

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Captopril e Idroclorotiazide Mylan Generics 50 mg / 25 mg compresse.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente(i) con effetti noti: lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Non superare la dose massima giornaliera di 50 mg di captopril e 25 mg di idroclorotiazide.

Se non si ottengono soddisfacenti abbassamenti della pressione sanguigna, si raccomanda un ulteriore trattamento antipertensivo (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

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

*Captopril e Idroclorotiazide Mylan Generics è disponibile nel solo dosaggio 50/25 mg.*

**Compromissione renale:** clearance della creatinina compresa tra 30 e 80 ml/min: la dose iniziale è di solito di 25/12,5 mg (1/2 compressa) una volta al giorno, al mattino.

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

**Popolazioni speciali:** nei pazienti con deplezione salina o di volume, nei pazienti anziani e in quelli diabetici la dose iniziale è di solito di 25/12,5 mg (1/2 compressa) una volta al giorno.

**Popolazione pediatrica:** la sicurezza e l'efficacia di Captopril e Idroclorotiazide Mylan Generics nei bambini non sono state stabilite. Non esiste un'indicazione rilevante per l'uso di Captopril e Idroclorotiazide Mylan Generics nei bambini.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, a qualsiasi altro ACE-inibitore, ad altri farmaci derivati dalle sulfonamidi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Storia di angioedema associato ad una precedente terapia con ACE-inibitori.
- Edema angioneurotico ereditario/idiopatico.
- Grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).
- Grave compromissione epatica.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- L'uso concomitante di Captopril e Idroclorotiazide Mylan Generics con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Captopril e Idroclorotiazide Mylan Generics non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Captopril

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

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

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

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

**Ipersensibilità/Angioedema:** nei pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso captopril, specialmente nelle prime settimane di trattamento, possono manifestarsi edema angioneurotico delle estremità, del viso, delle labbra, delle membrane mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe. Ciò può avvenire in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, captopril deve essere prontamente interrotto e deve essere istituito un appropriato monitoraggio per assicurare una completa risoluzione dei sintomi prima della dimissione del paziente. Nelle circostanze in cui il gonfiore rimanga confinato al viso e alle labbra la condizione generalmente si risolve senza trattamento, sebbene l'utilizzo degli antistaminici abbia alleviato i sintomi.

Edema angioneurotico associato a edema laringeo può risultare fatale. Nel caso in cui vi sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, che può portare ad un'ostruzione delle vie aeree, deve essere prontamente somministrata un'appropriata terapia, che può includere la somministrazione sottocutanea di una soluzione 1:1000 di epinefrina (0,3 ml a 0,5 ml) e/o misure per assicurare la pervietà delle vie aeree.

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

Tra i pazienti che ricevono ACE inibitori è stata riportata una maggiore incidenza di angioedema nei pazienti neri rispetto a quelli non neri.

Tra i pazienti che ricevono ACE inibitori quelli con una storia di angioedema non correlato alla terapia con ACE inibitori sono esposti ad un rischio maggiore di angioedema (vedere paragrafo 4.3).

Raramente è stato riportato angioedema intestinale nei pazienti trattati con ACE inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non si era verificato prima angioedema facciale e i livelli dell'esterasi C-1 erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato tramite TAC addominale o ultrasuoni o chirurgia e i sintomi sono stati risolti dopo l'interruzione del trattamento. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale di pazienti che presentano dolore addominale (vedere paragrafo 4.8).

L'uso concomitante degli ACE-inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di captopril e idroclorotiazide. Il trattamento con captopril e idroclorotiazide non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

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

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

**Potassio sierico:** Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. Tuttavia, nei pazienti con una funzione renale compromessa, diabete mellito, ipoadosteronismo e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio, eparina, trimetoprim o cotrimoxazolo, noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo, e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

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

**Neutropenia/agranulocitosi:** in pazienti che assumevano ACE-inibitori, incluso captopril, sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. La neutropenia si è manifestata raramente in pazienti con funzionalità renale normale senza altri fattori di

rischio. Captopril deve essere usato con estrema cautela in pazienti con malattie del collagene, in terapia con immunosoppressori, allopurinolo o procainamide o con una combinazione di questi fattori di rischio specialmente in presenza di una pre-esistente compromissione renale. Alcuni di questi pazienti sviluppano infezioni gravi che in alcuni casi non rispondono ad una intensa terapia antibiotica.

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

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

**Proteinuria:** la proteinuria si può manifestare particolarmente nei pazienti con compromissione della funzionalità renale pre-esistente o in trattamento con dosi di ACE-inibitori relativamente elevate.

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

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

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

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

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

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

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

## **Duplica 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.

### Idroclorotiazide

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Cancro della pelle non melanoma**

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

### **Tossicità respiratoria acuta**

Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (acute distress respiratory syndrome, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide. All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, Captopril e Idroclorotiazide Mylan Generics deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide.

### **Combinazione Captopril/Idroclorotiazide**

**Gravidanza:** la terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

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

**Combinazione con litio:** si raccomanda di non usare Captopril e Idroclorotiazide Mylan Generics in associazione con litio a causa della potenziale tossicità di quest'ultimo (vedere paragrafo 4.5).

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

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

##### Captopril

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

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

##### **Medicinali che aumentano il rischio di angioedema**

L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

##### **Diuretici risparmiatori del potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio**

Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con captopril e idroclorotiazide si può sviluppare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), bloccanti del recettore dell'angiotensina, gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare captopril e idroclorotiazide in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di captopril e idroclorotiazide con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

##### **Ciclosporina**

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

##### **Eparina**

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

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

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

**Altri antipertensivi:** il captopril è stato somministrato con sicurezza insieme ad altri antipertensivi di comune impiego (beta-bloccanti e calcio-antagonisti a lunga durata d'azione). L'uso concomitante di questi farmaci può aumentare gli effetti ipotensivi del captopril. Il trattamento con nitroglicerina e altri nitrati, o altri vasodilatatori, deve essere impiegato con cautela.

**Agenti alfa bloccanti:** l'uso concomitante di agenti alfa bloccanti può aumentare gli effetti antipertensivi di captopril e il rischio di ipotensione ortostatica.

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

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

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

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

**Antidiabetici:** studi farmacologici hanno dimostrato che gli ACE-inibitori, compreso il captopril, possono potenziare gli effetti ipoglicemizzanti dell'insulina e degli antidiabetici orali come la sulfonilurea nei diabetici. Nel caso in cui questa interazione molto rara si dovesse verificare, può essere necessario ridurre la dose dell'antidiabetico durante il trattamento simultaneo con ACE-inibitori.

#### Idroclorotiazide

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

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

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

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

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



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

**Carbamazepina:** l'uso concomitante di carbamazepina e idroclorotiazide è stato associato al rischio di iponatremia sintomatica. Durante l'uso concomitante gli elettroliti devono essere monitorati. Se possibile, deve essere utilizzata un'altra classe di diuretici.

#### Combinazione Captopril/Idroclorotiazide

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

**Antinfiammatori non steroidei:** è stato descritto che i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e gli ACE-inibitori esercitano un effetto additivo nel determinare l'aumento del potassio sierico, mentre la funzionalità renale può diminuire. Questi effetti sono, in linea di principio, reversibili.

Raramente può verificarsi insufficienza renale acuta, in particolare in pazienti con funzionalità renale compromessa come gli anziani o i pazienti disidratati. La somministrazione cronica di FANS può ridurre gli effetti antipertensivi di un ACE-inibitore. La somministrazione di farmaci FANS può ridurre gli effetti diuretici, natriuretici ed antipertensivi dei diuretici tiazidici.

#### **Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)**

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

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

## **4.6 Gravidanza e allattamento**

### *Gravidanza*

Dati gli effetti dei singoli componenti di questa combinazione sulla gravidanza, l'uso di Captopril e Idroclorotiazide Mylan Generics non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di Captopril e Idroclorotiazide Mylan Generics è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

### ACE inibitori

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

Le prove epidemiologiche riguardo al rischio di teratogenicità a seguito di esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non sono state decisive; tuttavia, non è possibile escludere un leggero aumento nel rischio. A meno che una terapia continuativa con ACE inibitori non sia considerata essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono passare a trattamenti antipertensivi alternativi che abbiano un profilo di

sicurezza certo per l'uso in gravidanza. Quando la gravidanza viene accertata, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, deve essere avviata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione a terapia con ACE inibitori durante il secondo e terzo trimestre induce fetotossicità umana (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Qualora vi sia stata un'esposizione ad ACE inibitori dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ad ultrasuoni della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto ACE inibitori devono essere sottoposti a stretto controllo medico per l'ipotensione (vedere anche i paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Idroclorotiazide

Esiste una limitata esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la barriera placentare. In base al meccanismo farmacologico di azione dell'idroclorotiazide il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare e può causare effetti fetali e neonatali come l'ittero, disturbi nell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere utilizzata per l'edema gestazionale, per l'ipertensione gestazionale o per la preeclampsia a causa del rischio di una riduzione del volume plasmatico e dell'ipoperfusione placentare, senza un effetto benefico sul corso della malattia.

Idroclorotiazide non deve essere utilizzata per il trattamento dell'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza ad esclusione di rare situazioni dove non è possibile fare ricorso a trattamenti alternativi.

#### *Allattamento*

##### Captopril

Dati farmacocinetici limitati mostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene tali concentrazioni sembrino essere clinicamente irrilevanti, l'uso di Captopril e Idroclorotiazide Mylan Generics durante l'allattamento non è raccomandato negli infanti pretermine e nei neonati alle prime settimane di vita, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e poiché l'esperienza clinica è limitata. Nel caso di bambini più grandi, l'uso di Captopril e Idroclorotiazide Mylan Generics nelle madri che allattano può essere considerato nel caso in cui questo trattamento sia necessario per la madre e nel caso in cui il bambino venga monitorato per qualsiasi effetto avverso.

##### Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è escreta nel latte umano in piccole quantità. Le tiazidi utilizzate ad alte dosi che causano un'intensa diuresi possono inibire la produzione del latte. L'uso di Captopril e Idroclorotiazide Mylan Generics non è raccomandato durante l'allattamento. Nel caso in cui Captopril e Idroclorotiazide Mylan Generics venga utilizzato durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute le più basse possibili.

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La frequenza è definita usando la seguente convenzione: comune ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $> 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $> 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ).

##### Captopril

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

### **Patologie del sistema emolinfopoietico**

Molto raro: neutropenia/agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), pancitopenia soprattutto in pazienti con disfunzione renale (vedere paragrafo 4.4.), anemia (compresa l'aplastica e l'emolitica), trombocitopenia, linfadenopatia, eosinifilia, malattie autoimmuni e/o positività per gli anticorpi anti-nucleo.

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

Raro: anoressia.

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

### **Disturbi psichiatrici**

Comune: disturbi del sonno.

Molto raro: confusione, depressione.

### **Patologie del sistema nervoso**

Comune: alterazione del gusto, capogiri.

Raro: sonnolenza, cefalea e parestesia.

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

### **Patologie dell'occhio**

Molto raro: visione offuscata.

### **Patologie cardiache**

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

Molto raro: arresto cardiaco, shock cardiogeno.

### **Patologie vascolari**

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

### **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

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

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

### **Patologie gastrointestinali**

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

Raro: stomatite/ulcerazioni aftose, angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.4).

Molto raro: glossite, ulcera peptica, pancreatite.

### **Patologie epatobiliari**

Molto raro: compromissione della funzionalità epatica e colestasi (incluso ittero), epatiti inclusa la necrosi, aumento degli enzimi epatici e bilirubina.

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

Comune: prurito con o senza arrossamento, rash e 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 muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

Molto raro: mialgia, artralgia.

### **Patologie renali ed urinarie**

Raro: compromissione della funzionalità renale inclusa l'insufficienza renale, poliuria, oliguria, pollachiuria.

Molto raro: sindrome nefrosica.

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

Molto raro: impotenza, ginecomastia.

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

Non comune: dolore toracico, affaticabilità, malessere.

Molto raro: febbre.

### **Esami diagnostici**

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

### Idroclorotiazide

**Infezioni e infestazioni:** sialadenite.

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

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

**Disturbi psichiatrici:** agitazione, depressione, disturbi del sonno.

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

**Patologie dell'occhio:** xantopsia, transitoria visione offuscata. Con frequenza non nota: miopia acuta, glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso ed effusione coroidale.

**Patologie dell'orecchio e del labirinto:** vertigine.

**Patologie cardiache:** ipotensione posturale, aritmie cardiache.

**Patologie del sistema vascolare:** angioite necrotizzante (vasculiti, vasculiti cutanee).

**Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:** disturbi respiratori (inclusi polmonite ed edema polmonare). Con frequenza molto rara: sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4).

**Patologie gastrointestinali:** irritazione gastrica, diarrea, costipazione, pancreatite.

**Patologie epatobiliari:** ittero (ittero colestatico intraepatico).

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

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

**Patologie renali ed urinarie:** disfunzione renale, nefrite interstiziale.

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

## **Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)**

Non noto: cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

### **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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

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

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

Se si manifesta ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione antishock e rapidamente devono essergli somministrati liquidi e cloruro di sodio. Può essere considerato un trattamento con angiotensina II. Bradicardia e reazioni vagali imponenti devono essere trattate con atropina. Si può considerare l'uso di un pacemaker. È essenziale il monitoraggio costante dei liquidi, degli elettroliti e del bilancio acido base e della glicemia. In caso di ipopotassiemia è necessaria la somministrazione di un sostituto del potassio.

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

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

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

Questa inibizione porta a:

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

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

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

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

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

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

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VANEPHRON-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. VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico che agisce inibendo il riassorbimento del sodio nel segmento di diluizione corticale dei tubuli renali. Aumenta l'escrezione di sodio e cloro nelle urine e, in minor grado, l'escrezione di potassio e magnesio, aumentando di conseguenza la portata urinaria ed esercitando un effetto antipertensivo.

Il tempo di comparsa dell'attività diuretica è di circa 2 ore. L'attività diuretica raggiunge il massimo dopo 4 ore e si mantiene da 6 a 12 ore. Sopra una determinata dose, i diuretici tiazidici raggiungono un *plateau* in termini di effetto terapeutico mentre le reazioni avverse si moltiplicano. Quando il trattamento è inefficace, aumentare il dosaggio al di sopra di quanto consigliato è inutile e spesso rende manifeste le reazioni avverse.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71 533 casi di BCC

e 8 629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa  $\geq 50\ 000$  mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63 067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato ( $\sim 25\ 000$  mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta ( $\sim 100\ 000$  mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

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

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

### *Allattamento:*

Nel report di 12 donne che hanno assunto 100 mg di captopril 3 volte al giorno per via orale, il livello medio di picco era 4,7  $\mu\text{g/l}$  e si verificava 3,8 ore dopo la somministrazione della dose. Sulla base di questi dati, la dose massima giornaliera che un infante allattato esclusivamente al seno riceve è stimata in meno di 0.002% della dose giornaliera materna.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

**6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, amido di mais pregelatinizzato, acido stearico, magnesio stearato.

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

2 anni.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Astuccio contenente 12 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al.

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

Nessuna istruzione particolare.

**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**

50 mg / 25 mg compresse – 12 compresse AIC n. 036770016

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

Agosto 2007

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**