

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CAPTOPRIL EG 25 mg / 50 mg Compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 25 mg o 50 mg di captopril

Eccipiente con effetto noto:

Lattosio monoidrato.

Ogni compressa contiene 65 mg o 130 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

CAPTOPRIL EG 25 mg: compresse piatte, bianche, rotonde, incise trasversalmente su entrambi i lati. Diametro: 8 mm.

CAPTOPRIL EG 50 mg: compresse piatte, bianche, rotonde, incise trasversalmente su entrambi i lati. Diametro: 10 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

**Iperensione:** Captopril EG è indicato per il trattamento dell'iperensione.

**Insufficienza cardiaca:** Captopril EG è indicato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica con riduzione della funzionalità sistolica ventricolare, in combinazione a diuretici e, qualora appropriato, a digitale e betabloccanti.

**Infarto del miocardio:**

- *Trattamento a breve termine (4 settimane):* Captopril EG è indicato per pazienti clinicamente stabili entro le prime 24 ore dall'insorgenza di un infarto.

- *Profilassi a lungo termine dell'insufficienza cardiaca sintomatica:* Captopril EG è indicato per pazienti clinicamente stabili con disfunzione asintomatica del ventricolo sinistro (frazione di eiezione  $\leq 40\%$ )

**Nefropatia diabetica del Tipo I:** Captopril EG è indicato per il trattamento della nefropatia diabetica con macroproteinuria in pazienti affetti da diabete del tipo I (vedere paragrafo 5.1)

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio deve essere individualizzato a seconda del profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4) e della risposta della pressione sanguigna. La dose massima giornaliera raccomandata è 150 mg. Captopril EG può essere assunto prima, durante o dopo i pasti.

#### **Iperensione**

La dose iniziale raccomandata è 25-50 mg al giorno suddivisa in due somministrazioni. La dose può essere aumentata in modo incrementale, ad intervalli di almeno 2 settimane fino a 100 – 150 mg/giorno suddivisi in due somministrazioni per raggiungere una risposta pressoria soddisfacente. Il captopril può essere utilizzato da solo od in associazione ad altri antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1), soprattutto a diuretici tiazidici. Sarebbe opportuno seguire un regime di dosaggio che preveda un'unica somministrazione giornaliera qualora alla terapia si aggiunga un trattamento antipertensivo concomitante, come i diuretici tiazidici.

In pazienti il cui sistema renina-angiotensina-aldosterone è estremamente attivo (ipovolemia, ipertensione renovascolare, scompenso cardiaco), è preferibile iniziare con una singola dose di 6,25 mg o 12,5 mg. Questo trattamento deve essere instaurato di preferenza sotto stretto controllo medico. Queste dosi saranno poi somministrate due volte al giorno. Il dosaggio può essere incrementato gradualmente fino a 50 mg al giorno da somministrarsi in una o due dosi e, se necessario, fino a 100 mg al giorno in una o due dosi.

### Insufficienza cardiaca

Il trattamento con captopril dell'insufficienza cardiaca deve essere iniziato sotto stretto controllo medico. L'usuale dose di partenza è 6,25 mg o 12,5 mg BID o TID. La titolazione della dose di mantenimento (75-100 mg/die) deve essere effettuata sulla base della risposta dei pazienti, dello stato clinico e della tollerabilità, fino ad un massimo di 150 mg/die in dosi suddivise. La dose deve essere aumentata in modo incrementale, con intervalli di almeno 2 settimane per valutare la risposta dei pazienti.

### Infarto miocardico

- *Trattamento a breve termine:* Il trattamento con captopril deve essere iniziato in ospedale non appena possibile dopo la comparsa dei segni e/o sintomi in pazienti con emodinamica stabile. Si deve effettuare una prima somministrazione di prova pari a 6,25 mg, seguita da una dose di 12,5 mg due ore dopo e da una dose di 25 mg 12 ore più tardi. A partire dal giorno seguente il captopril deve essere somministrato alla dose di 100 mg/die in due somministrazioni giornaliere, per 4 settimane, se consentito dall'assenza di reazioni avverse di tipo emodinamico. Al completamento delle 4 settimane di trattamento, lo stato del paziente deve essere rivalutato prima di prendere decisioni relativamente al trattamento per la fase post-infarto miocardico.

- *Trattamento cronico:* Se il trattamento con captopril non è stato iniziato durante le prime 24 ore della fase acuta di infarto miocardico, si suggerisce di iniziare il trattamento tra il terzo ed il sedicesimo giorno dopo l'infarto non appena si raggiungono le condizioni necessarie per il trattamento (emodinamica stabile e gestione di qualsiasi ischemia residua). Il trattamento deve essere iniziato in ospedale sotto stretta sorveglianza medica (soprattutto per quanto riguarda la pressione sanguigna) fino al raggiungimento della dose di 75 mg. La dose iniziale deve essere bassa (vedere paragrafo 4.4), soprattutto se il paziente ha una pressione sanguigna normale o bassa all'inizio della terapia. Il trattamento deve essere iniziato con una dose di 6,25 mg seguita da 12,5 mg tre volte al giorno per 2 giorni e poi 25 mg 3 volte al giorno, se consentito dall'assenza di reazioni avverse di tipo emodinamico. La dose raccomandata per un'efficace protezione del cuore durante un trattamento a lungo termine va da 75 a 150 mg al giorno in due o tre dosi. In caso di ipotensione sintomatica, come nell'insufficienza cardiaca, il dosaggio dei diuretici e/o dei vasodilatatori somministrati in concomitanza può essere ridotto per ottenere la dose allo steady-state di captopril. Laddove necessario la dose di captopril deve essere regolata conformemente alle reazioni cliniche del paziente. Il captopril può essere usato in combinazione con altri trattamenti per l'infarto miocardico come agenti trombolitici, betabloccanti e acido acetilsalicilico.

### Nefropatia diabetica di tipo I

In pazienti affetti da nefropatia diabetica di tipo I, la dose giornaliera raccomandata di captopril è 75-100 mg da somministrarsi in dose suddivise. Nel caso si desideri ottenere un ulteriore abbassamento della pressione sanguigna è possibile aggiungere farmaci antipertensivi supplementari (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

### Danno renale

Poiché captopril viene principalmente escreto per via renale, nei pazienti con funzionalità renale compromessa, si deve ridurre il dosaggio o aumentare l'intervallo di tempo fra le somministrazioni. Quando si rende necessario un trattamento concomitante con diuretici, un diuretico dell'ansa (ad es. furosemide) è preferito nei pazienti con grave compromissione renale, rispetto ad un diuretico tiazidico.

Si raccomanda di attenersi alla seguente posologia giornaliera in pazienti con funzionalità renale compromessa, 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

### Persone anziane

Come con altri agenti antipertensivi, accertarsi di iniziare la terapia con una dose iniziale più bassa (6,25 mg BID) nelle persone anziane che possono avere funzionalità renale ridotta e altre disfunzioni organiche (vedere sopra e paragrafo 4.4)

Il dosaggio deve essere titolato in funzione della risposta pressoria e va mantenuto al più basso livello possibile per ottenere un controllo adeguato.

### Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di captopril non sono state completamente stabilite. L'impiego di captopril in bambini ed adolescenti deve avvenire sotto stretto controllo medico. La dose iniziale di captopril deve essere circa 0.3 mg/kg peso corporeo. Per pazienti soggetti a speciali precauzioni (bambini affetti da disfunzioni renali, prematuri, neonati e lattanti, in considerazione del fatto che la loro funzionalità renale non è equivalente a quella di bambini più grandi o degli adulti) la dose iniziale deve essere solo 0.15 mg di captopril/peso in kg. In linea generale captopril viene somministrato ai bambini 3 volte al giorno, ma il dosaggio e l'intervallo tra le somministrazioni devono tuttavia essere adattati individualmente in base alla risposta del paziente.

### Modo di somministrazione

Per uso orale

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri ACE-inibitori o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Storia di angioedema associata a precedente terapia con ACE - inibitori.
- Edema angioneurotico ereditario/idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- L'uso concomitante di Captopril EG con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Ipotensione

Nei pazienti ipertesi senza complicazioni, raramente si osserva ipotensione. L'ipotensione sintomatica è più probabile in pazienti ipertesi che sono in condizioni di deplezione di volume e/o di sodio a seguito di intenso trattamento con diuretici, restrizione nell'apporto di sale con la dieta, diarrea, vomito o emodialisi. La deplezione di volume e/o di sodio deve essere corretta prima della somministrazione di un ACE-inibitore e si deve prendere in considerazione una dose iniziale più bassa.

I pazienti con insufficienza cardiaca sono a più alto rischio di ipotensione e si raccomanda di iniziare il trattamento con un ACE-inibitore utilizzando una dose iniziale più bassa. Si raccomanda prudenza ogniqualvolta la dose di captopril o del diuretico viene aumentata in pazienti affetti da insufficienza cardiaca.

Come per qualsiasi agente antipertensivo, un abbassamento eccessivo della pressione sanguigna in pazienti affetti da patologia ischemica cardiovascolare o cerebrovascolare può aumentare il rischio di infarto miocardico o ictus.

In caso di ipotensione, il paziente deve essere collocato in posizione supina. Può rendersi necessaria una replezione in volume tramite normale soluzione fisiologica per via endovenosa.

#### Ipertensione renovascolare

Nei pazienti affetti da stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di un unico rene funzionante la somministrazione di ACE-inibitori aumenta il rischio d'ipotensione e di insufficienza renale. La perdita della funzionalità renale può verificarsi anche solo in seguito ad un lieve cambiamento della creatinina sierica. Il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico, utilizzando un basso dosaggio, un'attenta titolazione e monitorando la funzionalità renale.

#### Danno renale

In caso di compromessa funzionalità renale (clearance della creatinina  $\leq$  40 ml/min) si deve regolare il dosaggio iniziale di captopril secondo i valori di clearance della creatinina del paziente (vedere paragrafo 4.2) e poi in funzione della risposta del paziente al trattamento.

L'ordinario monitoraggio dei valori di potassio e creatinina si colloca nella normale prassi medica per questi pazienti.

#### Ipersensibilità/Angioedema

È stato segnalato edema angioneurotico delle estremità, del volto, delle labbra, delle membrane mucose, della lingua, della glottide o della laringe, in pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso captopril. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento, soprattutto durante le prime settimane di trattamento. In tali casi, la somministrazione di captopril deve essere interrotta immediatamente e si deve

istituire un monitoraggio appropriato per assicurare la completa risoluzione dei sintomi prima di dimettere il paziente. Nei casi in cui il gonfiore era limitato al viso e alle labbra la condizione generalmente è stata 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 possa provocare l'ostruzione delle vie aeree, deve essere somministrata prontamente una terapia appropriata, che può includere la soluzione sottocute di epinefrina 1:1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o misure per garantire pervietà delle vie aeree.

È stato segnalato che pazienti di razza nera trattati con ACE inibitori possono avere una maggiore incidenza di angioedema rispetto ai pazienti non-neri.

I pazienti con una storia di angioedema non correlato alla terapia con ACE-inibitori possono essere ad aumentato rischio di angioedema durante il trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.3). Raramente è stato riportato angioedema intestinale in pazienti trattati con ACE-inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non c'è stato alcun precedente angioedema del viso e i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato con procedure tra cui la TAC addominale o ultrasuoni o intervento chirurgico e i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE-inibitore. Angioedema intestinale dovrebbe 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 degli ACE-inibitori. Di norma si tratta di tosse non produttiva, persistente, che scompare con la sospensione del trattamento.

#### Insufficienza epatica

Raramente gli ACE-inibitori sono stati associati ad una sindrome che si manifesta con ittero colestatico e progredisce fino alla necrosi epatica fulminante e (talvolta) alla morte. Non si comprende il meccanismo che regola questa sindrome. I pazienti trattati con ACE-inibitori che manifestino ittero o marcati aumenti degli enzimi epatici devono interrompere il trattamento con l'ACE-inibitore ed essere sottoposti ad opportune visite mediche di controllo.

#### Iperkaliemia

Sono stati osservati aumenti di potassio sierico in alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, tra cui captopril. I pazienti a rischio di sviluppare una iperkaliemia includono quelli con insufficienza renale, diabete mellito oppure coloro che utilizzano in concomitanza diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti salini contenenti potassio; sono inoltre inclusi i pazienti trattati con altri farmaci che determinano aumento del potassio sierico (ad es. eparina, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo). Se l'utilizzo concomitante delle sostanze menzionate è ritenuto appropriato, il potassio sierico deve essere controllato regolarmente.

#### Stenosi della valvola aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Gli ACE-inibitori devono essere utilizzati con prudenza nei pazienti con ostruzione al livello del tratto di eiezione e valvolare del ventricolo sinistro e devono essere evitati in caso di shock cardiogenico e di significativa ostruzione di tipo emodinamico.

#### Neutropenia/Agranulocitosi

Sono stati riportati casi di neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia in pazienti trattati con ACE-inibitori, tra cui captopril. La neutropenia è rara nei pazienti con funzionalità renale normale e senza altre complicanze. Il captopril deve essere somministrato con estrema cautela in pazienti affetti da collagenosi vascolare ed in caso di trattamento con immunosoppressori, allopurinolo o procainamide, od una combinazione di questi fattori complicanti, soprattutto in caso di una compromissione renale preesistente. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato serie infezioni che in alcuni casi non hanno risposto a terapia antibiotica di tipo intensivo.

L'utilizzo di captopril in tali pazienti deve prevedere una conta dei globuli bianchi e conte differenziali prima dell'inizio della terapia, ogni 2 settimane durante i primi 3 mesi di trattamento con captopril e quindi periodicamente. Durante il trattamento, quando si deve svolgere una conta differenziale dei globuli bianchi del sangue, tutti i pazienti sono pregati di comunicare qualsiasi segno di infezione (ad es. mal di

gola, febbre). Se la neutropenia (neutrofili inferiori a 1000/mm<sup>3</sup>) dovesse insorgere od essere presunta il trattamento con captopril ed altri farmaci concomitanti (vedere paragrafo 4.5) deve essere interrotto.

Nella maggior parte dei pazienti la conta dei neutrofili si normalizza rapidamente dopo l'interruzione del trattamento con captopril.

#### Proteinuria

Una proteinuria può verificarsi particolarmente in caso di compromissione esistente della funzionalità renale, o in caso di somministrazione di dosi relativamente elevate di ACE-inibitori.

Sono state riscontrate nelle urine proteine totali maggiori di 1 g al giorno in circa lo 0.7% dei pazienti trattati con captopril. La maggioranza dei pazienti evidenziava una patologia renale preesistente oppure aveva ricevuto dosi di captopril relativamente alte (eccedenti i 150 mg/die) o entrambe. La sindrome nefrotica si è manifestata in circa 1/5 dei pazienti proteinurici. Nella maggior parte dei casi la proteinuria è diminuita in intensità o si è risolta entro sei mesi a prescindere dalla continuazione del trattamento con captopril. I parametri di funzionalità renale, come BUN e creatinina, si sono alterati raramente in pazienti affetti da proteinuria.

I pazienti con patologia renale preesistente devono verificare le proteine urinarie (tramite bastoncino da immergere nella prima urina del mattino) prima del trattamento e quindi periodicamente.

#### Reazioni anafilattiche durante trattamenti desensibilizzanti

Reazioni anafilattoidi prolungate che hanno posto a rischio la vita del paziente sono state descritte raramente in pazienti sottoposti a trattamento desensibilizzante con tossina di imenottero e contemporaneamente trattati con un altro ACE-inibitore. In questi stessi pazienti tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la somministrazione dell'ACE-inibitore, ma queste riapparivano per riesposizione involontaria. Pertanto occorre cautela in pazienti che assumono ACE-inibitori e sono contemporaneamente sottoposti a tali trattamenti desensibilizzanti.

#### Reazioni anafilattoidi durante esposizioni a membrane per dialisi ad alto flusso/afèresi di lipoproteine

Sono state segnalate reazioni anafilattoidi in pazienti emodializzati con membrane per dialisi ad alto flusso o sottoposti ad afèresi di lipoproteine a bassa densità con assorbimento di destrano solfato. In questi pazienti è necessario considerare la possibilità di utilizzare un differente tipo di membrana per dialisi od una diversa classe di farmaci.

#### Chirurgia/anestesia

Ipotensione può verificarsi nei pazienti sottoposti ad un intervento chirurgico maggiore o durante trattamento con anestetici che notoriamente abbassano la pressione sanguigna. In caso di ipotensione, essa può essere corretta tramite un'espansione dei volumi.

#### Pazienti diabetici

I livelli di glicemia devono essere attentamente monitorati in pazienti diabetici precedentemente trattati con antidiabetici orali o insulina, vale a dire durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore.

#### Rischio di ipokaliemia

La combinazione di un ACE-inibitore con un diuretico tiazidico non esclude l'insorgenza di ipokaliemia. Deve essere eseguito controllo regolare della kaliemia.

#### Combinazione con litio

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

#### Differenze etniche

Come con altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, il captopril è apparentemente meno efficace nell'abbassare la pressione sanguigna in persone di etnia nera rispetto a pazienti non-neri, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di stati a bassa-renina nella popolazione nera ipertesa.

#### Gravidanza

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una

gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

#### Duplici 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, iperpotassiemia 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.

#### Lattosio

Captopril EG contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio galattosio non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

#### *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 es. spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio, o i sostituti salini contenenti potassio possono causare rilevanti aumenti dei valori del potassio sierico. Se l'uso concomitante di tali sostanze è motivato dalla presenza di ipokaliemia, le stesse devono essere usate con prudenza e il livello del potassio sierico deve essere frequentemente monitorato (vedere paragrafo 4.4).

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

All'inizio del trattamento con captopril può verificarsi una deplezione in volume e sussistere il rischio di ipotensione nei pazienti trattati precedentemente con alte dosi di diuretici (vedere paragrafo 4.4). L'effetto ipotensivo può essere ridotto sospendendo il trattamento con diuretici, aumentando l'apporto di liquidi o sali o utilizzando basse dosi di partenza di captopril. Non sono state tuttavia individuate interazioni tra farmaci, significative sotto il profilo clinico, nell'ambito di studi specifici con idroclorotiazide o furosemide.

#### *Altri agenti antipertensivi*

Captopril è stato somministrato in modo sicuro con altri farmaci antiipertensivi usati comunemente (es. beta-bloccanti, metildopa e calcio antagonisti). L'uso concomitante di questi agenti può aumentare l'efficacia antipertensiva del captopril. Il trattamento con nitroglicerina ed altri nitrati, od altri vasodilatatori, deve essere applicato con cautela.

#### *Agenti alfa bloccanti*

L'uso concomitante di agenti alfa bloccanti può aumentare gli effetti ipotensivi del captopril e aumentare il rischio di ipotensione ortostatica.

#### *Trattamento dell'infarto miocardico acuto*

Il captopril può essere somministrato contemporaneamente all'acido acetilsalicilico (alle dosi cardiologiche), ai trombolitici, ai beta bloccanti e/o ai nitrati in pazienti con infarto miocardico.

#### *Litio*

Sono stati segnalati aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche e nella tossicità del litio in caso di assunzione concomitante di litio e di ACE-inibitori. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità del litio e potenziare il già elevato rischio di tossicità del litio con ACE-inibitori. Non è raccomandato l'utilizzo di captopril con litio, tuttavia, se tale combinazione è necessaria, devono effettuare attenti controlli dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

#### *Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici*

L'uso contemporaneo di ACE-inibitori con certi prodotti medicinali anestetici, antidepressivi triciclici, antipsicotici può determinare un'ulteriore riduzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4). Può verificarsi ipotensione posturale.

#### *Allopurinolo, procainamide, agenti citostatici o immunosoppressori*

Il rischio di leucopenia può essere accresciuto in caso di utilizzazione concomitante con ACE-inibitori, soprattutto se questi vengono somministrati a dosi più alte rispetto a quelle attualmente raccomandate.

#### *Farmaci antinfiammatori non steroidei*

Quando gli ACE-inibitori vengono somministrati simultaneamente con farmaci antinfiammatori non steroidei (inibitori selettivi COX-2, acido acetilsalicilico (>3g/die) e FANS non selettivi), può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di ACE-inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento del potassio sierico. Questi effetti sono principalmente reversibili. Raramente, può verificarsi insufficienza renale acuta, soprattutto in pazienti con una scarsa funzionalità renale pre-esistente come i pazienti anziani o disidratati. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante, e periodicamente in seguito.

La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antiipertensivo di un ACE-inibitore.

#### *Simpaticomimetici*

I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antipertensivi degli ACE-inibitori: i pazienti devono essere attentamente monitorati.

#### *Antidiabetici*

Studi epidemiologici hanno rivelato che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e di farmaci antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemici orali) può provocare un effetto di ulteriore abbassamento di glucosio nel sangue, con rischio di ipoglicemia.

Questo fenomeno si manifesta con maggior probabilità durante la prima settimana di trattamento combinato e in pazienti con compromessa funzionalità renale. Se compare questa interazione molto rara, può essere necessario ridurre la dose dell'antidiabetico durante il trattamento simultaneo con ACE-inibitori.

#### *Chimica clinica*

Captopril può far sì che le analisi delle urine risultino falsamente positive per l'acetone.

#### *Immunosoppressori, agenti citostatici, corticosteroidi sistemici o procainamide, allopurinolo*

Deve essere evitata la combinazione di captopril con farmaci immunosoppressori e/o farmaci che possono causare leucopenia.

#### *Antiacidi*

Gli antiacidi (ad es. alluminio idrossido, magnesio idrossido, simeticone) possono impedire l'assorbimento di captopril, quindi la somministrazione di entrambi i medicinali deve avvenire ad un minimo di 2 ore di distanza l'uno dall'altro.

#### *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).

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

### Gravidanza

L'uso di ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.

Quando viene diagnosticata una gravidanza il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad un ACE inibitore 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 al seno

Limitati dati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di Captopril EG 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 EG può essere assunto durante l'allattamento, ma in questo caso il neonato deve essere seguito per la possibile comparsa di effetti avversi.

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

Come con altri antipertensivi la capacità di guidare e di usare macchinari può risultare ridotta, più esattamente all'inizio del trattamento oppure quando la posologia viene modificata e anche quando è assunto in concomitanza ad alcol. Tuttavia questi effetti sono condizionati dalla sensibilità individuale.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Con ciascuno dei seguenti gruppi di frequenza gli effetti indesiderati si presentano in ordine decrescente di gravità.

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ).

Gli effetti indesiderati riportati per captopril e/o terapia con ACE-inibitori, includono:

##### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

molto raro: neutropenia/agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), pancitopenia soprattutto in pazienti con disfunzione renale (vedere paragrafo 4.4), anemia (incluse le anemie aplastica ed emolitica), trombocitopenia, linfadenopatia, eosinofilia, malattie autoimmuni e/o positività agli anticorpi antinucleari.

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

Raro: anoressia

Molto raro: iperkaliemia, ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)

##### *Disturbi psichiatrici*

Comune: Disturbi del sonno

Molto raro: confusione, depressione

##### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: alterazioni del gusto, vertigini

Raro: Sonnolenza, cefalea e parestesia

Molto raro: Incidenti cerebrovascolari, inclusi ictus e sincope.

##### *Patologie dell'occhio*

Molto raro: visione offuscata



#### *Patologie cardiache*

Non comune: Tachicardia o tachiaritmia, angina pectoris, palpitazioni  
Molto raro: arresto cardiaco, shock cardiogenico

#### *Patologie vascolari*

Non comune: Ipotensione (vedere paragrafo 4.4), Sindrome di Raynaud, arrossamento, pallore

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

Comune: tosse secca, irritante (non produttiva) e dispnea  
Molto raro: broncospasmo, rinite, alveolite allergica/polmonite eosinofila

#### *Patologie gastrointestinali*

Comune: nausea, vomito, irritazioni gastriche, dolore addominale, diarrea, stipsi, secchezza delle fauci.  
Raro: stomatite/ulcere aftose, angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.4).  
Molto raro: glossite, ulcera peptica, pancreatite

#### *Patologie epatobiliari*

Molto raro: compromessa funzionalità epatica e colestasi (ittero incluso), epatite con necrosi, innalzamento degli enzimi epatici e della bilirubina.

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

Comune: prurito con o senza rash, rash e alopecia.  
Non comune: angioedema (vedere paragrafo 4.4)  
Molto raro: orticaria, sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme, fotosensibilità, eritroderma, reazioni pemfigoidi e dermatite esfoliativa.

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

Molto raro: mialgia, artralgia

#### *Patologie renali e urinarie*

Raro: disturbi della funzionalità renale comprendenti insufficienza renale, poliuria, oliguria, aumentata frequenza urinaria.  
Molto raro: sindrome nefrotica

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

Molto raro: impotenza, ginecomastia

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

Non comune: dolore al torace, affaticamento, malessere  
Molto raro: febbre

#### *Esami diagnostici*

Molto raro: proteinuria, eosinofilia; aumento del potassio sierico, diminuzione del sodio sierico, innalzamento dei valori di azoto ureico ematico (BUN), creatinina e bilirubina nel siero, diminuzioni dell'emoglobina, dell'ematocrito, dei leucociti, dei trombociti, titolo ANA positivo, elevata Velocità di eritrosedimentazione (VES).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <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 elettrolitiche ed insufficienza renale.

Se l'ingestione è recente, devono essere adottate misure in grado di impedire l'assorbimento (per es. lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e di solfato di sodio entro 30 minuti dall'ingestione) ed accelerare l'eliminazione.

In caso di ipotensione, collocare il paziente in posizione di shock e somministrare rapidamente un'integrazione di liquidi e sali. Deve essere considerato il trattamento con angiotensina II. Si deve utilizzare l'atropina per il trattamento della bradicardia o delle reazioni vagali marcate. Può essere presa in considerazione l'utilizzazione di un pacemaker.

Il captopril può essere eliminato dalla circolazione per emodialisi.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori, non associati, Codice ATC: C09AA01

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

I benefici effetti degli ACE-inibitori sembrano risultare principalmente dalla soppressione del sistema plasmatico renina-angiotensina-aldosterone. La renina è un enzima endogeno sintetizzato dai reni e immesso nella circolazione dove converte l'angiotensinogeno in angiotensina-I, un decapeptide relativamente inattivo. L'enzima di conversione dell'angiotensina, una peptidildipeptidasi, converte l'angiotensina-I in angiotensina-II. L'angiotensina-II è un potente vasocostrittore responsabile della vasocostrizione arteriosa, dell'aumentata pressione sanguigna e della stimolazione della ghiandola surrenale per la secrezione di aldosterone. L'inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina comporta la diminuzione dell'angiotensina-II plasmatica, il che determina una diminuzione dell'attività vasopressoria e ad una ridotta secrezione di aldosterone. Sebbene questa diminuzione sia debole, può verificarsi un modesto aumento delle concentrazioni di potassio sierico associato ad una perdita di sodio e di liquidi. Quando il feedback negativo dell'angiotensina-II sulla secrezione di renina si arresta, si produce un aumento dell'attività della renina plasmatica.

L'enzima di conversione dell'angiotensina degrada anche la bradichinina (potente peptide chininico vasodilatatore) in metaboliti inattivi. Di conseguenza, l'inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina determina un aumento dell'attività del sistema callicreina-chinina circolante e locale, che contribuisce alla vasodilatazione periferica attivando il sistema delle prostaglandine; è possibile che questo meccanismo sia coinvolto nell'effetto ipotensivo degli ACE-inibitori e sia responsabile di alcune reazioni avverse.

Si raggiungono solitamente le massime riduzioni di pressione sanguigna da 60 a 90 minuti dopo la somministrazione orale di una dose singola di captopril. La durata dell'effetto è correlata alla dose. La riduzione pressoria può evolversi in modo progressivo tanto che per ottenere i massimi effetti terapeutici possono essere necessarie diverse settimane di terapia. Gli effetti ipotensivi del captopril e dei diuretici di tipo tiazidico sono additivi.

In pazienti affetti da ipertensione il captopril determina una riduzione della pressione sanguigna sia in posizione supina sia eretta, senza indurre un aumento compensatorio della frequenza cardiaca né ritenzione di acqua e di sodio.

Nel corso di studi emodinamici, il captopril ha provocato una marcata riduzione della resistenza arteriosa periferica.

In generale non sono state riscontrate, modificazioni clinicamente rilevanti nel flusso plasmatico renale o nella velocità di filtrazione glomerulare. Nella maggior parte dei pazienti, l'effetto antipertensivo si è manifestato circa 15 - 30 minuti dalla somministrazione orale di captopril; l'effetto di picco è stato raggiunto dopo 60-90 minuti. La massima riduzione pressoria di una dose definita di captopril è raggiungibile in linea generale dopo un tempo da tre a quattro settimane.

Alla dose giornaliera raccomandata l'effetto antipertensivo permane anche durante il trattamento a lungo termine. La temporanea sospensione di captopril non si associa ad un aumento rapido ed eccessivo della pressione sanguigna (effetto rebound). Il trattamento con captopril produce anche una diminuzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

A seguito di studi emodinamici effettuati su pazienti con insufficienza cardiaca è stato dimostrato che captopril determina una riduzione della resistenza periferica vascolare sistemica ed un aumento della capacità venosa. Questo risulta in una diminuzione del precarico e del postcarico del cuore (riduzione della pressione di carico del ventricolo). Inoltre, aumenti della gittata cardiaca, dell'indice di lavoro e della capacità di esercizio sono stati osservati durante il trattamento con captopril.

Nel corso di un vasto studio clinico controllato con placebo su pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (LVEF  $\leq$  40%) a seguito di infarto miocardico, è stato dimostrato che captopril (con somministrazione iniziata tra il terzo e il sedicesimo giorno dopo l'infarto) prolungava il tempo di sopravvivenza e riduceva la mortalità cardiovascolare. Quest'ultimo si manifestava come un ritardo dello sviluppo dell'insufficienza cardiaca sintomatica e come una riduzione della necessità di ospedalizzazione a causa di insufficienza cardiaca rispetto ai pazienti trattati con placebo. Si era inoltre verificata una

riduzione di re-infarto e delle procedure di rivascolarizzazione cardiaca e/o del fabbisogno di una terapia addizionale con diuretici e/o digitale o di aumentare il loro dosaggio rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Un'analisi retrospettiva ha mostrato che captopril riduceva gli infarti ricorrenti e le procedure di rivascolarizzazione cardiaca (nessuna delle due rappresentava un obiettivo tra i criteri dello studio).

Un altro vasto studio clinico controllato con placebo su pazienti con infarto miocardico ha dimostrato che captopril (somministrato entro 24 ore dall'evento e per la durata di un mese) riduceva significativamente la mortalità complessiva dopo 5 settimane rispetto ai pazienti trattati con placebo. L'effetto favorevole di captopril sulla mortalità totale era ancora individuabile persino dopo un anno. Non è stata riscontrata alcuna indicazione di un effetto negativo in relazione alla mortalità precoce il primo giorno di trattamento. Gli effetti cardioprotettivi di captopril sono osservati senza considerazione dell'età e del sesso del paziente, della localizzazione dell'infarto e di trattamenti concomitanti di comprovata efficacia durante il periodo postinfartuale (agenti trombolitici, beta bloccanti e acido acetilsalicilico).

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 iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

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

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

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

### Nefropatia diabetica di tipo I

In corso di sperimentazione clinica multicentrica controllata con placebo, in doppio cieco, su diabetici insulino-dipendenti (Tipo I) con proteinuria, affetti o meno da ipertensione (era concessa la somministrazione simultanea di altri antipertensivi per controllare la pressione sanguigna) captopril si è dimostrato in grado di ridurre significativamente (del 51%) il tempo di raddoppiamento della concentrazione di creatinina di base rispetto ai pazienti trattati con placebo; l'incidenza dell'insufficienza renale terminale (dialisi, trapianto) o di morte si era a sua volta rivelata meno frequente con captopril rispetto al placebo (51%). In pazienti affetti da diabete e microalbuminuria, il trattamento con captopril ha determinato una riduzione della escrezione di albumina entro due anni.

Gli effetti del trattamento con captopril sulla preservazione della funzionalità renale sono aggiuntivi a qualunque beneficio che possa derivare dalla riduzione della pressione sanguigna.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il captopril è un farmaco attivo oralmente che non richiede biotrasformazione per la sua attività. In media l'assorbimento minimo è approssimativamente del 75%. Le concentrazioni plasmatiche di picco si ottengono dopo 60-90 minuti. La presenza di cibo nel tratto gastrointestinale riduce l'assorbimento di circa 30-40%. Approssimativamente il 25-30% del farmaco in circolazione è legato alle proteine plasmatiche.

L'emivita apparente di eliminazione di captopril immodificato nel sangue è all'incirca di due ore. Oltre il 95% della dose assorbita viene eliminata nelle urine entro 24 ore; il 40-50% è sotto forma immodificata e la quota restante è rappresentata da metaboliti di disolfuro inattivi (captopril disolfuro e captopril cisteina disolfuro).

Una funzionalità renale compromessa può risultare in un accumulo del farmaco. Per questa ragione si deve ridurre la dose e/o prolungare l'intervallo tra le somministrazioni in pazienti con funzionalità renale compromessa (vedere paragrafo 4.2)

Studi sugli animali hanno indicato che captopril non attraversa la barriera emato-encefalica in quantità significativa.

#### Allattamento

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

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

Gli studi effettuati nell'animale durante l'organogenesi con captopril non hanno mostrato alcun effetto teratogeno; captopril ha tuttavia prodotto tossicità fetale in molte specie, con inclusa mortalità fetale in fasi tardive della gravidanza, ritardo della crescita e mortalità post natale nel ratto. I dati preclinici non rivelano altri rischi specifici per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicologia a dose ripetuta, genotossicità e cancerogenicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

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

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

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

Blister in PVC e alluminio

Confezioni da:

25 mg compresse: 20, 28, 30, 45, 50, 56, 60, 90, 100, 200, 500 compresse

50 mg compresse: 20, 24, 28, 30, 45, 50, 56, 60, 80, 90, 100, 200, 500 compresse

È 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**

EG S.p.A., Via Pavia, 6 - 20136 Milano

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

CAPTOPRIL EG 25 mg Compresse, 20 compresse	A.I.C. n. 035036 173
CAPTOPRIL EG 25 mg Compresse, 28 compresse	A.I.C. n. 035036 058
CAPTOPRIL EG 25 mg Compresse, 30 compresse	A.I.C. n. 035036 019
CAPTOPRIL EG 25 mg Compresse, 45 compresse	A.I.C. n. 035036 033
CAPTOPRIL EG 25 mg Compresse, 50 compresse	A.I.C. n. 035036 159
CAPTOPRIL EG 25 mg Compresse, 56 compresse	A.I.C. n. 035036 072
CAPTOPRIL EG 25 mg Compresse, 60 compresse	A.I.C. n. 035036 185
CAPTOPRIL EG 25 mg Compresse, 90 compresse	A.I.C. n. 035036 096
CAPTOPRIL EG 25 mg Compresse, 100 compresse	A.I.C. n. 035036 110
CAPTOPRIL EG 25 mg Compresse, 200 compresse	A.I.C. n. 035036 134
CAPTOPRIL EG 50 mg Compresse, 24 compresse	A.I.C. n. 035036 161

CAPTOPRIL EG 50 mg Compresse, 28 compresse	A.I.C. n. 035036 060
CAPTOPRIL EG 50 mg Compresse, 30 compresse	A.I.C. n. 035036 021
CAPTOPRIL EG 50 mg Compresse, 45 compresse	A.I.C. n. 035036 045
CAPTOPRIL EG 50 mg Compresse, 56 compresse	A.I.C. n. 035036 084
CAPTOPRIL EG 50 mg Compresse, 80 compresse	A.I.C. n. 035036 197
CAPTOPRIL EG 50 mg Compresse, 90 compresse	A.I.C. n. 035036 108
CAPTOPRIL EG 50 mg Compresse, 100 compresse	A.I.C. n. 035036 122
CAPTOPRIL EG 50 mg Compresse, 200 compresse	A.I.C. n. 035036 146

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

Prima autorizzazione: 04/10/2001

Rinnovo: 19/12/06

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

Agenzia Italiana del Farmaco