

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

*Captopril-ratiopharm 25 mg compresse*

*Captopril-ratiopharm 50 mg compresse*

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

**25 mg:**

Ogni compressa contiene 25 mg di captopril.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 52,5 mg di lattosio monoidrato.

**50 mg:**

Ogni compressa contiene 50 mg di captopril.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 105 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

25 mg: Compresse bianche, rotonde, biconvesse del diametro di 8 mm, con linea di frattura a croce su di un lato.

50 mg: Compresse bianche, rotonde, biconvesse del diametro di 10 mm, con linea di frattura a croce su di un lato.

*La compressa può essere divisa in due metà uguali o in quarti.*

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

**Ipertensione:**

*Captopril ratiopharm* è indicato per il trattamento dell'ipertensione.

**Insufficienza cardiaca:**

*Captopril ratiopharm* in associazione con diuretici e, se appropriato, con digitalici e beta-bloccanti, è indicato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica con riduzione della funzione ventricolare sistolica.

**Infarto del miocardio:**

- trattamento a breve termine (4 settimane): *Captopril ratiopharm* è indicato in qualsiasi paziente clinicamente stabile entro le prime 24 ore dall'infarto.
- prevenzione a lungo termine dell'insufficienza cardiaca sintomatica: *Captopril ratiopharm* è indicato in pazienti clinicamente stabili con disfunzione asintomatica del ventricolo sinistro (frazione di eiezione  $\leq 40\%$ ).

**Nefropatia diabetica in pazienti con diabete di Tipo I:**

*Captopril ratiopharm* è indicato per il trattamento della nefropatia diabetica macroproteinurica in pazienti con diabete di Tipo I.

(Vedere paragrafo 5.1).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### **Posologia**

Il dosaggio deve essere individualizzato secondo il profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4) e la risposta della pressione arteriosa. La dose massima giornaliera raccomandata è di 150 mg.

### **Ipertensione:**

La dose iniziale raccomandata è di 25-50 mg al giorno in due somministrazioni. La dose può essere aumentata gradualmente, ad intervalli di almeno 2 settimane, fino a 100-150 mg al giorno in due somministrazioni se necessario per raggiungere la pressione arteriosa desiderata.

Captopril può essere usato in monoterapia o in associazione con altri farmaci antipertensivi, in special modo con diuretici tiazidici. Può essere indicato un regime posologico di una sola dose giornaliera quando somministrato in concomitanza con un farmaco antipertensivo come i diuretici tiazidici.

Nei pazienti con un sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivo (ipovolemia, ipertensione renovascolare, scompenso cardiaco), è preferibile iniziare con una dose singola di 6,25 mg o 12,5 mg. La terapia deve essere iniziata preferibilmente sotto stretto controllo medico. Queste dosi saranno poi somministrate due volte al giorno. La dose può essere aumentata gradualmente fino a 50 mg al giorno in una o due somministrazioni e, se necessario, fino a 100 mg al giorno in una o due somministrazioni.

### **Insufficienza cardiaca:**

La terapia dell'insufficienza cardiaca con captopril deve essere iniziata sotto stretto controllo medico. La dose iniziale abituale è di 6,25-12,5 mg, 2 o 3 volte al giorno. L'aumento della posologia fino alla dose di mantenimento (75-150 mg al giorno) deve essere effettuato in base alla risposta del paziente, alle condizioni cliniche ed alla tollerabilità del farmaco fino a un massimo di 150 mg al giorno in somministrazioni suddivise. La dose deve essere aumentata gradualmente, ad intervalli di almeno 2 settimane, per valutare la risposta del paziente.

### **Infarto del miocardio:**

#### *- Trattamento a breve termine:*

Si deve iniziare il trattamento con captopril in ospedale, subito dopo l'insorgenza dei segni e/o dei sintomi nei pazienti con emodinamica stabile. Deve essere somministrata una dose di prova di 6,25 mg; dopo di che viene somministrata una dose di 12,5 mg 2 ore dopo e, 12 ore dopo, una dose di 25 mg. Dal giorno successivo, se vi è assenza di reazioni emodinamiche avverse, captopril deve essere somministrato alla dose di 100 mg/die, in due somministrazioni giornaliere, per 4 settimane. Alla fine delle 4 settimane di trattamento, deve essere valutato di nuovo lo stato del paziente prima di prendere una decisione in merito al trattamento per la fase successiva all'infarto del miocardio.

#### *- Trattamento cronico:*

Se captopril non è somministrato durante le prime 24 ore della fase acuta dell'infarto del miocardio, si consiglia di avviarne la somministrazione tra il 3° e il 16° giorno dopo l'infarto: una volta che sono state raggiunte le condizioni di trattamento necessarie (emodinamica stabile e trattamento dell'eventuale ischemia residua). Il trattamento deve essere iniziato in ospedale sotto stretta sorveglianza medica (controllando soprattutto la pressione arteriosa) fino al raggiungimento di una dose di 75 mg. La dose iniziale deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.4), specialmente se il paziente presenta una pressione arteriosa bassa o normale all'inizio della terapia. Il trattamento deve essere iniziato con una dose di 6,25 mg seguita da 12,5 mg, 3 volte al giorno per 2 giorni e poi da 25 mg, 3 volte al giorno, se vi è assenza di reazioni emodinamiche avverse. La dose raccomandata per avere una protezione cardiaca efficace durante il trattamento a lungo termine va da 75 a 150 mg al giorno in due o tre

somministrazioni. In caso di ipotensione sintomatica, come nell'insufficienza cardiaca, la dose dei diuretici e/o di altri vasodilatatori concomitanti può essere ridotta per ottenere la dose allo stato stazionario di captopril. Laddove necessario, la dose di captopril deve essere adattata in base alle reazioni cliniche del paziente. Captopril può essere usato in associazione con altri farmaci per il trattamento dell'infarto del miocardio, ad esempio trombolitici, beta-bloccanti e acido acetilsalicilico.

#### **Nefropatia diabetica in pazienti con diabete di Tipo I:**

Nei pazienti con diabete di Tipo I affetti da nefropatia diabetica, la dose giornaliera raccomandata di captopril è di 75-100 mg in somministrazioni suddivise. Se si desidera un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa, possono essere aggiunti altri farmaci antipertensivi.

#### **Compromissione renale:**

Poiché captopril viene eliminato principalmente per via renale, nei pazienti con funzione renale compromessa deve essere ridotta la dose giornaliera o deve essere aumentato l'intervallo fra le somministrazioni frazionate. Quando è richiesta una terapia diuretica concomitante, è preferibile un diuretico dell'ansa (ad es. furosemide) a un diuretico tiazidico in pazienti con grave compromissione renale.

In pazienti con funzione renale compromessa, può essere raccomandata la seguente dose giornaliera per evitare l'accumulo di captopril.

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

#### **Pazienti anziani:**

Come per altri antipertensivi, si deve considerare di iniziare la terapia con una dose iniziale più bassa (6,25 mg, due volte al giorno) in pazienti anziani che possono avere una funzione renale ridotta e altre disfunzioni organiche (vedere quanto sopra riportato e paragrafo 4.4).

La dose deve essere adattata alla risposta della pressione arteriosa e deve essere mantenuta al livello più basso possibile per ottenere un controllo adeguato.

#### **Bambini e adolescenti:**

La sicurezza e l'efficacia d'uso di captopril non sono state stabilite. L'uso di captopril nei bambini e negli adolescenti deve essere iniziato sotto stretto controllo medico. La dose iniziale di captopril è di circa 0,3 mg/kg peso corporeo. Nei pazienti che richiedono speciali precauzioni (bambini con disfunzione renale, infanti prematuri, neonati e infanti poiché la loro funzione renale non è uguale a quella di bambini di età superiore e a quella degli adulti) la dose iniziale deve essere solo di 0,15 mg di captopril/kg di peso corporeo. Generalmente captopril viene somministrato ai bambini 3 volte al giorno, ma la dose giornaliera e l'intervallo fra le somministrazioni frazionate devono essere adattati individualmente in base alla risposta del paziente.

#### **Modo di somministrazione**

Uso orale.

*Captopril ratiopharm* può essere assunto prima, durante e dopo i pasti.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad un qualsiasi altro ACE-inibitore.
- Anamnesi di angioedema associato a precedente terapia con un ACE-inibitore.
- Edema angioneurotico ereditario/idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Captopril ratiopharm 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 paragrafo 4.4).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### **Ipotensione:**

Raramente è stata osservata ipotensione in pazienti ipertesi senza ulteriori complicazioni. È più probabile che l'ipotensione sintomatica si manifesti in pazienti ipertesi che presentano una deplezione di volume e/o di sodio in seguito a una rigida terapia diuretica, a ridotto apporto di sale nell'alimentazione, a diarrea, vomito o emodialisi. La deplezione di volume e/o di sodio deve essere corretta prima della somministrazione di un ACE-inibitore e deve essere considerata una dose iniziale più bassa.

I pazienti con insufficienza cardiaca sono a maggior rischio di ipotensione ed è raccomandata una dose iniziale più bassa quando si inizia la terapia con un ACE-inibitore. Deve essere usata cautela qualora si aumenti la dose di captopril o di un diuretico nei pazienti con insufficienza cardiaca.

Come avviene con qualunque antipertensivo, l'eccessiva riduzione della pressione arteriosa nei pazienti con ischemia cardiovascolare o cerebrovascolare può aumentare il rischio di infarto del miocardio o di ictus. Se si sviluppa ipotensione, il paziente deve essere messo in posizione supina. Può essere necessario il ripristino di volume mediante somministrazione endovena di soluzione fisiologica normale.

#### **Ipertensione renovascolare:**

Esiste un rischio elevato di ipotensione e di insufficienza renale quando i pazienti con stenosi arteriosa renale bilaterale o stenosi dell'arteria al solo rene funzionante vengono trattati con ACE-inibitori. Può verificarsi perdita della funzione renale solo con modesti cambiamenti della creatinemia. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto stretto controllo medico con dosi ridotte, è inoltre necessario un attento aggiustamento del dosaggio e monitoraggio della funzione renale.

#### **Compromissione renale:**

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

#### **Ipersensibilità/Angioedema:**

Edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe è stato segnalato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso captopril. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, captopril deve essere prontamente sospeso e si deve istituire un monitoraggio appropriato per assicurarsi della completa remissione dei sintomi prima di dimettere il paziente. In quei casi in cui il gonfiore è limitato al viso e alle labbra la condizione generalmente si è risolta senza trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili per alleviare i sintomi. L'edema angioneurotico associato ad edema della laringe può essere fatale.

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

Pazienti neri trattati con ACE-inibitori sono stati segnalati per avere una maggiore incidenza di angioedema rispetto ai non-neri.

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

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

Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus):

I pazienti che assumono una terapia concomitante con inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono essere esposti a un rischio maggiore di angioedema (ad es., gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

#### **Tosse:**

È stata segnalata tosse con l'uso di ACE-inibitori. Generalmente la tosse non è produttiva, persistente e si risolve dopo sospensione della terapia.

#### **Insufficienza epatica:**

Raramente gli ACE-inibitori sono stati associati a una sindrome che inizia con ittero colestatico e progredisce fino alla necrosi epatica fulminante e (a volte) a morte. Il meccanismo di questa sindrome non è noto. I pazienti in terapia con ACE-inibitori che sviluppino ittero o presentino un marcato aumento degli enzimi epatici devono sospendere l'ACE-inibitore e ricevere un adeguato follow-up medico.

#### **Iperkaliemia:**

Sono stati osservati aumenti dei livelli sierici di potassio in alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso il captopril. I pazienti a rischio di manifestare iperkaliemia includono quelli con insufficienza renale, diabete mellito o quelli che fanno uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti salini contenenti potassio; oppure pazienti che assumono altre sostanze attive associate ad aumenti nei livelli sierici di potassio (ad es., eparina, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo). Qualora l'uso concomitante degli agenti summenzionati venga considerato appropriato, si raccomanda un regolare monitoraggio del potassio sierico.

#### **Combinazione con litio:**

Captopril non è raccomandata in associazione con litio a causa del potenziamento della tossicità del litio (vedere paragrafo 4.5).

#### **Stenosi della valvola aortica e mitrale/Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva/shock cardiogeno:**

Gli ACE-inibitori devono essere usati con cautela nei pazienti con ostruzione valvolare del ventricolo sinistro e del tratto di efflusso ed evitati in caso di shock cardiogeno e ostruzione significativa dal punto di vista emodinamico.

**Neutropenia/Agranulocitosi:**

Sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia in pazienti in trattamento con ACE-inibitori, incluso il captopril. In pazienti con normale funzione renale e senza ulteriori complicazioni, è stata osservata raramente neutropenia. Captopril deve essere usato con estrema cautela in pazienti con collagenopatia vascolare, in terapia immunosoppressiva, nel trattamento con allopurinolo o procainamide o con un'associazione di queste complicazioni, specialmente se esiste una preesistente funzione renale compromessa. Alcuni di questi pazienti sviluppano infezioni serie che, in alcuni casi, non rispondono ad un'intensa terapia antibiotica.

Se viene usato captopril in questi pazienti, si consiglia di eseguire la conta leucocitaria e la conta differenziale prima della terapia, ogni 2 settimane nei primi 3 mesi di trattamento con captopril e in seguito periodicamente. Durante il trattamento tutti i pazienti devono essere istruiti a segnalare eventuali segni di infezione (ad es. mal di gola, febbre), in tali casi deve essere determinata la formula leucocitaria. Captopril e gli altri farmaci assunti in concomitanza (vedere paragrafo 4.5) devono essere sospesi se si individua o si sospetta l'esistenza di una neutropenia (conta neutrofila inferiore a  $1000/\text{mm}^3$ ).

Nella maggior parte dei pazienti la conta dei neutrofili torna rapidamente ai livelli normali dopo sospensione del trattamento con captopril.

**Proteinuria:**

Può verificarsi proteinuria soprattutto in pazienti con funzione renale compromessa esistente o con dosi relativamente elevate di ACE-inibitori.

Sono state osservate proteine totali nelle urine superiori a 1 g/giorno in circa lo 0,7% dei pazienti in terapia con captopril. La maggior parte dei pazienti ha manifestato evidenze di nefropatia pregressa o ha ricevuto dosi relativamente elevate di captopril (superiori a 150 mg/die), o entrambi i casi. Sindrome nefrosica si è verificata in circa un quinto dei pazienti proteinurici. Nella maggior parte dei casi, la proteinuria si è risolta o è scomparsa entro sei mesi sia che captopril fosse sospeso o continuato. I parametri della funzione renale, come l'azotemia e la creatinina, raramente sono risultati alterati in pazienti con proteinuria.

Nei pazienti con nefropatia pregressa si deve effettuare la determinazione della presenza di proteine nelle urine (dip-stick nella prima urina del mattino) prima del trattamento e successivamente ad intervalli periodici.

**Reazioni anafilattoidi durante la desensibilizzazione:**

Raramente sono stati segnalati casi di reazioni anafilattoidi sostenute con pericolo di vita nei pazienti sottoposti ad un trattamento desensibilizzante con veleno di imenotteri mentre assumevano un altro ACE-inibitore. Negli stessi pazienti, sono state evitate queste reazioni quando l'ACE-inibitore veniva sospeso temporaneamente, ma sono ricomparse in seguito ad un *rechallenge* involontario. Pertanto si deve usare cautela nei pazienti trattati con ACE-inibitori che hanno in atto tali procedure di desensibilizzazione.

**Reazioni anafilattoidi durante l'esposizione a membrane per la dialisi ad alto flusso/afesi delle lipoproteine:**

Sono state segnalate reazioni anafilattoidi in pazienti emodializzati con membrane per la dialisi ad alto flusso o sottoposti ad afesi delle lipoproteine a bassa densità mediante assorbimento su destransolfato. In questi pazienti, bisogna tenere in considerazione la possibilità di usare un diverso tipo di membrane per dialisi o una diversa classe di farmaci.

**Chirurgia/Anestesia:**

Possono verificarsi casi di ipotensione in pazienti che si sottopongono a interventi di chirurgia maggiore o durante il trattamento con agenti anestetici che notoriamente riducono la pressione arteriosa. In caso di ipotensione, questa può essere corretta mediante espansione della volemia.

**Pazienti diabetici:**

Nei pazienti diabetici precedentemente trattati con antidiabetici orali o insulina deve essere attentamente controllata la glicemia nel primo mese di trattamento con un ACE-inibitore.

**Rischio di ipokaliemia:**

La combinazione di un ACE inibitore con un diuretico tiazidico non esclude la possibilità di insorgenza di ipokaliemia. Deve essere eseguito regolare monitoraggio della kaliemia.

**Dupliche 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.

**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 anti-ipertensivi 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).

**Lattosio:**

*Captopril ratiopharm* 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.

**Differenze etniche:**

Come per altri inibitori dell'enzima che converte l'angiotensina, captopril è apparentemente meno efficace nell'abbassare la pressione arteriosa nelle persone di colore rispetto alle persone non di colore, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di condizioni a bassa renina nella popolazione ipertesa di colore.

**4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione**

**Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio:**

Gli ACE-inibitori attenuano la perdita di potassio indotta dal diuretico. I diuretici risparmiatori di potassio (ad esempio: spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti salini contenenti potassio possono comportare un aumento significativo della potassiemia. Se ne è indicato l'uso concomitante a causa di una dimostrata ipopotassiemia, essi devono essere usati con cautela controllando di frequente la potassiemia (vedere paragrafo 4.4).

**Diuretici (tiazidici o diuretici dell'ansa):**

Un precedente trattamento con diuretici ad alto dosaggio può dar luogo ad una deplezione di volume e a un rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con captopril (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti sospendendo il diuretico, aumentando l'apporto di volume o di sale o iniziando una terapia con captopril a basso dosaggio. Tuttavia, non sono

state riscontrate interazioni clinicamente significative in studi clinici eseguiti con idroclorotiazide o furosemide.

**Altri medicinali antipertensivi:**

Captopril è stato somministrato con sicurezza in concomitanza con altri farmaci antipertensivi usati comunemente (ad es. beta-bloccanti e calcio-antagonisti a lento rilascio). L'uso concomitante di questi farmaci può aumentare l'effetto ipotensivo di captopril. Il trattamento con nitroglicerina e altri nitrati o altri vasodilatatori deve essere effettuato con cautela.

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

**Alfa bloccanti:**

L'uso concomitante di agenti alfa bloccanti possono aumentare l'effetto antipertensivo di captopril e aumentare il rischio di ipotensione ortostatica.

**Trattamento dell'infarto miocardico acuto:**

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

**Litio:**

Sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni di litio nel siero e tossicità durante la somministrazione concomitante di litio ed ACE-inibitori. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità del litio e potenziare il rischio già aumentato di tossicità da litio con ACE-inibitori. La combinazione di captopril con il litio non è pertanto raccomandata e deve essere eseguito un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio se l'associazione è necessaria.

**Antidepressivi triciclici /Antipsicotici:**

Gli ACE-inibitori possono potenziare gli effetti ipotensivi di alcuni antidepressivi triciclici e antipsicotici (vedere paragrafo 4.4). Può verificarsi ipotensione posturale.

**Allopurinolo, procainamide, citostatici o immunosoppressori:**

La somministrazione concomitante di questi farmaci con ACE-inibitori può indurre un maggior rischio di leucopenia, specialmente quando questi ultimi vengono usati a dosi più elevate rispetto al dosaggio normalmente raccomandato.

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

E' stato segnalato che i farmaci anti-infiammatori non-steroidi (FANS) e gli ACE-inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico, mentre la funzione renale può diminuire. Questi effetti sono, in linea di principio, reversibili. Si può verificare, raramente, insufficienza renale acuta, in particolare nei pazienti con funzionalità renale compromessa come gli anziani o disidratati. La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antipertensivo di un ACE-inibitore.

**Simpaticomimetici:**

Possono ridurre gli effetti antipertensivi degli ACE-inibitori; i pazienti devono essere monitorati attentamente.

**Antidiabetici:**



Studi farmacologici hanno dimostrato che gli ACE-inibitori, incluso il captopril, possono potenziare gli effetti ipoglicemizzanti dell'insulina e degli antidiabetici orali, come le sulfaniluree. Se si verifica tale rara interazione, può essere necessario ridurre la dose dell'antidiabetico durante il trattamento concomitante con ACE-inibitori.

#### **Inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus)**

I pazienti che assumono una terapia con inibitori di mTOR possono essere esposti a un maggiore rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

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

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

#### **Analisi chimiche cliniche**

Captopril può causare un test urinario falso-positivo per l'acetone.

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

#### **Gravidanza:**

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE-inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati, le cui madri abbiano assunto ACE-inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### **Allattamento:**

Limitati dati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di captopril in allattamento non è raccomandato per i neonati pretermine e nelle prime settimane dopo il parto, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non c'è abbastanza esperienza clinica.

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

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

Come con altri antipertensivi, la capacità di guidare o di usare macchinari può essere ridotta, ad esempio all'inizio del trattamento o quando la dose è modificata e anche quando viene usato in associazione all'alcool, ma tali effetti dipendono dalla suscettibilità individuale.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La frequenza è definita utilizzando la seguente convenzione: comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1000$ ) e molto rari ( $<1/10.000$ ).

Gli effetti indesiderati osservati nella terapia con captopril e/o con un ACE-inibitore comprendono:

##### **Patologie del sistema emolinfopoietico:**

Molto rari: neutropenia/agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), pancitopenia particolarmente in pazienti con disfunzione renale (vedere paragrafo 4.4), anemia (inclusa l'anemia aplastica ed emolitica), trombocitopenia, linfadenopatia, eosinofilia, malattie auto-immuni e/o titoli di ANA positivi.

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

Raro: anoressia.

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

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

Comuni: disturbi del sonno.

Molto rari: confusione, depressione.

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

Comuni: compromissione del gusto, capogiri.

Rari: sonnolenza, cefalea e parestesie.

Molto rari: incidenti cerebrovascolari, compresi collasso e sincope.

##### **Patologie dell'occhio:**

Molto rari: visione offuscata.

##### **Patologie cardiache:**

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

Molto rari: arresto cardiaco, shock cardiogeno.

##### **Patologie vascolari:**

Non comuni: ipotensione (vedere paragrafo 4.4), sindrome di Raynaud, vampate, pallore.

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

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

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

##### **Patologie gastrointestinali:**

Comuni: nausea, vomito, irritazione gastrica, dolore addominale, diarrea, stitichezza, secchezza delle fauci.

Rari: stomatite/ulcere aftose, angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.4)

Molto rari: glossite, ulcera peptica, pancreatite.

##### **Patologie epato-biliari:**

Molto rari: funzione epatica compromessa e colestasi (compreso l'ittero), epatite compresa la necrosi ed aumento degli enzimi epatici e della bilirubina.

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

Comuni: prurito con o senza eruzione cutanea, eruzione cutanea ed alopecia.

Non comuni: angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Molto rari: orticaria, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, fotosensibilità, eritroderma, reazioni pemfigoidi e dermatite esfoliativa.

**Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:**

Molto rari: mialgia, artralgia.

**Patologie renali e urinarie:**

Rari: disturbi della funzione renale comprendenti insufficienza renale, poliuria, oliguria, aumentata frequenza delle minzioni.

Molto rari: sindrome nefrosica.

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

Molto rari: impotenza, ginecomastia.

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

Non comuni: dolore al petto, stanchezza, malessere.

Molto rari: febbre.

**Esami diagnostici:**

Molto rari: proteinuria, eosinofilia, aumento della potassiemia, diminuzione della sodiemia, aumento dell'azotemia, della creatinemia e della bilirubinemia, diminuzione dell'emoglobina, dell'ematocrito, dei leucociti, dei trombociti, titolo ANA positivo, aumento della VES.

**Segnalazioni delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

**4.9 Sovradosaggio**

I sintomi di sovradosaggio sono: ipotensione grave, shock, stupore, bradicardia, alterazioni degli elettroliti e insufficienza renale.

Devono essere adottate alcune misure per prevenire l'assorbimento (ad es. lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e di solfato di sodio entro 30 minuti dall'ingestione) ed accelerarne l'eliminazione, se l'ingestione è recente.

In caso di ipotensione, il paziente deve essere messo in posizione di shock e devono essere somministrati rapidamente integratori di sale e volume. Deve essere preso in considerazione il trattamento con angiotensina II. La bradicardia o reazioni vagali estese devono essere trattate somministrando atropina. Può essere considerato l'uso di un pace-maker.

Captopril può essere eliminato dal circolo mediante emodialisi.

**5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE****5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutico: ACE-inibitori semplici

Codice ATC: C09AA01

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

### Meccanismo d'azione

Gli effetti benefici degli ACE-inibitori sembrano derivare principalmente dalla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone nel plasma. La renina è un enzima endogeno sintetizzato dai reni e rilasciato in circolo dove converte l'angiotensinogeno in angiotensina I, un decapeptide relativamente inattivo. L'angiotensina I viene successivamente convertita dall'enzima di conversione, una peptidildipeptidasi, in angiotensina II. L'angiotensina II è un potente vasocostrittore responsabile della vasocostrizione arteriosa e dell'aumento della pressione arteriosa nonché della stimolazione del surrene che secreta aldosterone. L'ACE-inibizione determina diminuzione dei livelli di angiotensina II nel plasma che causa diminuzione dell'attività vasopressoria e una diminuita secrezione di aldosterone. Sebbene quest'ultima diminuzione sia minima, si possono verificare piccoli aumenti della potassiemia, assieme a perdita di sodio e liquido. La cessazione del feedback negativo dell'angiotensina II sulla secrezione di renina determina un aumento dell'attività reninica plasmatica.

Un'altra funzione dell'enzima di conversione è quella di degradare la bradichinina, un potente chinin-peptide vasodepressore, in metaboliti inattivi. Pertanto, l'ACE-inibizione causa un aumento dell'attività del sistema calciceina-chinina circolante e locale, che contribuisce alla vasodilatazione periferica attivando il sistema prostaglandinico; può darsi che questo meccanismo sia coinvolto nell'effetto ipotensivo degli ACE-inibitori e sia responsabile di determinate reazioni avverse.

La riduzione della pressione arteriosa solitamente è massima dopo 60-90 minuti dalla somministrazione orale di una singola dose di captopril. La durata dell'effetto è dose-dipendente. La riduzione della pressione arteriosa può essere progressiva, quindi, per raggiungere i massimi effetti terapeutici, sono necessarie diverse settimane di trattamento. Gli effetti ipotensivi del captopril e dei diuretici tiazidici sono additivi.

Nei pazienti ipertesi, captopril causa una riduzione della pressione arteriosa misurata in posizione eretta e supina, senza indurre alcun aumento compensatorio della frequenza cardiaca o ritenzione di acqua o sodio.

In studi emodinamici captopril ha provocato una marcata riduzione delle resistenze arteriose periferiche. In genere non si sono avute variazioni cliniche di rilievo del flusso plasmatico renale o della velocità di filtrazione glomerulare. Nella maggior parte dei pazienti l'effetto anti-ipertensivo iniziava 15-30 minuti dopo la somministrazione orale di captopril; l'effetto massimo si raggiungeva dopo 60-90 minuti. La massima riduzione pressoria relativa a una dose definita di captopril era visibile dopo 3 o 4 settimane.

Alla dose giornaliera raccomandata, l'effetto antipertensivo persiste anche durante un trattamento a lungo termine. La sospensione temporanea di captopril non causa un rapido ed eccessivo aumento della pressione (effetto di *rebound*). Il trattamento dell'ipertensione con captopril comporta anche una diminuzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

Studi emodinamici eseguiti in pazienti con insufficienza cardiaca hanno dimostrato che captopril causava una diminuzione delle resistenze sistemiche periferiche ed aumento della capacità venosa, provocando una diminuzione del precarico e del postcarico del cuore (riduzione della pressione di riempimento ventricolare). Inoltre, durante il trattamento con captopril, sono stati osservati aumenti della gittata cardiaca, dell'indice di lavoro e della capacità di resistenza allo sforzo.

In un ampio studio controllato con placebo in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione del ventricolo sinistro LVEF  $\leq 40\%$ ) dopo un infarto del miocardio, è stato dimostrato che captopril (somministrato per la prima volta tra il 3° e il 16° giorno dopo l'infarto) prolungava il periodo di sopravvivenza e riduceva la mortalità cardiovascolare.

Quest'ultimo effetto ritardava, rispetto al placebo, lo sviluppo di un'insufficienza cardiaca sintomatica e diminuiva la necessità di ricovero in ospedale dovuta all'insufficienza cardiaca. Vi era anche una diminuzione dei casi di re-infarto, degli interventi di rivascolarizzazione cardiaca e/o della necessità di ulteriori farmaci come diuretici e/o digitalici o dell'aumento del loro dosaggio rispetto al placebo.

Un'analisi retrospettiva ha dimostrato che captopril riduceva gli infarti ricorrenti e gli interventi di rivascolarizzazione cardiaca (nessuno dei quali era il criterio-target dello studio).

Un altro ampio studio controllato con placebo in pazienti con infarto del miocardio ha dimostrato che captopril (sommministrato entro 24 ore dall'evento e per un periodo di un mese) riduceva significativamente la mortalità dopo 5 settimane rispetto al placebo. L'effetto favorevole del captopril sulla mortalità totale era ancora rilevabile dopo un anno. Non si sono riscontrate indicazioni relative a un effetto negativo dovuto alla mortalità precoce nel primo giorno di trattamento.

Gli effetti cardioprotettori di captopril vengono osservati indipendentemente dall'età del paziente o dal sesso, dalla sede dell'infarto o dai trattamenti concomitanti di comprovata efficacia durante il periodo post-infartuale (trombolitici, beta-bloccanti e acido acetilsalicilico).

### Efficacia e sicurezza clinica

#### Nefropatia diabetica in pazienti con diabete di Tipo I

In uno studio clinico multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, in pazienti diabetici insulino-dipendenti (affetti da diabete di Tipo I) con proteinuria, affetti o meno da ipertensione (era permessa la somministrazione contemporanea di altri antipertensivi per controllare la pressione arteriosa), captopril riduceva in maniera significativa (pari al 51%) il tempo di raddoppio della concentrazione di creatinina al basale rispetto al placebo; l'incidenza di insufficienza renale terminale (dialisi, trapianto) o morte era molto meno frequente con captopril che con il placebo (51%). Nei pazienti con diabete e microalbuminuria, il trattamento con captopril riduceva l'escrezione di albumina in due anni.

Gli effetti del trattamento con captopril sulla conservazione della funzione renale sono da aggiungere al beneficio che può derivare dalla riduzione della pressione arteriosa.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

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

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

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

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Captopril è un farmaco attivo per via orale che non richiede biotrasformazione per poter agire. L'assorbimento minimo medio è pari a circa il 75%. Le massime concentrazioni plasmatiche vengono raggiunte entro 60-90 minuti. La presenza di cibo nel tratto gastrointestinale riduce

L'assorbimento di circa il 30-40%. Circa il 25-30% del farmaco in circolo si lega alle proteine plasmatiche. L'emivita apparente di eliminazione del captopril invariato nel sangue è di circa 2 ore. Più del 95% della dose assorbita viene eliminata nell'urina entro 24 ore; il 40-50% del farmaco è invariato e il rimanente è costituito da metaboliti di bisolfuro inattivi (captopril bisolfuro e captopril cisteina bisolfuro). L'alterata funzione renale potrebbe determinare un accumulo del farmaco. Quindi nei pazienti con alterata funzione renale si deve ridurre la dose giornaliera e/o prolungare l'intervallo fra le somministrazioni frazionate (vedere paragrafo 4.2). Studi effettuati sugli animali indicano che captopril non attraversa la barriera ematoencefalica in quantità significative.

#### Allattamento

In uno studio su dodici donne che assumevano captopril 100 mg per via orale 3 volte al giorno il valore medio del picco nel latte era 4,7 µg/L e si verificava 3,8 ore dopo la somministrazione della dose. Sulla base di questi dati, la massima dose giornaliera che un neonato allattato riceverebbe è inferiore allo 0,002 % della dose giornaliera materna.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi eseguiti nell'animale con captopril durante l'organogenesi non hanno dimostrato alcun effetto teratogeno, però captopril ha mostrato tossicità fetale in diverse specie animali e mortalità fetale durante la seconda parte della gravidanza, oltre a ritardo di crescita e mortalità postnatale nel ratto. I dati preclinici non rivelano altri rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, di tossicità a dosi ripetute, di genotossicità e potenziale cancerogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, amido di mais, olio di ricino idrogenato, biossido di silicio colloidale, magnesio stearato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

#### **25 mg:**

Blister in PVC/PVDC/alluminio da 20, 30, 45, 50, 56, 60, 84, 100 compresse  
Blister in PVC/PVDC/alluminio (dosi unitarie) da 30, 60 compresse

#### **50 mg:**

Blister in PVC/PVDC/alluminio da 24, 30, 45, 50, 56, 60, 84, 90, 100 compresse  
Blister in PVC/PVDC/alluminio (dosi unitarie) da 30, 60, 100 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germania

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

035264011 - 20 compresse da 25 mg in blister PVC/PVDC/AL  
035264023 - 30 compresse da 25 mg in blister PVC/PVDC/AL  
035264035 - 45 compresse da 25 mg in blister PVC/PVDC/AL  
035264047 - 50 compresse da 25 mg in blister PVC/PVDC/AL  
035264050 - 56 compresse da 25 mg in blister PVC/PVDC/AL  
035264062 - 60 compresse da 25 mg in blister PVC/PVDC/AL  
035264074 - 84 compresse da 25 mg in blister PVC/PVDC/AL  
035264086 - 100 compresse da 25 mg in blister PVC/PVDC/AL  
035264098 - 30x1 compresse da 25 mg in blister monodose PVC/PVDC/AL  
035264100 - 60x1 compresse da 25 mg in blister monodose PVC/PVDC/AL

035264124 - 24 compresse da 50 mg in blister PVC/PVDC/AL  
035264136 - 30 compresse da 50 mg in blister PVC/PVDC/AL  
035264148 - 45 compresse da 50 mg in blister PVC/PVDC/AL  
035264151 - 50 compresse da 50 mg in blister PVC/PVDC/AL  
035264163 - 56 compresse da 50 mg in blister PVC/PVDC/AL  
035264175 - 60 compresse da 50 mg in blister PVC/PVDC/AL  
035264187 - 84 compresse da 50 mg in blister PVC/PVDC/AL  
035264199 - 90 compresse da 50 mg in blister PVC/PVDC/AL  
035264201 - 100 compresse da 50 mg in blister PVC/PVDC/AL  
035264213 - 30x1 compresse da 50 mg in blister monodose in blister PVC/PVDC/AL  
035264225 - 60 x1 compresse da 50 mg in blister monodose in blister PVC/PVDC/AL  
035264237 - 100 x1 compresse da 50 mg in blister monodose in blister PVC/PVDC/AL

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

Data della prima autorizzazione: 28 dicembre 2001

Data del rinnovo più recente: 04 giugno 2014

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