compresse in flacone PP da 50 mg - AIC n. 035317472

100 compresse in flacone PP da 50 mg - AIC n. 035317484

24 compresse in in blister PVC/PE/PVDC da 50 mg - AIC n. 035317561

28 compresse in in blister PVC/PE/PVDC da 50 mg - AIC n. 035317496

30 compresse in in blister PVC/PE/PVDC da 50 mg - AIC n. 035317508

56 compresse in in blister PVC/PE/PVDC da 50 mg - AIC n. 035317510

60 compresse in in blister PVC/PE/PVDC da 50 mg - AIC n. 035317522

84 compresse in in blister PVC/PE/PVDC da 50 mg - AIC n. 035317534

100 compresse in in blister PVC/PE/PVDC da 50 mg - AIC n. 035317546

#### **13. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Marzo 2002

#### **14. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**