

Captotec HCT[®]

captopril + hidroclorotiazida



FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Captotec HCT[®] 50 mg + 25 mg. Embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **Captotec HCT[®]** 50 mg + 25 mg contém:

captopril 50 mg
hidroclorotiazida 25 mg
excipientes q.s.p 1 comprimido
(celulose microcristalina, lactose, amido, ácido estearico e estearato de magnésio)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

Captotec HCT[®] é usado no tratamento da pressão alta.

Cuidados de armazenamento

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original, em local seco, fresco (15-30°C) e ao abrigo da luz.

Prazo de validade

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Não é recomendável o uso de qualquer medicamento com o prazo de validade vencido.

Gravidez e lactação

Não tome **Captotec HCT[®]** se estiver grávida ou amamentando.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Pacientes em idade de engravidar devem ser avisadas com relação aos riscos de tomar este tipo de medicamento durante o período de gestação.

“Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez”.

Cuidados de administração

Captotec HCT[®] deve ser tomado uma hora antes das refeições e na quantidade recitada pelo seu médico. Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

Contate o médico imediatamente e interrompa o tratamento caso ocorram quaisquer sinais de angioedema: inchaço da face, pálpebras, lábios, laringe e extremidades. dificuldade de engolir ou respirar e rouquidão. Informe também prontamente qualquer indicação de infecção (ex: garganta inflamada, febre) que podem ser sinais de neutropenia ou de edema progressivo, podendo estar relacionados a proteinúria e à síndrome nefrótica.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Ingestão concomitante a outras substâncias

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Informe principalmente se estiver fazendo uso de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo: amilorida, espironolactona, triantereno), de suplementos de potássio ou de substitutos de sal a base de potássio.

Contra-indicações e precauções

Pacientes com insuficiência cardíaca devem ser cautelosos quanto ao aumento rápido da atividade física. A transpiração excessiva e desidratação podem levar a uma excessiva queda da pressão. Vômitos ou diarreia também podem conduzir a uma queda da pressão. Consulte o médico nestes casos. Não tome **Captotec HCT[®]** se você já apresentou alguma reação alérgica a qualquer um dos componentes da fórmula. Pacientes com anúria (ausência de formação de urina) não devem tomar Hidroclorotiazida.

NÃO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Descrição

Este produto é a combinação de dois agentes anti-hipertensivos: captopril e hidroclorotiazida. Captopril é um inibidor competitivo específico da enzima conversora de angiotensina I (ECA), a enzima responsável pela conversão da angiotensina I em angiotensina II. A hidroclorotiazida é um diurético anti-hipertensivo do grupo das benzotiazidias (tiazidas).

Quimicamente, o captopril é designado como 1-[(2S)-3-mercapto-2-metil-propionil]-L-prolina; a hidroclorotiazida é a 6-cloro-3, 4 diidro-2H-1, 2, 4 benzotiazidiazina-7-sulfonamida 1, 1-dióxido. Captopril é um pó cristalino branco ou esbranquiçado que pode apresentar leve odor de enxofre; é solúvel em água (aproximadamente 160 mg/mL), metanol e etanol e levemente solúvel em clorofórmio e acetato de etila.

A hidroclorotiazida é um pó cristalino branco, levemente solúvel em água, mas facilmente solúvel em solução de hidróxido de sódio.

captopril:

Embora o mecanismo de ação de captopril não tenha sido totalmente elucidado, seus efeitos benéficos na hipertensão e na insuficiência cardíaca parecem resultar primariamente da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Entretanto, não há uma correlação consistente entre os níveis de renina e a resposta à droga. A renina, uma enzima sintetizada pelos rins, é liberada na circulação onde age sobre um substrato de globulina plasmática para produzir angiotensina I, um decapeptído relativamente inativo. Essa por sua vez, pela ação da enzima conversora de angiotensina (ECA), transforma-se na angiotensina II, uma das mais potentes substâncias vasoconstritoras endógenas. A angiotensina II também estimula secreção de aldosterona pelo córtex da supra-renal, contribuindo deste modo para a retenção de sódio e líquidos.

O captopril impede a conversão da angiotensina I em angiotensina II pela inibição da ECA, uma peptidil-dipeptidase carboxilolase. Esta inibição tem sido evidenciada tanto em seres humanos sadios quanto em animais pela demonstração de que a elevação da pressão sanguínea causada pela angiotensina I administrada exogenamente era atenuada ou abolida pelo captopril. Em estudos conduzidos em animais, captopril não alterou as respostas pressoras a vários outros agentes, incluindo a angiotensina II e a norepinefrina, indicando especificidade de ação.

A ECA é idêntica à “bradicinínase” e o captopril pode também interferir na degradação da bradicinina, um peptídeo vasodpressor. Concentrações aumentadas de bradicinina ou prostaglandinas E2 também podem ter uma função no efeito terapêutico de captopril.

A inibição da ECA resulta na diminuição da angiotensina II plasmática e no aumento da atividade da renina plasmática (ARP), sendo este o resultado da perda do “feedback” negativo sobre a liberação da renina causada pela redução da angiotensina II.

A redução da angiotensina II leva à diminuição da secreção de aldosterona e, como resultado, pequenos aumentos de potássio sérico podem ocorrer junto com a perda de sódio e líquidos. Os efeitos anti-hipertensivos persistem por um período de tempo maior do que a inibição demonstrável da ECA circulante. Não se sabe se a ECA presente no endotélio vascular é inibida por mais tempo que a ECA circulante no sangue.

hidroclorotiazida:

As tiazidas afetam o mecanismo tubular renal de reabsorção de eletrólitos. Nas doses terapêuticas máximas, todas as tiazidas são aproximadamente iguais em sua potência diurética.

As tiazidas aumentam a excreção de sódio e cloreto em quantidades aproximadamente equivalentes. A natriurese causa uma perda secundária de potássio e bicarbonato.

O mecanismo do efeito anti-hipertensivo das tiazidas é desconhecido. As tiazidas não afetam a pressão arterial normal.

Farmacodinâmica

captopril:

A administração de captopril produz uma redução na resistência arterial periférica em pacientes hipertensos sem alterações ou com aumento do débito cardíaco. Há um aumento do fluxo sanguíneo renal após a administração de captopril e a taxa de filtração glomerular geralmente não se altera. Em pacientes com insuficiência cardíaca, demonstra-se uma diminuição significativa da resistência periférica (vascular sistêmica) e da pressão sanguínea (pós-carga), redução da pressão capilar pulmonar (pré-carga) e da resistência vascular pulmonar, aumento do débito cardíaco e aumento do tempo de tolerância ao exercício (TTE). Reduções na pressão arterial são normalmente máximas 60 a 90 minutos após a administração oral de uma dose única de captopril.

A duração do efeito está relacionada com a dose e aumenta na presença de diuréticos do tipo tiazídicos. O efeito terapêutico máximo de uma determinada dose pode não ser alcançado em 6-8 semanas. Os efeitos redutores da pressão arterial de captopril e dos diuréticos tiazídicos são aditivos. Em contraste, captopril e beta-bloqueadores apresentam efeito aditivo menor.

A pressão arterial é diminuída de maneira aproximadamente igual nas posições em pé e supina. Efeitos ortostáticos e taicardiaca são pouco frequentes, mas podem ocorrer em pacientes com depleção de volume. Não se tem associado a descontinuação abrupta de captopril com um rápido aumento da pressão sanguínea. Estudos em ratos e gatos indicam que captopril não atravessa a barreira hemoliqüórica em quantidades significativas.

hidroclorotiazida:

O início da diurese ocorre em duas horas e o efeito máximo em cerca de quatro horas. Sua ação persiste por aproximadamente seis a doze horas.

Farmacocinética

captopril:

Após administração oral de doses terapêuticas de captopril, a absorção é rápida e níveis sanguíneos máximos são atingidos em cerca de uma hora. A presença de alimentos no trato gastrintestinal reduz a absorção em cerca de 30-40%, devendo o captopril ser ingerido uma hora antes das refeições. Utilizando-se a técnica de carbono-14, a absorção mínima média é de aproximadamente 75%. Em um período de 24 horas, mais de 95% da dose absorvida é excretada pela urina, sendo 40-50% como droga inalterada e a maior parte do restante como dímeros dissulfeto de captopril e dissulfeto captopril-cisteína. Aproximadamente 25-30% da droga circulante ligam-se às proteínas plasmáticas. A meia-vida aparente de eliminação da radioatividade total do sangue é provavelmente inferior a três horas.

A determinação precisa da meia-vida de captopril inalterado não é possível até o presente, porém, é provavelmente inferior a duas horas. Em pacientes com danos renais, entretanto, ocorre retenção de captopril.

hidroclorotiazida:

A absorção oral da hidroclorotiazida é relativamente rápida.

A meia-vida plasmática média da hidroclorotiazida em indivíduos em jejum é de aproximadamente 2,5 horas. A hidroclorotiazida é eliminada rapidamente pelos rins, sendo a maior parte (> 95%) eliminada na forma inalterada pela urina.

INDICAÇÕES

Captotec HCT[®] é indicado para o tratamento da hipertensão. Os efeitos redutores da pressão arterial de captopril e das tiazidas são aproximadamente aditivos.

Esta combinação fixa de drogas pode ser utilizada como terapia inicial ou como terapia de substituição em pacientes recebendo doses individuais previamente tituladas dos seus componentes.

A associação de **Captotec HCT[®]**, por ter efeito aditivo, permite dose única diária para o controle da hipertensão. **Captotec HCT[®]** pode ser administrado em pacientes com função renal normal, nos quais o risco é relativamente pequeno. Em pacientes com função renal comprometida, particularmente naqueles com doença vascular do colágeno, **Captotec HCT[®]** deve ser reservado para pacientes hipertensos que desenvolveram efeitos colaterais inaceitáveis com outras drogas ou que não tenham respondido satisfatoriamente a outras combinações de drogas.

CONTRA-INDICAÇÕES

Este produto é contra-indicado para pacientes hipersensíveis ao captopril ou a qualquer outro inibidor da enzima conversora da angiotensina (p. ex.: um paciente que tenha apresentado angioedema durante a terapia com qualquer outro inibidor da ECA).

É também contra-indicado em pacientes que tenham demonstrado hipersensibilidade prévia a hidroclorotiazida ou outras drogas derivadas da sulfonamida. A hidroclorotiazida é contra-indicada na anúria.

ADVERTÊNCIAS

captopril:

Angioedema: Relata-se a ocorrência de angioedema envolvendo as extremidades, face, lábios, mucosas, língua, glote ou laringe em pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo captopril. Se o angioedema envolver a língua, glote ou laringe, pode ocorrer obstrução das vias aéreas e ser fatal.

Deve-se instituir de imediato tratamento de emergência incluindo a administração subcutânea de solução de epinefrina 1:1000 mas, não necessariamente limitando-se a este tipo de tratamento.

Edema limitado à face, mucosa bucal, lábios e extremidades tem normalmente ser resolvido com a descontinuação do tratamento, porém, alguns casos requerem tratamento médico (Vide INFORMAÇÕES AO PACIENTE e REAÇÕES ADVERSAS - captopril).

Reações Anafiláticas : Recentes observações clínicas têm mostrado uma relação das reações de hipersensibilidade (anafilatóide) durante a hemodialise com membranas de diálise de alto fluxo (p. ex.: AN69) em pacientes recebendo inibidores da ECA.

Neutropenia/Agranulocitose : Relata-se neutropenia (<1000/mm³) com hipoplasia mieloide com o uso de captopril. Cerca de metade dos pacientes neutropênicos desenvolveram infecções sistêmicas ou da cavidade oral ou outras características da síndrome da agranulocitose.

O risco de neutropenia depende do estado clínico do paciente: em estudos clínicos em pacientes com hipertensão que apresentavam função renal normal (creatinina sérica inferior a 1,6 mg/dL e sem doença vascular do colágeno), foi constatada neutropenia em 1 de 8.600 pacientes tratados.

Em pacientes com algum grau de dano renal (creatinina sérica de pelo menos 1,6 mg/dL), porém sem doença vascular do colágeno, o risco de neutropenia em estudos clínicos foi de cerca de 1 por 500; uma frequência 15 vezes maior do que a observada na hipertensão não complicada. As doses diárias de captopril foram relativamente altas nestes pacientes, particularmente em vista de sua função renal diminuída. Relata-se a ocorrência de neutropenia em pacientes com dano renal fazendo uso do aluprinol concomitantemente a captopril.

Nos estudos clínicos em pacientes com doença vascular do colágeno (p. ex.: lupus eritematoso sistêmico, escleroderma) e com função renal comprometida, ocorreu neutropenia em 3,7% dos pacientes.

Enquanto nenhum dos mais de 750 pacientes participantes de estudos clínicos formais de insuficiência cardíaca desenvolveu neutropenia, esta tem ocorrido durante a experiência clínica subsequente. Cerca de metade dos casos relatados apresentavam creatinina sérica >1,6 mg/dL e mais de 75% eram pacientes recebendo também procainamida. Aparentemente os mesmos fatores de risco para a neutropenia estão presentes na insuficiência cardíaca.

A neutropenia tem sido normalmente detectada dentro de 3 meses após o início da terapia com captopril. Exames de medula óssea em pacientes com neutropenia têm consistentemente demonstrado hipoplasia mieloide, freqüentemente acompanhada de hipoplasia eritróide e contagem diminuída de megacariócitos (p. ex.: medula óssea hipoplásica e pancitopenia), algumas vezes observa-se anemia e trombocitopenia. De modo geral, os neutrófilos retornaram ao normal cerca de duas semanas após a descontinuação de captopril e as infecções graves foram limitadas a pacientes clinicamente complexos. Cerca de 13% dos casos de neutropenia terminaram em fatalidade, mas quase todas as fatalidades ocorreram em pacientes com doenças graves como doença vascular do colágeno, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, terapia imunossupressora ou uma combinação destes fatores.

A avaliação do paciente hipertenso ou com insuficiência cardíaca deve sempre incluir uma avaliação da função renal.

Se captopril for usado em pacientes com função renal comprometida, a contagem global e diferencial dos leucócitos deve ser efetuada antes do início do tratamento e em intervalos de aproximadamente duas semanas, por cerca de três meses, e então periodicamente.

Em pacientes com doença vascular do colágeno ou que estejam expostos a outras drogas que sabidamente afetam os leucócitos ou a resposta imune, particularmente em casos de insuficiência renal, o captopril deve ser usado somente após uma avaliação do risco e benefício e, ainda assim, com cautela.

Todos os pacientes em tratamento com o captopril devem ser avisados para informar quaisquer sinais de infecção (p. ex.: dor de garganta, febre). Se houver suspeita de infecção, uma contagem de leucócitos deve ser feita sem demora.

Uma vez que a descontinuação de captopril e de outras drogas conduzem, geralmente, ao rápido retorno dos leucócitos ao normal, mediante confirmação de neutropenia (contagem de neutrófilos < 1000/mm³), o médico deve interromper a administração de captopril e acompanhar de perto a evolução do paciente.

Proteinúria: Constataram-se proteínas urinárias totais superiores a 1 g/dia em cerca de 0,7% dos pacientes recebendo captopril. Cerca de 90% dos pacientes afetados apresentavam evidência prévia de doença renal ou receberam doses relativamente altas de captopril (superiores a 150 mg/dia), ou ambas as situações. A síndrome nefrótica ocorreu em cerca de um quinto dos pacientes proteinúricos. Na maioria dos casos a proteinúria diminuiu ou desapareceu dentro de seis meses, tenha sido o captopril descontinuado ou não. Parâmetros de função renal, tais como uréia e creatinina, raramente foram afetados nos pacientes com proteinúria.

Desde que a maior parte dos casos de proteinúria ocorreu pelo oitavo mês de terapia com captopril, os pacientes com doença renal prévia ou aqueles recebendo captopril em doses superiores a 150 mg/dia deverão fazer uma avaliação das proteínas urinárias (feita na primeira urina da manhã) antes do tratamento e depois realizar o teste periodicamente.

Hipotensão: Casos de hipotensão excessiva têm sido raramente observados em pacientes hipertensos porém é uma consequência possível do uso do captopril em pessoas com depleção de sal/volume (tais como aquelas em diálisecoterpia vigorosa), em pacientes com insuficiência cardíaca ou naqueles sob diálise renal (Vide INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

*Morbidade e Mortalidade Fetal/Neonatal: Quando usados durante a gravidez, os inibidores da ECA podem causar danos ao desenvolvimento e mesmo morte fetal. Quando a gravidez for detectada, **Captotec HCT[®]** deve ser descontinuado o quanto antes.*

O uso de inibidores da ECA durante a gravidez têm sido associado com dano fetal e neonatal, incluindo hipotensão, hipoplasia do crânio no recém-nascido, anúria, insuficiência renal reversível ou não, e mesmo morte fetal. Relatam-se também oligodrâmnios, provavelmente, resultantes da diminuição da função renal do feto; neste caso, estes foram associados com contraturas dos membros do feto, deformações cranio-faciais, e desenvolvimento hipoplásico do pulmão. Relata-se prematuridade, retardamento do crescimento intrauterino e persistência do ductus arteriosus, embora não esteja claro se estas ocorrências foram devidas à exposição aos inibidores da ECA.

*Estes efeitos adversos não parecem resultar da exposição intrauterina ao inibidor da ECA limitada ao primeiro trimestre. As mães cujos embriões e fetos são expostos aos inibidores da ECA somente durante o primeiro trimestre devem ser informadas a este respeito. Dessa maneira, quando as pacientes engravidarem, os médicos devem se empenhar para descontinuar o uso de **Captotec HCT[®]** tão logo quanto possível. Raramente (provavelmente com uma frequência menor do que uma em cada 1000 gestações) não foi encontrada alternativa para o uso dos inibidores da ECA. Nestes casos raros, as mães devem ser informadas do risco potencial para o feto e devem ser realizados exames periódicos de ultrassom para se avaliar a evolução fetal intra-amniótica. Se oligodrâmnios forem observados, **Captotec HCT[®]** deve ser descontinuado, a menos que isto seja considerado como fundamental na manutenção da vida materna. Pacientes e médicos devem estar cientes, no entanto, que oligodrâmnio pode não ser detectado até que haja dano irreversível ao feto.*

Crianças com história de exposição no útero aos inibidores da ECA devem ser rigorosamente observadas em relação à hipotensão, oligúria e hipercalemia. Se ocorrer oligúria, a atenção deve ser dirigida para a manutenção da pressão sanguínea e perfusão renal. Transfusão ou diálise podem ser necessárias como maneira de reverter a hipotensão e/ou substituir a função renal alterada. Embora o captopril possa ser removido da circulação em adultos por hemodíalise, os dados são inadequados com relação à eficácia da hemodíalise para remoção da droga da circulação de crianças ou recém-nascidos. A diálise peritoneal não é eficaz na remoção do captopril. Não existe nenhuma informação com relação à transfusão como método de remoção do captopril da circulação geral.

hidroclorotiazida:

As tiazidas devem ser usadas com cautela na doença renal grave. Em pacientes com doenças renais, as tiazidas podem precipitar a azotemia. Os efeitos cumulativos da droga podem se desenvolver em pacientes com função renal comprometida.

As tiazidas devem ser usadas com cautela em pacientes com função hepática prejudicada ou doença hepática progressiva, já que pequenas alterações no equilíbrio dos líquidos e eletrólitos podem levar a um caso hepático. Reações de sensibilidade podem ocorrer em pacientes com ou sem história de alergia ou asma brônquica. Relata-se a possibilidade de exacerbação ou ativação do lúpus eritematoso sistêmico.

De modo geral, não se deve administrar lítio com diuréticos (Vide INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

PRECAUÇÕES

captopril:

***Função Renal Prejudicada:** Alguns pacientes com doença renal, particularmente aqueles com estenose grave da artéria renal, podem desenvolver aumentos de uréia e creatinina sérica após redução da pressão arterial com captopril. A redução de dosagem do captopril e/ou a descontinuação do diurético podem ser necessárias.*

Para alguns destes pacientes pode não ser possível normalizar a pressão arterial e manter uma perfusão renal adequada (Vide POSOLOGIA e REAÇÕES ADVERSAS - Alterações dos Testes Laboratoriais).

***Hipercalemia:** Elevações no potássio sérico têm sido observadas em alguns pacientes tratados com inibidores da ECA, inclusive o captopril. O risco de desenvolvimento de hipercalemia, quando em tratamento com inibidores da ECA, existe nos pacientes com: insuficiência renal, diabetes mellitus e aqueles usando concomitantemente a diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio, ou*

outras drogas associadas com aumentos de potássio sérico (p. ex.: heparina) (Vide INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e REAÇÕES ADVERSAS - Alterações dos Testes Laboratoriais).

Tosse: Relata-se tosse com o uso de inibidores da ECA. Caracteristicamente, não é produtiva, persistente e desaparece após a descontinuação da terapia. A tosse induzida por inibidores da ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Cirurgia/Anestesia: Em pacientes em cirurgia de grande porte ou durante anestesia com agentes que produzem hipotensão, captopril bloqueará a formação de angiotensina II secundária à liberação compensatória de renina. Se ocorrer hipotensão, e esta for considerada como ocorrendo por este mecanismo, ela pode ser corrigida por expansão de volume.

hidroclorotiazida:

Determinação periódica de eletrólitos séricos para se detectar possíveis desequilíbrios de eletrólitos deve ser conduzida à intervalos apropriados. Todos os pacientes recebendo terapia tiazídica devem ser monitorizados quanto a sinais clínicos de desequilíbrio hidroeletrólítico, a saber: hiponatremia, alcalose hipoclorêmica e hipocalcemia. Determinações dos eletrólitos na urina e no soro são particularmente importantes se o paciente estiver vomitando excessivamente ou recebendo hidratação parenteral. Sinais e sintomas de adversências de desequilíbrio de líquidos e eletrólitos podem incluir: boca seca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, iniquietação, dores musculares ou câibras, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e distúrbios gastrintestinais tais como náusea e vômitos.

Hipocalcemia pode se desenvolver, especialmente quando há diurese intensa ou quando cirrose grave estiver presente. A interferência na ingestão oral adequada de eletrólitos também pode contribuir para a ocorrência de hipocalcemia. Esta pode sensibilizar ou exacerbar a resposta do coração aos efeitos tóxicos dos digitálicos (p. ex.: aumento da irritabilidade ventricular). Desde que captopril reduza a produção de aldosterona, a terapia concomitante com o captopril reduz a hipocalcemia induzida por diuréticos. Alguns pacientes podem necessitar de suplementos de potássio e/ou alimentos com alto teor de potássio (Vide INTERAÇÕES MEDI-CAMENTOSAS - Agentes que Aumentam o Potássio Sérico).

Deficiências de cloreto são geralmente leves e normalmente não requerem tratamento específico, exceto sob circunstâncias extraordinárias (tais como em doença renal ou hepática). Pode ocorrer hiponatremia por diluição em pacientes edemaciados com temperatura elevada neste caso a terapia apropriada é a restrição de água ao invés da administração de sal, exceto em raras circunstâncias quando a hiponatremia for potencialmente letal.

Quando há depleção real de sal, a reposição apropriada é a terapia de escolha.

Hiperuricemia pode ocorrer ou gota manifesta pode ser desencadeada em certos pacientes recebendo terapia tiazídica.

Durante a administração de tiazidas, pode haver manifestação de diabetes mellitus latente.

O efeito anti-hipertensivo dos diuréticos tiazídicos pode ser aumentado no paciente pós-sympactectomia.

Na evidência de dano renal progressivo, indicado pelo aumento do nitrogênio no prótico ou pela uréia, é necessária uma reavaliação cuidadosa da terapia considerando-se a descontinuação ou interrupção da terapia diurética.

As tiazidas podem diminuir os níveis séricos de iodo ligado às proteínas sem sinais de distúrbios da tireóide. A excreção de cálcio é diminuída pelas tiazidas. Observam-se alterações patológicas da glândula paratiróide com hipercalcemia e hipofosfatemia, em poucos pacientes sob terapia tiazídica prolongada. As complicações mais comuns do hiperparatiroidismo, tais como litíase renal, reabsorção óssea e úlcera péptica não foram observadas. Deve-se descontinuar as tiazidas antes de se realizar os testes de função da paratiróide. Tem-se demonstrado que as tiazidas aumentam a excreção urinária do magnésio e isto pode resultar em hipomagnesemia.

Testes Laboratoriais: Os níveis de eletrólitos séricos devem ser regularmente monitorizados (Vide ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES).

Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da Fertilidade: Estudos de carcinogenicidade, mutagenidade e fertilidade com **Captotec HCT[®]** não foram conduzidos em animais.

Gravidez: Categoria D. (Vide ADVERTÊNCIAS - Morbidade e Mortalidade Fetal/Neonatal).

Gravidez - Efeitos não Teratogênicos.

Hidroclorotiazida: As tiazidas atravessam a barreira placentária e são detectadas no sangue do cordão. O uso das tiazidas em mulheres grávidas requer a avaliação do benefício contra os possíveis danos para o feto. Estes danos incluem icterícia fetal ou neonatal, trombocitopenia e possivelmente outras reações que ocorrem no adulto.

Lactantes: Tanto captopril como hidroclorotiazida são excretados no leite materno. Devido ao potencial das duas drogas para causar reações adversas graves em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o tratamento, levando-se em consideração a importância de **Captotec HCT[®]** para a mãe.

Uso Pediátrico: A segurança e a eficácia em crianças não foi estabelecida. Há pouca experiência relatada na literatura sobre o uso de captopril na população pediátrica. A posologia, com base no peso, foi geralmente relatada como sendo comparável à ou inferior àquela usada em adultos.

Lactentes, especialmente recém-nascidos, podem ser mais suscetíveis aos efeitos hemodinâmicos adversos do captopril. Relatam-se diminuição da pressão arterial excessiva, prolongada ou imprevisível e complicações associadas, incluindo oligúria e convulsões.

Captotec HCT[®] deve ser usado em crianças somente se outras medidas para controle da pressão arterial não forem eficazes.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Hipotensão - Pacientes sob Diuréticoterapia: Pacientes tomando diuréticos e especialmente aqueles nos quais a terapia diurética foi recentemente instituída, bem como aqueles em dietas rigorosas de restrição de sal ou diálise podem ocasionalmente experimentar uma súbita redução da pressão arterial, normalmente, na primeira hora após a ingestão da dose inicial de captopril.

A possibilidade do surgimento dos efeitos hipotensores com captopril pode ser minimizada ou pela descontinuação do diurético ou pelo aumento da ingestão de sal aproximadamente uma semana antes do início do tratamento com captopril ou iniciando-se a terapia com pequenas doses (6,25 ou 12,5 mg). Alternativamente, pode ser dada uma supervisão médica pelo menos durante uma hora após a dose inicial. Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado na posição supina e, se necessário, receber uma infusão intravenosa de soro fisiológico. Esta resposta hipotensiva transitória não é uma contra-indicação para a administração de outras doses, que podem ser administradas sem dificuldade, uma vez que a pressão arterial tenha aumentado após a expansão do volume.

Drogas com Atividade Vasodilatadora: Dados sobre o efeito do uso concomitante de outros vasodilatadores em pacientes recebendo captopril na insuficiência cardíaca não estão disponíveis; dessa maneira, a nitroglicerina ou outros nitratos (usados no tratamento da angina) ou outras drogas com atividade vasodilatadora devem, se possível, ser descontinuados antes do início de captopril. Se retomados durante o tratamento com captopril, estas drogas devem ser administradas cuidadosamente e talvez em doses inferiores.

Drogas que Causam Liberação de Renina: O efeito do captopril é aumentado pelos agentes anti-hipertensivos que causam liberação da renina. Por exemplo, diuréticos (tais como as tiazidas) podem ativar o sistema renina- angiotensina-aldosterona.

Drogas que Afetam a Atividade Simpática: O sistema nervoso simpático pode ser especialmente importante para manter a pressão arterial em pacientes recebendo captopril sozinho ou com diuréticos. Dessa maneira, as drogas que afetam a atividade simpática (p. ex.: drogas bloqueadoras ganglionares ou drogas bloqueadoras dos neurônios adrenérgicos) devem ser usadas com cautela. Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos acrescentam algum efeito anti-hipertensivo ao captopril, porém a resposta global não chega a ser aditiva.

Drogas que Aumentam o Potássio Sérico: Desde que captopril diminui a produção de aldosterona, podem ocorrer elevações do potássio sérico. Diuréticos poupadores de potássio tais como espironolactona, triante-roren e amilorida ou suplementos de potássio devem ser administrados somente na hipocalcemia comprovada e ainda assim com cautela, uma vez que podem conduzir a um aumento significativo do potássio sérico. Os substitutos do sal contendo potássio também devem ser usados com cautela.

Inibidores da Síntese de Prostaglandina Endógena: Há relatos de que a indometacina pode reduzir os efeitos anti-hipertensivos do captopril, especialmente nos casos de hipertensão com renina baixa. Outros agentes antiinflamatórios não esteróides (por ex.: Acido acetilsalicílico) também podem apresentar este efeito.

Em alguns pacientes, a administração de agentes antiinflamatórios não esteróides pode reduzir os efeitos diurético, natriurético e anti-hipertensivo dos diuréticos tiazídicos. Dessa maneira, quando a hidroclorotiazida e antiinflamatórios não esteróides são usados concomitantemente, o paciente deve ser rigorosamente acompanhado para verificar se o efeito diurético desejado está sendo obtido.

Lítio: Relata-se aumento dos níveis séricos de lítio e sintomas de toxicidade por lítio em pacientes tratados com lítio e inibidores da ECA concomitantemente. Estas drogas devem ser administradas juntas com cautela e recomenda-se a monitorização freqüente dos níveis séricos de lítio.

Os agentes diuréticos reduzem o clearance renal de lítio e aumentam o risco de toxicidade do mesmo. A hidroclorotiazida deve ser administrada com cautela e recomenda-se a monitorização freqüente do lítio sérico. Quando administradas concomitantemente, as seguintes drogas podem interagir com os diuréticos tiazídicos: **Álcool**, **Barbitúricos** ou **Narcóticos**; Pode ocorrer potencialização da hipotensão ortostática.

Antifolêrica B, **Corticosteróides** ou **Corticotrofina (ACTH):** Podem intensificar o desequilíbrio de eletrólitos, particularmente a hipocalcemia. Monitorizar os níveis de cálcio e usar suplementos de potássio, se necessário. **Anticoagulantes (Orais):** Podem ser necessários ajustes de dose da medicação anticoagulante uma vez que a hidroclorotiazida pode diminuir seus efeitos.

Medicações Antigotosas: Pode ser necessário o ajuste de dose da medicação antigotosa, já que a hidroclorotiazida pode aumentar o nível de ácido úrico no sangue.

Outras Medicações Anti-Hipertensivas (Agentes Bloqueadores Ganglionares ou Adrenérgicos Periféricos): Pode ser necessário o ajuste da dose, pois a hidroclorotiazida pode potencializar seus efeitos.

Drogas Anti diabéticas (Agentes Orais e Insulina): Desde que as tiazidas podem aumentar os níveis de glicose sanguínea, pode ser necessário o ajuste de dose das drogas anti diabéticas.

Sais de Cálcio: Pode ocorrer aumento dos níveis de cálcio sérico devido à excreção diminuída. Se houver necessidade de administrar cálcio, monitorizar os níveis séricos de cálcio e ajustar a posologia do cálcio de acordo.

Glicosídeos Cardíacos: Há aumento do risco de toxicidade digitalica associada com hipocalcemia induzida por tiazidas. Monitorizar os níveis de potássio.

Resina Colestiramina e Cloridrato de Colestipol: Podem retardar ou diminuir a absorção da hidroclorotiazida. Diuréticos sufonamídicos devem ser tomados pelo menos uma hora antes ou quatro a seis horas após estas medicações.

Diazóxido: Efeitos hiperglicêmico, hiperuricêmico e anti-hipertensivo aumentados. Estar ciente da possível interação, monitorizar a glicose sanguínea e os níveis séricos de ácido úrico.

Inibidores da MAO: Ajustes da dose de um ou ambos agentes podem ser necessários desde que os efeitos hipotensivos são aumentados.

Relaxantes Musculares Não Despolarizantes, Pré-Anestésicos e Anestésicos Usados em Cirurgia (cloreto de tubocurarina e trietilodeto de galamina): Os efeitos destes agentes podem ser potencializados e ajustes de dose podem ser necessários; monitorizar e corrigir quaisquer desequilíbrios de líquidos e eletrólitos antes da cirurgia, se possível.

Metenamina: Possível diminuição da eficácia pela alcalinização da urina.

Aminas Pressoras (norepinefrina): Ocorre diminuição da resposta arterial, porém não suficiente para impedir a eficácia do agente pressor para uso terapêutico. Usar com cautela em pacientes tomando ambas as medicações e que serão operados. Administrar os agentes anestésicos e pré-anestésicos em doses reduzidas e, se possível, descontinuar a terapia com hidroclorotiazida uma semana antes da cirurgia.

Probenecida ou Sulfipirazona: Uma dose maior desses agentes pode ser necessária, uma vez que a hidroclorotiazida pode ter efeitos hiperuricêmicos.

Interações entre as drogas e testes laboratoriais: O captopril pode resultar em teste de urina falso positivo para a acetona.

A hidroclorotiazida pode causar interferência de diagnóstico no teste de bentiromida.

REAÇÕES ADVERSAS

captopril:

As incidências relatadas a seguir foram baseadas em estudos clínicos envolvendo aproximadamente 7000 pacientes.

Renais: Cerca de 1 em cada 100 pacientes desenvolveu proteinúria (Vide ADVERTÊNCIAS).

Cada uma das seguintes reações foi relatada em aproximadamente 1 a 2 de cada 1000 pacientes e sua relação com o uso da droga é incerta: insuficiência renal, dano renal, síndrome nefrótica, poliúria, oligúria e freqüência urinária.

Hematológicas: Pode ocorrer neutropenia/agranulocitose (Vide ADVERTÊNCIAS). Relatam-se casos de anemia, trombocitopenia e pancitopenia.

Dermatológicas: Erupções, freqüentemente com pruridos e algumas vezes com febre, artralgia e eosinofilia ocorreram em cerca de 4 a 7 de cada 100 pacientes (dependendo do estado renal e da dose), normalmente durante as primeiras quatro semanas de terapia. De modo geral, são maculopapulares e raramente urticá-riformes. As erupções são normalmente leves e desaparecem dentro de poucos dias após a redução da posologia, do curto tratamento com um anti-histamínico, e/ou interrupção do tratamento. A remissão pode ocorrer mesmo com a continuação do captopril. Pruridos sem erupções ocorrem em cerca de 2 em cada 100 pacientes.

Dos pacientes com erupções cutâneas, entre 7% e 10% apresentaram eosinofilia e/ou títulos positivos de anticorpo anti-núcleo. Também tem sido relatada a ocorrência de lesão reversível associada do tipo penfí-góide e reações de fotossensibilidade.

Rubor ou palidez tem sido relatado em 2 a 5 de cada 1000 pacientes.

Cardiovasculares: Pode ocorrer hipotensão (Vide ADVERTÊNCIAS e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Taquicardia, dores no peito e palpitação foram, cada um deles, observados em aproximadamente 1 em cada 100 pacientes. Angina pectoris, infarto do miocárdio, síndrome de Raynaud e insuficiência cardíaca congestiva ocorreram em 2 a 3 de cada 1000 pacientes.

Disgeusia: Aproximadamente 2 a 4 (dependendo do estado renal e da dose) em cada 100 pacientes desenvolveram uma diminuição ou perda de paladar. Isto é reversível e normalmente auto-limitado (2 a 3 meses), mesmo com a administração contínua da droga. A perda de peso pode estar associada à perda de paladar. **Angioedema:** Relata-se angioedema envolvendo as extremidades, rosto, lábios, mucosas, língua, glote ou laringe em aproximadamente 1 em cada 1000 pacientes. Angioedema envolvendo as vias aéreas superiores pode provocar obstrução fatal das mesmas (Vide ADVERTÊNCIAS - captopril e INFORMAÇÕES AO PACIENTE).

Tosse: Relata-se a ocorrência de tosse em 0,5-2% dos pacientes tratados com captopril em testes clínicos. As seguintes reações foram relatadas em 0,5-2% dos pacientes, porém, não ocorreram em freqüência superior quando comparadas com placebo ou outros tratamentos usados em estudos controlados: irritação gástrica, dor abdominal, náusea, vômitos, diarreia, anorexia, constipação, úlcera aftosa, úlcera péptica, tontura, dor de cabeça, mal-estar, fadiga, insônia, boca seca, dispnéia, alopecia, parestasias.

Outros efeitos adversos relatados a partir da comercialização da droga estão listados a seguir por sistema orgânico. Nestas condições, uma relação de incidência ou causal não pode ser determinada com exatidão.

Gerais - Astenia, ginecomastia.

Cardiovasculares - Parada cardíaca, acidente/insuficiência cerebrovascular, distúrbios de ritmo, hipotensão ortostática, síncope.

Dermatológicos - Pênfigo bolhoso, eritema multiforme (incluindo síndrome de Stevens-Johnson), dermatite esfoliativa.

Gastrintestinais - Pancreatite, glossite, dispepsia.

Hematológicos - Anemia, incluindo a aplástica e a hemolítica.

Hepatobiliares - Icterícia, hepatite, incluindo casos raros de necrose, colestase.

Metabólicas - Hiponatremia sintomática.

Musculo-esqueléticos - Mialgia, miastenia.

Nervoso/Psiquiátricos - Ataxia, confusão, depressão, nervosismo, sonolência.

Respiratórios - Broncoespasmo, pneumonite eosinofílica, rinite.

Órgãos dos sentidos - Visão turva.

Urogenitais - Impotência.

Como com outros inibidores da ECA, relata-se uma síndrome que pode incluir: febre, mialgia, artralgia, nefrite intersticial, vasculite, erupções ou outras manifestações dermatológicas, eosinofilia e elevação da hemossedimentação.

Morbidade e Mortalidade Fetal/Neonatal - O uso de inibidores da ECA durante a gravidez têm sido associado com dano fetal e neonatal, incluindo hipotensão, oligoplasia do crânio no recém-nascido, anúria, insuficiência renal reversível ou não e mesmo morte fetal. Oligodramnios também foram reportados, provavelmente resultantes da diminuição da função renal do feto; oligodramnio, neste caso, foi associado com contraturas dos membros do feto, deformações crânio-faciais, e desenvolvimento hipoplásico do pulmão. Relatam-se também prematuridade, retardamento do crescimento intrauterino, e persistência do ductus arteriosus, embora não esteja claro se estas ocorrências foram devido à exposição ao inibidor da ECA.

hidroclorotiazida:

Sistema Gastrintestinal - Anorexia, irritação gástrica, náusea, vômitos, cólicas, diarreia, constipação, icterícia (icteria intra-hepática colestática), pancreatite e sialoadenite.

Sistema Nervoso Central - Tontura, vertigem, parestesias, dor de cabeça e xantopsia.

Hematológicas - Leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia, anemia aplástica e anemia hemolítica.

Cardiovascular - Hipotensão ortostática.

Hipersensibilidade - Púrpura, fotossensibilidade, erupção cutânea, urticária, angéite necrotizante (vasculite; vasculite cutânea), febre, desconforto respiratório, incluindo pneumonite e reações anafiláticas.

Outras - Hiperglicemia, glicosúria, hiperuricemia, espasmo muscular, fraqueza, inquietação e turvação transitória da visão.

Sempre que os efeitos colaterais forem moderados ou graves, a dosagem do tiazídico deve ser reduzida ou a terapia suspensa.

Alteração dos Testes Laboratoriais

Hipercalcemia - Pequenos aumentos de potássio sérico, especialmente em pacientes com comprometimento renal (Vide PRECAUÇÕES - captopril).

Hiponatremia - Particularmente em paciente recebendo dieta hipossódica ou sob diureticoterapia.

Uréia/Creatinina Sérica - Pode ocorrer elevação transitória dos níveis de uréia ou da creatinina sérica, especialmente nos pacientes volume e sódio-depletados ou naqueles com hipertensão renovascular. A rápida redução pressórica naqueles pacientes com hipertensão de longa duração ou em níveis muito elevados pode ocasionar redução do ritmo da filtração glomerular. Levando à elevação da uréia e da creatinina sérica.

Hematológica - Ocorrência de títulos positivos de anticorpo anti-nuclear (ANA).

Testes de Função Hepática - Pode ocorrer elevação das transaminases hepáticas, fosfatase alcalina e bilirrubina sérica.

POSOLOGIA

A posologia deve ser individualizada de acordo com a resposta do paciente.

Captotec HCT[®] pode ser substituído pelos componentes individuais previamente titulados.

Alternativamente, a terapia pode ser instituída com 1/2 (meio) comprimido de **Captotec HCT[®]** uma vez ao dia. Para os pacientes que demonstraram resposta insuficiente para a dose inicial, aumentar **Captotec HCT[®]** para 1 (um) comprimido uma vez ao dia ou adicionar captopril ou hidroclorotiazida como componentes individuais. Pelo fato de que o efeito total pode não ser atingido por 6-8 semanas, os ajustes de dosagem normalmente deverão ser feitos em intervalos de 6 semanas, a menos que a situação clínica demande um ajuste mais rápido. Em geral, as doses diárias de captopril não deverão exceder 150 mg e as de hidroclorotiazida, 50 mg. **Captotec HCT[®]** deve ser ingerido 1 hora antes das refeições.

Ajustes de posologia quando há comprometimento renal - Pelo fato do captopril e da hidroclorotiazida serem excretados principalmente pelos rins, a excreção é reduzida em pacientes com comprometimento da função renal. Estes pacientes demorarão mais para atingir os níveis de equilíbrio do captopril e atingirão um nível de equilíbrio maior para uma determinada dose diária do que os pacientes com função renal normal. Dessa maneira, estes pacientes podem responder a doses menores ou menos freqüentes de **Captotec HCT[®]**. Atingido o efeito terapêutico desejado, os intervalos entre as doses devem ser aumentados ou a dose total diária diminuída até que se atinja a dose eficaz mínima. Quando diureticoterapia concomitante for necessária em pacientes com grave comprometimento renal, um diurético da alça (p. ex.: furosemida), ao invés de um diurético tiazídico, é preferível para administração com captopril; deste modo, a combinação de captopril e hidroclorotiazida em um comprimido não é normalmente recomendada para pacientes com grave comprometimento renal.

SUPERDOSAGEM

captopril:

A correção da hipotensão é a preocupação principal. A expansão de volume com uma infusão intravenosa de soro fisiológico é o tratamento de escolha para a normalização da pressão arterial. Enquanto o captopril pode ser removido da circulação geral por hemodíalise, os dados em relação à eficácia da hemodíalise para remoção da droga da circulação de recém-nascidos e crianças são inadequados. A diálise peritoneal não é efetiva na remoção do captopril; não existem relatos sobre a transfusão como opção de remoção do captopril da circulação.

hidroclorotiazida:

Além da esperada diurese, uma superdosagem de tiazídicos pode resultar em graus variados de letargia que podem progredir para o coma em poucas horas, com depressão mínima da respiração e da função cardiovascular e sem evidência de alterações dos eletrólitos séricos ou desidratação. O mecanismo de depressão do SNC induzido pelas tiazidas é desconhecido. Irritação gastrointestinal e hipermotilidade podem ocorrer. Têm-se relatado alterações transitórias da uréia e podem ocorrer alterações nos eletrólitos séricos, especialmente nos pacientes com comprometimento renal.

Além da lavagem gástrica e da terapia de suporte para o estado de letargia ou coma, pode ser necessário tratamento sintomático dos efeitos gastrintestinais. Não foi estabelecido claramente o grau de remoção da hidroclorotiazida por hemodíalise. Devem ser instituídas medidas necessárias para se manter a hidratação, o balanço eletrólítico, a respiração e as funções cardiovascular e renal.

PACIENTES IDOSOS

Deve-se ter atenção especial a esses pacientes principalmente quando estes tiverem algum comprometimento na função renal. Vide itens POSOLOGIA, ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.

Reg. M.S. nº 1.0047.0278

Farm. Resp.: Luciana A. Perez Bonilha
CRF-PR nº 16.006



Fabricado por: **Salutas Pharma GmbH**
Barleben - Sachsen-Anhalt - Alemanha

Importado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rod. Celso Garcia Cid (PR 445), Km 87, Cambé - PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16 - Indústria Brasileira



Uma decisão saudável

Código: 46003030

Dimensões: 210 x 350mm