

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

CARDIURINE®, 50 mg/25 mg comprimido

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 50 mg de captopril e 25 mg de hydrochlorothiazide.

Excipientes: Cada comprimido contém 19,22 mg de lactose.

### Excipientes com efeito conhecido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Os comprimidos de CARDIURINE são brancos, redondos, com uma barra de incisão numa face.

O comprimido pode ser dividido em duas semi-doses iguais.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão arterial essencial.

Esta associação com dose fixa é indicada em pacientes cuja pressão arterial não é suficientemente controlada pelo captopril apenas ou pela hidroclorotiazida apenas.

### 4.2 Posologia e modo de administração

A CARDIURINE pode ser administrada uma ou duas vezes por dia, com ou sem alimentos, em pacientes cuja pressão arterial não é suficientemente controlada pelo captopril apenas ou pela hidroclorotiazida apenas.

A dose máxima diária de 50 mg de captopril / 25mg de hidroclorotiazida não deve ser excedida.

Se uma redução satisfatória da pressão sanguínea não for obtida, outro tratamento antihipertensivo pode ser associado (ver secção 4.5 Interações com outros medicamentos e outras formas de interação).

#### **Adultos**

A administração de uma associação fixa de captopril e de hidroclorotiazida é geralmente recomendada após titulação dos componentes individuais. A dose de manutenção usual é de 50mg/25 mg uma vez ao dia, de manhã. Quando clinicamente justificado, uma transição direta da monoterapia para a associação fixa pode ser considerada.

#### **Insuficiência renal**

Depuração da creatinina entre 30 e 80 ml/min: a dose inicial é normalmente de 25 mg/12, 5mg uma vez ao dia pela manhã.

A associação de captopril/hidroclorotiazida é contra-indicada em pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).

### **Populações especiais**

Em pacientes com depleção de sódio, pacientes idosos e pacientes diabéticos, a dose inicial usual é 25 mg/12, 5mg (meio comprimido) uma vez por dia.

### **Crianças**

Não há nenhuma indicação apropriada para o uso de CARDIURINE em crianças.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes ou qualquer outro inibidor do enzima de conversão da angiotensina ou qualquer outra sulfonamida.
- História de angioedema relacionada com a tomada de uma inibidor da enzima de conversão da angiotensina.
- Angioedema hereditário/idiopático.
- Insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min)
- Insuficiência hepática grave
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.4 e 4.6).
- A associação de CARDIURINE a medicamentos que contenham aliscireno é contra-indicada em pacientes com diabetes ou insuficiência renal (DFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (ver secção 4.5 e 5.1).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### **RELACIONADAS COM O CAPTOPRIL**

##### **Hipotensão**

Foram observados casos raros de hipotensão em pacientes com hipertensão não complicada. A hipotensão sintomática pode ocorrer especialmente em pacientes hipertensos em estado de depleção de sódio após tratamento diurético significativo, uma dieta de sal, diarreia, vômitos ou hemodiálise. A depleção de sódio deve ser corrigida antes de administrar um inibidor da enzima de conversão e uma dose inicial mais baixa deve ser considerada.

À semelhança de todos os anti-hipertensivos, uma redução excessiva da pressão arterial pode aumentar o risco de infarto do miocárdio ou de acidente vascular cerebral em pacientes com cardiopatia isquêmica ou patologia vascular cérebral.

Se a hipotensão se desenvolver, o paciente deve ser colocado em posição deitada. Um enchimento volémico por solução salina administrada por via intravenosa pode ser necessária.

##### **Hipertensão renovascular**

O risco de hipotensão e insuficiência renal aumenta em pacientes com estenose bilateral das artérias renais ou estenose arterial renal no rim funcionalmente exclusiva tratada por inibidor da enzima de conversão. A perda da função renal pode ocorrer até em casos de ligeiras alterações da creatinina sérica. Nesses pacientes, o tratamento deve ser iniciado sob estreita supervisão médica com baixas dosagens, uma titulação cautelosa e monitorização da função renal.

##### **Angioedema**

Um edema angioneurótico do rosto, das extremidades, dos lábios, da língua, da glote ou da laringe foi observado em pacientes tratados com inibidor da enzima de conversão, incluindo com captopril.

Este efeito pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento. Neste caso, a terapia com captopril deverá ser descontinuada imediatamente e um acompanhamento adequado deve ser posto em prática para garantir a completa resolução dos sintomas antes da saída do paciente do hospital.

No caso de inchaço limitado à face e lábios, estes efeitos geralmente desaparecem sem tratamento, no entanto, os anti-histamínicos foram úteis na resolução dos sintomas.

Um edema angioneurótico associado a um edema da laringe pode ser fatal. Caso a língua, a glote ou a laringe forem afectadas, com risco de obstrução das vias respiratórias, um tratamento adequado que pode incluir a administração subcutânea de uma solução de epinefrina a 1/1000 (de 0,3 ml a 1,5 ml) e/ou medidas para manter a liberdade das vias respiratórias deve ser rapidamente estabelecido.

A incidência de angio-edema é maior entre pacientes de cor negra tratados pelo inibidor do enzima de conversão em comparação com os outros pacientes.

Pacientes com história de angioedema não relacionado com a tomada de IEC podem apresentar um risco acrescido de angioedema sob IEC.

Foram relatados casos raros de angioedema intestinal em pacientes tratados com inibidores de conversão. Estes pacientes apresentaram dores abdominais (com ou sem náuseas ou vômitos); em certos casos não havia nenhum angioedema facial previamente e a taxa de C1-esterase foi normal. O angio-edema foi diagnosticado durante testes com scanner abdominal, ultrassom ou durante cirurgia e os sintomas desapareceram após paragem da IEC. O angioedema intestinal deve ser um diagnóstico diferencial em pacientes tratados por IEC que sofrem de dores abdominal (see secção 4.8 Efeitos indesejáveis).

### **Tosse**

Tem sido relatada tosse após o uso de inibidores de conversão da enzima. Não é produtiva e caracterizada pela sua persistência e o seu desaparecimento no final do tratamento.

### **Insuficiência hepática**

Os inibidores da enzima de conversão foram raramente associados com uma síndrome por icterícia colestática inicial e progredindo para uma necrose hepática fulminante e às vezes fatal. O mecanismo desta síndrome é desconhecido. Os pacientes sob tratamento com inibidor da conversão da enzima apresentando icterícia ou aumento significativo das enzimas hepáticas devem parar a terapia por inibidor de enzima de conversão e receber supervisão médica apropriada.

### **Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)**

Ficou estabelecido que a associação de inibidores da enzima de conversão (IEC), dos antagonistas dos receptores da angiotensina-II (ARA II) ou de aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e alteração da função renal (incluindo o) risco de insuficiência renal aguda). Como resultado, o bloqueio duplo do SRAA pela associação de IEC, ARA II ou IEC não é recomendado (ver secções 4.5 e 5.1). No entanto, se essa associação for considerada como absolutamente necessária, só poderá ser feita sob supervisão de um especialista e sob controle estreito e frequente da função renal, do ionograma do sangue e da pressão arterial. O IEC e o ARA II não devem ser associados em pacientes com nefropatia diabética.

### **Hipercaliemia**

A hipercaliemia foi observada em alguns pacientes que receberam tratamento por um inibidor da enzima de conversão, incluindo o captopril. Pacientes em risco de desenvolver hipercaliemia incluem pacientes com insuficiência renal, pacientes diabéticos e os que recebem tratamento associado com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, sais de dieta contendo potássio ou doentes que tomam, outros medicamentos hipercaliemiantes (por exemplo, heparina). **Se a administração concomitante destes produtos for considerada necessária, é recomendável monitorar a caliemia regularmente.**

### **Estenose aórtica e mitral/miocardiopatia obstrutiva/choque cardiogênico**

Os inibidores da enzima de conversão devem ser usados com cautela em pacientes apresentando estreitamento valvular ou um obstáculo à ejeção ventricular esquerda e evitados em casos de choque cardiogênico e obstrução hemodinâmica significativa.

### **Neutropenia / agranulocitose**

Neutropenia / agranulocitose, trombocitopenia e anemia têm sido relatados em pacientes recebendo inibidores da enzima de conversão, incluindo o captopril. A neutropenia raramente ocorre em pacientes com função renal normal e sem outros fatores de risco. O captopril deve ser usado com extrema cautela em pacientes com colagenose, entre pacientes que recebem terapia imunossupressora, no caso de tratamento com alopurinol ou procainamida, ou em caso de associação destes fatores de risco, em particular na presença de insuficiência renal pré-existente. Alguns desses pacientes apresentaram infecções graves que, num pequeno número de casos, não responderam à terapia antibiótica intensiva.

Se o captopril for administrado a estes pacientes, recomenda-se realizar uma contagem das células brancas do sangue e da fórmula leucocitária antes do início do tratamento, e de duas em duas semanas durante os primeiros três meses de tratamento com captopril e periodicamente a seguir. Durante o tratamento, todos os pacientes devem ser instruídos para relatar quaisquer sinais de infecção (por exemplo: dor de garganta, febre) e deve ser realizada uma contagem da fórmula leucocitária. O captopril e todo tratamento concomitante em questão (ver secção 4.5 Interações com outros medicamentos e outras formas de interação) serão interrompidos se neutropenia (granulócitos neutrófilos < 1000/mm<sup>3</sup>) for detectada ou suspeita.

Para a maioria dos pacientes, a contagem de neutrófilos volta rapidamente ao normal após paragem do captopril.

### **Proteinúria**

A proteinúria pode ocorrer, especialmente em pacientes com insuficiência renal pré-existente, ou recebendo doses relativamente altas do inibidor da enzima de conversão. Observou-se uma proteinúria total superior a 1 g por dia em cerca de 0,7% dos pacientes tratados por captopril.

A maioria dos pacientes tinham uma patologia renal pré-existente ou recebiam doses relativamente altas de captopril (mais de 150 mg/dia) ou ambos. Um quinto dos pacientes proteinúricos apresentaram uma síndrome nefrótica. Na maioria dos casos, a proteinúria diminuiu ou regrediu totalmente em seis meses, independentemente do tratamento por captopril ter continuado ou não. Os pacientes com proteinúria raramente apresentaram alterações dos parâmetros da função renal, tais como a ureia ou a creatinina.

Uma estimativa da proteinúria ("teste com fitas" sobre as primeiras urinas da manhã) deve ser feita antes do início do tratamento e, periodicamente de seguida, em pacientes com história de patologia renal.

### **Reações anafilactóides durante dessensibilização**

Reações anafilactóides prolongadas, potencialmente fatais, raramente têm sido relatados em pacientes após tratamento de dessensibilização ao veneno de himenópteros, enquanto eles recebiam outro tratamento por inibidor da enzima de conversão. Nos mesmos pacientes, a cessação temporária do inibidor da enzima de conversão ajudou a evitar essas reações, mas elas reapareceram após retomada involuntária. Por conseguinte, um acompanhamento especial deve ser exercido em pacientes tratados pelo inibidor da enzima de conversão que seguem este tipo de dessensibilização.

### **Reações anafilactóides durante diálise de alto fluxo/aférese as lipoproteínas (LDL)**

Reações anafilactóides foram relatadas em pacientes em hemodiálise com membranas de diálise de alto fluxo ou submetidos a uma aférese das lipoproteínas de baixa densidade por absorção sobre sulfato de dextrano. Nesses pacientes, deve ser consideradas alterações do tipo de membrana de diálise ou de classe de medicação.

### **Intervenção cirúrgica / anestesia**

Hipotensão pode ocorrer em pacientes submetidos a grandes cirurgias ou tratados por agentes anestésicos. Em caso de hipotensão, esta pode ser corrigida por preenchimento volémico.

### **Pacientes diabéticos**

A glicose será cuidadosamente monitorada em pacientes diabéticos previamente tratados por medicação oral ou insulina, especialmente durante o primeiro mês de tratamento com inibidor da enzima de conversão.

Como observado com outros inibidores da enzima conversora da angiotensina, a CARDIURINE é aparentemente menos ativa sobre a pressão arterial em pessoas de raça negra do que entre outras pessoas provavelmente devido a uma forte prevalência de uma baixa taxa de renina na população de cor negra hipertensa.

## **RELACIONADAS COM A HIDROCLOROTIAZIDA**

### **Insuficiência renal**

Em pacientes com doença renal, as tiazidas podem causar um aumento da ureia. Podem ocorrer efeitos relacionados com o acúmulo de produto nos insuficientes renais. Em caso de insuficiência renal progressiva, revelada pelo aumento da ureia, o tratamento será cuidadosamente reavaliado e a paragem do tratamento diurético terá de ser discutida (ver secção 4.3 Contra-indicações).

### **Insuficiência hepática**

As tiazidas devem ser usadas com cautela em pacientes com insuficiência hepática ou com hepatopatia evolutiva, alterações mesmo discretas do equilíbrio hidro-electrolítico que podem desencadear a ocorrência de coma hepático (ver secção 4.3 Contra-indicações).

### **Efeitos metabólicos e endócrinos**

As tiazidas são susceptíveis de provocar intolerância à glicose. Em pacientes diabéticos, uma adaptação da posologia da insulina ou dos hipoglicemiantes orais pode ser necessária. Um diabetes mellitus latente pode revelar-se durante tratamento com tiazidas.

Aumentos das taxas de colesterol e das triglicérides foram associados ao tratamento por tiazidas diuréticas. Em certos pacientes, a terapia tiazídica pode precipitar a ocorrência de hiperuricemia ou de gota.

### **Desequilíbrio electrolítico**

Tal como para qualquer paciente após tratamento diurético, uma dosagem de electrolitos do soro deve ser realizada a intervalos adequados.

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem causar um desequilíbrio electrolítico (hipocalemia, hiponatremia e alcalose hipochlorêmica). Os sinais de aviso de um desequilíbrio hidro-electrolítico são os seguintes: boca seca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, inquietação, dores musculares ou câibras, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e distúrbios gástricos, tais como náuseas ou vômitos. Enquanto o uso de diuréticos tiazídicos pode causar hipocaliemia, o tratamento concomitante por captopril pode reduzir a hipocaliemia induzida pelos diuréticos. O risco de hipocaliemia é maior em pacientes com cirrose hepática, em pacientes apresentando uma diurese significativa, em pacientes cujo ingestão oral de electrolito é inadequada e em pacientes tratados simultaneamente por corticosteroides ou por ACTH (secção 4.5 Interações com outros medicamentos e outras formas de interações).

Com tempo quente, hiponatremia de diluição pode ocorrer em pacientes com edemas. Como regra geral, a falta de cloro é moderada e geralmente não requer tratamento.

As tiazidas podem reduzir a excreção urinária de cálcio e causar um elevação ligeira e transitória da calcemia na ausência de distúrbio conhecido do metabolismo do cálcio. Uma hipercalcemia importante pode revelar um hiperparatireoidismo oculto. O tratamento com tiazidas deve ser descontinuado antes de explorar a função das paratireoides.

Um aumento da eliminação urinária de magnésio tem sido demonstrado com as tiazidas e pode causar hipomagnesemia.

### **Controle antidopagem**

A hidroclorotiazida contida neste medicamento pode induzir uma reação positiva durante controlos anti-doping.

### **Outros**

Reações de hipersensibilidade podem ocorrer em pacientes com ou sem histórico de alergia ou de asma brônquica.

A possibilidade de exacerbação ou ativação de lúpus eritematoso sistémico tem sido relatada.

### **Miopia aguda e glaucoma agudo secundário de ângulo fechado**

As sulfonamidas ou derivados podem causar uma reação idiossincrática, resultando em miopia transitória e um glaucoma agudo de ângulo fechado. Sendo a hidroclorotiazida uma sulfonamida, apenas alguns casos isolados de glaucoma agudo de ângulo fechado foram relatados até à data sem nexos de causalidade definitiva com o uso de hidroclorotiazida.

Os sintomas que incluem um início súbito da diminuição da acuidade visual ou dores nos olhos, geralmente ocorrem algumas horas ou algumas semanas após o início do tratamento. Um glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar à perda permanente da visão. O primeiro tratamento consiste em parar a hidroclorotiazida o mais rápido possível. Medidas médicas ou cirúrgicas devem ser consideradas se a pressão intra-ocular permanecer fora de controlo. Os fatores de risco de desenvolver um glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir um histórico de alergia à penicilina ou aos sulfonamidas.

## **RELACIONADAS À ASSOCIAÇÃO CAPTOPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA**

### **Gravidez**

Desaconselha-se a CARDIURINE durante o primeiro trimestre da gravidez (ver secção 4.6 Gravidez e aleitamento). Se o tratamento for interrompido devido à gravidez, o médico deve decidir se o tratamento da hipertensão arterial deve ser mantido.

### **Risco de hipocaliemia**

A associação de um inibidor da enzima da conversão e de um diurético tiazídico não exclui a ocorrência de hipocaliemia. A caliemia deve ser controlada regularmente.

### **Associação com o lítio**

A CARDIURINE é desaconselhada em associação com o lítio, devido a uma potencialização da toxicidade do lítio (ver secção 4.5 Interações com outros medicamentos e outras formas de interações).

### **Lactose**

Pacientes com doenças hereditárias raras tais como a intolerância à galactose, défice na lactase de Lapp ou má absorção da glicose ou da galactose não devem tomar este medicamento.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

### RELACIONADAS COM O CAPTOPRIL

- **Diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio**

Os inibidores da enzima de conversão reduzem a perda de potássio induzida por diuréticos. Diuréticos poupadores do potássio (exemplo: espironolactona, triamtereno ou amilorida). Suplementos de potássio ou sais de dieta contendo potássio pode resultar em aumentos significativos da caliemia. Se o uso concomitante for indicado devido à hipocaliemia demonstrada, eles devem ser usados com cautela e uma verificação frequente da caliemia (ver secção 4.4 Advertências especiais e precauções particulares de utilização).

- **Diuréticos (tiazídicos ou diurético da ansa)**

Um tratamento prévio com altas doses de diuréticos pode causar hipovolemia e risco de hipotensão na sequência da introdução de tratamento por captopril (ver secção 4.4 Advertências especiais e precauções particulares de utilização). Os efeitos hipotensores podem ser reduzidos por paragem diurética, pelo aumento da admissão de sódio ou de água e o início do tratamento com uma dose baixa de captopril. No entanto, estudos específicos com hidroclorotiazida ou furosemida não destacaram interações medicamentosas clinicamente significativas.

- **Outros agentes anti-hipertensivos**

O captopril foi administrado sem problemas com outros anti-hipertensivos frequentemente utilizados (beta-bloqueadores, inibidores cálcicos de longa duração de ação). A administração concomitante desses agentes pode potencializar os efeitos hipotensores do captopril.

Um tratamento concomitante por nitroglicerina e outros derivados nitrados ou por vasodilatadores deve ser administrado com cautela.

- **Bloqueadores alfa**

A co-administração de bloqueadores alfa pode potenciar os efeitos anti-hipertensivos do captopril e aumentar o risco de hipotensão ortostática.

- **Tratamento de infarto agudo do miocárdio**

O captopril pode ser administrado em combinação com ácido acetilsalicílico (em doses cardiológicas), trombolíticos, beta-bloqueadores e/ou derivados nitrados em pacientes que sofreram um infarto do miocárdio.

- **Antidepressivos tricíclicos/Antipsicóticos**

Os inibidores da enzima de conversão podem aumentar os efeitos hipotensores de alguns antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos (ver secção 4.4 Advertências especiais e precauções particulares de utilização). Existe um risco de hipotensão ortostática.

- **Alopurinol, procainamida, citostáticos ou imunossupressores**

A administração concomitante de um inibidor da enzima de conversão pode aumentar o risco de leucopenia e especialmente quando este último é usado em doses mais elevadas do que as atualmente recomendadas.

- **Simpatomimética**

Podem reduzir os efeitos antihipertensores dos inibidores da enzima de conversão; os pacientes devem ser monitorizados de perto.

- **Antidiabéticos**

Estudos farmacológicos mostraram que os inibidores da enzima de conversão, incluindo o captopril, podem aumentar os efeitos hipoglicemiantes da insulina e dos antidiabéticos orais tais como as sulfonilureias em pacientes com diabetes. Quando essa interação, muito rara, ocorre, pode ser necessário reduzir a dosagem do antidiabético durante a administração simultânea do inibidor da enzima de conversão.

- **Antagonistas dos receptores de angiotensina II ou aliscireno**

Dados resultando de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pelo uso concomitante de inibidores da enzima de conversão, de antagonistas dos receptores da angiotensina II ou de aliscireno está associado com uma maior frequência de efeitos adversos como a hipotensão, a hipercalemia e a alteração da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um medicamento único actuando sobre o SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

## RELACIONADAS COM A HIDROCLOROTIAZIDA

- **Anfotericina B (via parenteral), carbenoxolona, corticosteróides, corticotropina (ACTH) ou laxantes estimulantes**

A hidroclorotiazida pode majorar o desequilíbrio electrolítico, particularmente a hipocaliemia.

- **Sais de cálcio**

Uma associação com diuréticos tiazídicos pode causar um aumento da calcemia na sequência de uma redução da eliminação.

- **Digitálicos**

A hipocaliemia induzida pelas tiazidas pode aumentar o risco de toxicidade digitálica.

- **Colestiramina e colestipol**

Eles podem atrasar ou diminuir a absorção de hidroclorotiazida.

A administração de diuréticos sulfonamidas deve ocorrer pelo menos uma hora antes, ou entre quatro e seis horas após a desses medicamentos.

- **Relaxantes musculares não-depolarizantes (por exemplo: cloreto de tubocurarina)**

Os efeitos destes produtos podem ser potencializados por hidroclorotiazida.

- **Medicamentos que induzem torsades de pointes**

Devido ao risco de hipocaliemia, a hidroclorotiazida deve ser administrada com cautela em combinação com drogas que induzem torsades de pointes, por exemplo: certos antiarrítmicos, alguns antipsicóticos e outros produtos conhecidos por induzir torsades de pointes.

- **Carbamazepina**

A co-administração de carbamazepina e de hidroclorotiazida foi associada com um risco de hiponatremia sintomática. A taxa de electrólitos deve ser monitorizada durante administração concomitante. Se possível, deve-se usar outra classe de diuréticos.

## RELACIONADAS COM A ASSOCIAÇÃO DE CAPTOPRIL / HIDROCLOROTIAZIDA

- **Lítio**

Relatou-se um aumento reversível da litemia e da toxicidade do lítio relatado durante a administração simultânea de lítio e de um inibidor da enzima de conversão. A co-administração das tiazidas pode aumentar o risco de toxicidade do lítio e amplificar o risco já acrescido com inibidores da conversão enzimática da toxicidade do lítio. A associação de captopril e de hidroclorotiazida com lítio não é recomendada, mas se a associação for considerada necessária, um acompanhamento atento da litemia deve ser feito.

- **Anti-inflamatórios não esteroides**

Tem sido descrito o efeito aditivo das drogas anti-inflamatórias não-esteroides (AINEs) e dos inibidores da enzima de conversão sobre o aumento da caliemia, enquanto a função renal pode aumentar. Em princípio, estes efeitos são reversíveis. Raros casos de insuficiência renal aguda podem ocorrer, especialmente em pacientes com função renal prejudicada, como os idosos ou as pessoas desidratadas. Uma administração crónica de anti-inflamatórios não-esteroides pode reduzir o efeito anti-hipertensor do inibidor de enzima de conversão. A administração de AINEs pode reduzir o efeito diurético, natriurético e anti-hipertensivo das diuréticas tiazídicas.

- **Bioquímica**

O captopril pode levar a um falso positivo durante a pesquisa urinária de acetona.

A hidroclorotiazida pode causar interferências durante a pesquisa de bentiromida.

As tiazidas podem diminuir os níveis sanguíneos de iodo relacionados com as proteínas, sem aparecimento de sinais tireoidianos.

### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

#### Gravidez

Tendo em conta os efeitos dos componentes da associação sobre a gravidez, o uso de CARDIURINE não é recomendado durante o primeiro trimestre da gravidez (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização ).

O uso de CARDIURINE é contra-indicado durante o segundo e o terceiro trimestre da gravidez (ver secção 4.3 Contraindicações e 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Os dados epidemiológicos disponíveis sobre o risco de malformação após exposição aos IEC durante o 1º trimestre da gravidez não permitem concluir.

No entanto, um ligeiro aumento do risco de malformação congénita não se pode excluir. A menos que a terapia por IEC seja considerada essencial, é recomendável para pacientes que estão a planear uma gravidez de alterar o seu tratamento anti-hipertensivo com uma droga com um perfil de segurança bem estabelecido durante a gravidez. No caso de diagnóstico de gravidez, o tratamento por IEC deve ser imediatamente interrompido e se necessário deve ser iniciada uma alternativa de tratamento.

A exposição ao IEC no 2º e 3º trimestres de gravidez é conhecida por causar fetotoxicidade (redução da função renal, oligohidrâmnios, atraso na ossificação dos ossos do crânio) e toxicidade no recém-nascido (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3). Em caso de exposição a um IEC a partir do 2º trimestre de gravidez, recomenda-se realizar um ultra-som fetal com o fim de verificar a função renal e os ossos da abóbada do crânio. Os recém-nascidos de mãe tratada por IEC devem ser estreitamente monitorados ao nível da pressão arterial (hipotensão) (ver secção 4.3 et 4.4). A experiência de hidroclorotiazida durante a gravidez é limitada, particularmente durante o primeiro trimestre. Os estudos em animais mostraram-se insuficientes.

A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Tendo em conta o mecanismo de acção farmacológica da hidroclorotiazida, o seu uso durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez pode alterar a circulação feto-placentária e pode induzir efeitos fetais e neonatais, tais como a icterícia, alterações do equilíbrio electrolítico e trombocitopenia.

A hidroclorotiazida não deve ser usada para tratar um edema gestacional, a hipertensão gestacional ou uma pré-eclâmpsia, devido ao risco de diminuição do volume de plasma e da hipoperfusão placentária, excepto se forem esperados efeitos benéficos sobre a evolução da doença.

A hidroclorotiazida não deve ser utilizada para a hipertensão essencial em mulheres grávidas, excepto em casos raros, onde nenhum tratamento pode ser usado.

#### Amamentação

Dados farmacocinéticos limitados evidenciaram níveis baixos no leite materno (consulte a secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

Embora essas concentrações não são susceptíveis de ser clinicamente, significativas, o uso de CARDIURINE não é recomendado em casos de amamentação de crianças prematuras e durante as primeiras semanas após o parto, devido ao risco hipotético de efeitos cardiovasculares e renais, na ausência de suficientes experiências clínicas.

Em caso de amamentação de uma criança mais velha, o uso de CARDIURINE na mãe pode ser considerado se for necessário e se a criança for monitorizada no que diz respeito a efeitos colaterais.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Como com outros anti-hipertensivos, a capacidade de conduzir veículos e de utilizar máquinas pode ser reduzida, no início do tratamento, quando a dosagem é alterada e aquando a ingestão concomitante de álcool. No entanto, esta depende da susceptibilidade individual do paciente.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

A frequência é definida usando a seguinte convenção:

Frequente (>1/100, <1/10); pouco frequente (>1/1000, <1/100); raramente (>1/10 000, <1/1000) e muito raramente (<1/10000).

#### **RELACIONADOS COM O CAPTOPRIL**

Reações adversas relatadas durante o tratamento por captopril e/ou inibidores da enzima de conversão incluem os seguintes efeitos:

#### **Distúrbios hematológicos e do sistema linfático**

Muito raramente: neutropenia/agranulocitose (ver secção 4.4 Advertências especiais e precauções particulares de utilização), pancitopenia, especialmente em pacientes com função renal alterada (ver secção 4.4 Advertências especiais e precauções particulares de utilização), anemia (incluindo hemolítica e aplásica), trombocitopenia, linfadenopatia, eosinofilia, doenças auto-imunes e/ou anticorpos nucleares positivos.

#### **Distúrbios do metabolismo e da nutrição.**

*Raramente:* anorexia.

*Muito raramente:* hipercaliemia, hipoglicemia (ver secção 4.4 Advertências especiais e precauções particulares de utilização).

#### **Distúrbios psiquiátricos**

*Frequente:* distúrbios do sono.

*Muito raramente:* confusão, depressão.

#### **Distúrbios do sistema nervoso**

*Frequente:* perda do paladar, tonturas.

*Raramente:* sonolência, cefaleias e parestesia.

*Muito raramente:* incidentes cerebrovasculares, incluindo acidente vascular cerebral e ataque cardíaco.

#### **Doenças oculares**

*Muito raramente:* visão turva.

#### **Doenças cardíacas**

*Raramente:* taquicardia e arritmia cardíaca, angina, palpitações.

*Muito raramente:* paragem cardíaca, choque cardiogénico.

#### **Distúrbios vasculares**

*Raramente:* hipotensão (ver secção 4.4 Advertências especiais e precauções particulares de utilização), síndrome de Raynaud, rubor cutâneo, palidez.

#### **Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais**

*Frequente:* tosse seca e irritante (não-produtiva) (ver secção 4.4 Advertências especiais e precauções particulares de utilização) e dispneia.

*Muito raramente:* broncoespasmo, rinite, alveolite alérgica / pneumopatia eosinofílica.

#### **Distúrbios gastrointestinais**

*Frequentes:* náuseas, vômitos, irritações gástricas, dores abdominais, diarreia, constipação, boca seca.

*Raramente:* estomatite / ulceração aftosa, angioedema intestinal (ver secção 4.4 Advertências e precauções de utilização).

*Muito raramente:* glossodínia, úlcera péptica, pancreatite.

#### **Distúrbios hepatobiliares**

*Muito raramente:* insuficiência hepática e colestase (incluindo icterícia), hepatite, possivelmente necrótica, enzimas hepáticas e bilirrubina elevadas.

#### **Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:**

*Frequentes:* prurido, com ou sem rubor, rash cutâneo e alopecia.

*Raramente:* angioedema (ver secção 4.4 advertências e especiais precauções especiais de utilização).

*Muito raramente:* urticária, síndrome de Stevens Johnson, eritema polimorfa, fotossensibilidade, eritrodermia, reações pemfigoides e dermatite esfoliativa.

#### **Doenças sistêmicas e músculo-esqueléticas**

*Muito raramente:* mialgia, artralgia.

#### **Distúrbios renais e do trato urinário:**

*Raramente:* distúrbios da função renal, incluindo insuficiência renal, poliúria, oligúria, aumento da frequência das micções.

*Muito raramente:* síndrome nefrótica.

#### **Doenças dos órgãos da reprodução e do seio**

*Muito raramente:* impotência, ginecomastia.

#### **Distúrbios gerais e alterações no local de administração**

*Raramente:* dor no peito, fadiga, mal-estar.

*Muito raramente:* febre.

#### **Investigações**

*Muito raramente:* proteinúria, eosinofilia, hipercaliemia, hiponatremia, aumento da uremia, da creatina e da bilirrubina do soro, redução de hemoglobina, do hematócrito, dos leucócitos, das plaquetas, dos anticorpos antinucleares positivos, aumento da taxa de sedimentação.

## **RELACIONADAS COM A HIDROCLOROTIAZIDA**

### **Infecções e infestações**

Sialadenite.

### **Distúrbios hematológicos e do sistema linfático**

Leucopenia, neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, aplasia medular.

### **Distúrbios do metabolismo e da nutrição.**

Anorexia, hiperglicemia, glucosuria, hiperuricemia, desequilíbrio electrolítico (em particular hiponatremia e hipocaliemia), aumento de colesterol e triglicérides.

### **Distúrbios psiquiátricos**

Agitação, depressão, distúrbios do sono.

### **Distúrbios do sistema nervoso**

Perda de apetite, parestesia, sensação de vazio.

### **Doenças oculares**

Xantopsia, visão turva transitória.

### **Distúrbios do ouvido e do labirinto:**

Tonturas.

### **Doenças cardíacas**

Hipotensão ortostática, arritmia cardíaca.

### **Distúrbios vasculares**

Angeíte necrosante (vasculite, vasculite cutânea).

### **Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais**

Dificuldade respiratória (em particular, doença pulmonar inflamatória e edema pulmonar).

### **Distúrbios gastrointestinais**

Irritação gástrica, diarreia, constipação, pancreatite.

### **Distúrbios hepatobiliares**

Icterícia (icterícia por colestase intra-hepática).

### **Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo**

Reação de fotosensibilidade, erupção cutânea, reação de tipo lúpus eritematoso sistémico, reativação de um lúpus eritematoso sistémico, urticária, reação anafilática, necrólise epidérmica tóxica.

### **Doenças sistêmicas e músculo-esqueléticas**

Espasmo muscular.

### **Distúrbios renais e do trato urinário:**

Alteração da função renal, nefrite intersticial.

### **Distúrbios gerais e alterações no local de administração**

Febre, fraqueza.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação.

## **4.9 Sobredosagem**

Os sintomas de sobredosagem são: aumento da diurese, distúrbio electrolítico, hipotensão arterial grave, uma alteração da consciência (incluindo coma), convulsões, parestesia, arritmias cardíacas, bradicardia e insuficiência renal.

Em caso de ingestão recente, devem ser tomadas medidas para evitar a absorção e acelerar a eliminação, por exemplo, a lavagem gástrica, a administração de agentes adsorventes e de sulfato de sódio nos 30 minutos que seguem a ingestão.

Em caso de hipotensão, colocar o paciente numa posição adequada para choques e rapidamente administrar um suplemento de cloreto de sódio e de soluto de enchimento. Um tratamento por angiotensina II pode ser considerado.

A bradicardia ou uma reação vagal estendida devem ser tratadas com administração de atropina. A colocação de um marcapasso pode ser considerada. Um constante monitoramento da hidratação, do equilíbrio electrolítico e ácido-base, de glicose no sangue é essencial. Em caso de hipocaliemia, uma substituição de potássio é necessária.

O captopril é hemodialysable. O grau de eliminação da hidroclorotiazida por hemodiálise não foi estabelecido.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: **captopril e diuréticos**, código ATC: **C09BA01**

A CARDIURINE é uma associação de inibidor da enzima conversora da angiotensina, do captopril e dum diurético anti-hipertensivo, a hidroclorotiazida. A combinação desses componentes tem um efeito anti-hipertensivo aditivo, que provoca uma queda na pressão arterial mais significativa do que cada um dos componentes utilizados individualmente.

O captopril, um inibidor da enzima de conversão (IEC), o que significa que inibe a enzima de conversão da angiotensina, enzima envolvida na conversão da angiotensina I em angiotensina II, substância vasoconstritora que estimula a secreção de aldosterona pelo córtex adrenal.

O resultado desta inibição é:

Uma redução na secreção da aldosterona,

Um aumento na atividade renina plasmática, dado que a aldosterona não exercita mais feedback negativo,

Um declínio das resistências periféricas totais (com uma acção preferencial sobre os territórios musculares e renais) sem que este declínio seja acompanhado de retenção de sal e água, ou de taquicardia reflexa durante um tratamento a longo prazo. A acção anti-hipertensiva do captopril também é evidente em indivíduos com concentrações de reninas normais ou baixas.

O captopril é eficaz em todas as fases da hipertensão arterial: ligeira, moderada ou grave.

Observa-se uma redução nas pressões arteriais sistólicas e diastólicas, em decúbito e em ortostatismo. A actividade anti-hipertensiva após uma dose única manifestada-se aos 15 minutos e atinge um máximo entre 1 hora e 1 hora 30 após a administração do produto. A duração da acção é dependente da dose e varia de 6 a 12 horas.

A normalização da pressão arterial (PAD sentado < 90 mmHg) nos pacientes ocorre ao fim de duas semanas a um mês de tratamento, e a eficácia do produto mantém-se no tempo. Os pacientes também são considerados respondedores quando a PAD em posição sentada diminuiu de 10% ou mais em comparação com a pressão sanguínea inicial.

A suspensão do tratamento não se acompanha de ressalto da tensão.

O tratamento da hipertensão arterial por captopril causa aumento da complacência arterial, um acréscimo do fluxo de sangue renal sem redução significativa na taxa de filtração glomerular e uma redução na hipertrofia ventricular esquerda.

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico que actua inibindo a reabsorção de sódio no segmento cortical de diluição dos túbulos renais. Aumenta a eliminação urinária de sódio e do cloro e em menor grau, a eliminação de potássio e magnésio, desse modo aumentando a diurese e exercendo um efeito antihipertensivo.

O período para o desenvolvimento da actividade diurética é cerca de 2 horas. Esta actividade é máxima após 4 horas e mantém-se por 6 a 12 horas. O efeito terapêutico das tiazidas diuréticas atinge um patamar além de dada dose, enquanto os efeitos secundários continuam a aumentar. Em caso de ineficácia do tratamento, o aumento das doses além das posologias recomendadas não é útil e promove o aparecimento de efeitos colaterais.

A administração concomitante de captopril e hidroclorotiazida resultou, durante estudos clínicos, numa redução mais significativa da pressão arterial do que com cada produto administrado individualmente.

A administração de captopril inibe o sistema renina angiotensina aldosterona e tende a reduzir a perda de potássio induzida pela hidroclorotiazida.

A associação de um inibidor da enzima da conversão e de um diurético tiazídico provoca um efeito sinérgico e também diminui o risco da hipocaliemia induzida pelo diurético individualmente.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

O captopril é rapidamente absorvido após administração oral e alcança a sua concentração sérica máxima cerca de uma hora após administração. A absorção mínima média é de cerca de 75%. Os níveis plasmáticos de pico são alcançados em 60-90 minutos. A presença de alimentos no trato digestivo reduz a absorção de cerca de 30-40%. Cerca de 25-30% da substância circulante relacionam-se às proteínas plasmáticas. A meia-vida de eliminação aparente do captopril inalterado no sangue é cerca de 2 horas. Mais de 95% da dose absorvida são eliminados nas urinas em 24 horas; 40-50% estão sob forma inalterada e o restante é composto por metabólitos dissulfetos inativos (dissulfeto de captopril e dissulfeto de cisteína de captopril). A insuficiência renal pode levar a um acúmulo. Estudos em animais mostram que o captopril não atravessa a barreira hematoencefálica de maneira significativa.

A absorção oral da hidroclorotiazida é relativamente rápida. A meia-vida plasmática média em jejum varia de 5 a 15 horas. A hidroclorotiazida é eliminada rapidamente pelos rins e é excretada inalterada (> 95%) na urina.

### Amamentação

Entre as 12 mulheres que receberam tratamento oral por captopril com posologia de 100 mg 3 vezes ao dia, as concentrações máximas de captopril no leite foram de 4.7 microg/l, 3,8 horas depois da admissão. Com base nesses dados, estima-se que uma criança amamentada receberia uma dose máxima diária inferior a 0,002% da dose diária da mãe.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os estudos realizados em animais durante a organogênese com captopril ou hidroclorotiazida não mostraram nenhum efeito teratogênico, mas o captopril provocou toxicidade fetal em diversas espécies, incluindo uma mortalidade fetal no final da gestação, um crescimento atrofiado e mortalidade pós-natal em ratos.

Dados pré-clínicos baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, de toxicologia com doses repetidas, de genotoxicidade e do potencial carcinogénico, não revelaram nenhum outro risco específico para os seres humanos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Excipientes: amido de milho, lactose, carboximetilcelulose de sódio, sílica coloidal anidra, talc, estearato de magnésio, croscarmelose de sódio.

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Manter fora da vista e alcance das crianças.

Conservar na embalagem original.

Deve ser armazenado longe do calor, da luz e da humidade

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters PVC/Alumínio, por caixa de 30 comprimidos.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

#### **7. FORNECIMENTO (MODO DE ENTREGA)**

Venda sem receita médica                       Venda com receita médica

#### **8. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Exphar s.a.  
Zona Industrial de Nivelles Sul, Zona II  
Avenida Thomas Edison 105  
1402 Thines (Bélgica)  
Telefone            +32 (0)67 68 84 05  
Fax                    +32 (0)67 68 84 19

#### **9. NOME E MORADA DO FABRICANTE**

Gracure Pharmaceuticals Ltd.,  
E-1105, Industrial Area, Phase-III,  
Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajastão) ÍNDIA  
Telefone:            +91 1493 221316  
Fax:                  +91 1493 220659

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

01/2019