

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

*Captopril Idroclorotiazide ratiopharm Italia 50 mg/25 mg compresse*

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetto noto: ogni compressa contiene 106,4 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse bianche, rotonde, convesse incise su un lato, con diametro di 11 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

La combinazione a dose fissa è indicata in pazienti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente tenuta controllata mediante l'assunzione del solo captopril o del solo idroclorotiazide (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

*Captopril Idroclorotiazide ratiopharm Italia* può essere somministrato in singola dose giornaliera, o suddiviso in due dosi, con o senza assunzione di cibo in pazienti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente controllata mediante l'assunzione del solo captopril o del solo idroclorotiazide (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). Non deve essere superata la dose massima giornaliera di 100 mg di captopril/30 mg di idroclorotiazide. Se non si è raggiunta una riduzione della pressione sanguigna soddisfacente, si deve aggiungere alla terapia un ulteriore farmaco antiipertensivo (vedere paragrafo 4.5).

#### Adulti:

La somministrazione della combinazione fissa di captopril e idroclorotiazide è di solito raccomandata dopo l'aggiustamento graduale della dose con i singoli componenti. Il dosaggio usuale di mantenimento è di 50/25 mg, una volta al giorno, al mattino. Quando le condizioni cliniche lo consentono, può essere presa in considerazione la possibilità di passare direttamente dalla monoterapia alla combinazione fissa. Il dosaggio di 50/25 mg è destinato ad essere assunto una volta al giorno, in quanto due compresse comporterebbero un dosaggio di idroclorotiazide troppo elevato (50 mg al giorno).

#### Danno renale:

La clearance della creatinina è compresa tra 30 e 80 ml/min: la dose iniziale è di solito di 25/12,5 mg una volta al giorno, al mattino.

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

### **Popolazioni speciali:**

Nei pazienti sottoposti a deplezione salina o di volume, nei pazienti anziani e nei pazienti diabetici, la dose iniziale usuale è di 25/12,5 mg una volta al giorno.

### **Bambini:**

Non ci sono informazioni rilevanti sull'uso di *Captopril Idroclorotiazide ratiopharm Italia* nei bambini.

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità nota ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualsiasi altro ACE inibitore o a un qualsiasi altro derivato solfonamidico.
- Anamnesi di angioedema associato a precedente terapia con ACE inibitori.
- Edema angioneurotico ereditario/idiopatico.
- Compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min).
- Compromissione epatica grave.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Captopril idroclorotiazide ratiopharm Italia 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 di impiego**

### **CAPTOPRIL**

#### **Ipotensione:**

Raramente è stata osservata ipotensione in pazienti ipertesi senza complicazioni. L'ipotensione sintomatica può verificarsi particolarmente nei pazienti ipertesi sottoposti a deplezione di volume e/o sodio a causa di una forte terapia diuretica, con restrizione dei sali nella dieta, con diarrea, vomito o dialisi. La deplezione di volume e/o sodio deve essere corretta prima dell'assunzione di un ACE inibitore e deve essere presa in considerazione una dose iniziale più bassa.

Come nel caso di qualunque altro agente antiipertensivo, l'abbassamento eccessivo della pressione sanguigna nei pazienti con ischemia cardiovascolare e con malattie cerebrovascolari può aumentare il rischio di infarto del miocardio o ictus.

In caso di insorgenza di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina. Può essere necessario ristabilire il volume dei liquidi con infusioni endovenose di soluzione fisiologica.

#### **Ipertensione renovascolare:**

Nei pazienti con stenosi arteriosa renale bilaterale o stenosi dell'arteria con un unico rene funzionante, trattati con ACE inibitori, vi è un aumentato rischio di ipotensione e di insufficienza renale. La perdita della funzionalità renale si può verificare con soli piccoli cambiamenti della creatinina sierica. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto stretto controllo medico con basse dosi, attenta titolazione, e monitoraggio della funzione renale.

#### **Ipersensibilità/Angioedema:**

Nei pazienti trattati con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso il captopril, è stato segnalato edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della

glottide e/o della laringe. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, il captopril deve essere prontamente sospeso e deve essere attuato un appropriato monitoraggio per assicurare la completa remissione dei sintomi prima della dimissione del 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, deve essere somministrata prontamente una terapia appropriata, che può includere una soluzione sottocutanea di epinefrina 1:1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o misure atte a garantire la pervietà delle vie aeree. Pazienti di razza nera trattati con ACE inibitori sono stati segnalati per avere una maggiore incidenza di angioedema rispetto ai pazienti non-neri. I pazienti con una storia angioedema indipendente da una terapia con ACE inibitori possono essere soggetti a un maggiore rischio di angioedema durante il trattamento con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti trattati con ACE inibitori raramente è stato riportato angioedema intestinale. Questi pazienti hanno presentato dolore addominale (con o senza nausea o vomito), in alcuni casi non vi era angioedema preesistente del viso e i livelli della C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato con procedure tra cui TAC addominale o ultrasuoni o al momento dell'intervento, e i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE inibitore. L'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:**

Sono stati riportati casi di tosse durante il trattamento con gli ACE inibitori. La tosse è tipicamente non produttiva, persistente, e si risolve con l'interruzione della terapia.

**Insufficienza epatica:**

Gli ACE inibitori, raramente, sono stati associati ad una sindrome che inizia con ittero colestatico e che progredisce fino ad una necrosi epatica fulminante e (alcune volte) alla morte. Il meccanismo di questa sindrome è sconosciuto. I pazienti trattati con ACE inibitori che sviluppano ittero o un marcato innalzamento degli enzimi epatici devono interrompere l'ACE inibitore e ricevere un'appropriata visita di controllo medico.

**Iperkaliemia:**

In alcuni pazienti trattati con gli ACE inibitori, incluso il captopril, sono stati osservati degli innalzamenti dei livelli sierici di potassio. I pazienti a rischio di manifestare iperkaliemia includono quelli con insufficienza renale, diabete mellito o coloro i quali utilizzano contemporaneamente diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti salini contenenti potassio, o quei pazienti che assumono altri farmaci associati ad un aumento del potassio sierico (ad es. eparina, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo). Qualora l'uso concomitante degli agenti sopra menzionati è considerato appropriato, si raccomanda un regolare monitoraggio del potassio sierico.

**Stenosi della valvola aortica e mitralica/cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva/shock cardiogeno:**

Gli ACE inibitori devono essere usati con cautela in pazienti con ostruzione della valvola ventricolare

sinistra e ostruzione del tratto di efflusso e devono essere evitati in caso di shock cardiogeno e in caso di ostruzione emodinamicamente significativa.

#### **Neutropenia/agranulocitosi:**

In pazienti trattati con gli ACE inibitori, incluso il captopril, sono stati riportati casi di neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. In pazienti con funzione renale nella norma, senza altri fattori complicanti, la neutropenia si verifica raramente. Il captopril deve essere usato con estrema cautela nei pazienti con malattia collagene-vascolare, in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide, o in caso di combinazione di queste complicazioni, specialmente in caso di compromissione della funzionalità renale pre-esistente. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi che in alcuni casi non hanno risposto ad una terapia antibiotica intensa.

Se il captopril viene somministrato a tali pazienti, si consiglia di effettuare la conta dei globuli rossi e dei globuli bianchi e la conta differenziale prima della terapia, ogni 2 settimane durante i primi 3 mesi di terapia con il captopril, e successivamente in modo periodico. Durante il trattamento, tutti i pazienti devono essere avvisati di segnalare al medico ogni segno di infezione (es. mal di gola, febbre) quando deve essere effettuata una conta differenziale delle cellule del sangue.

Il captopril e altri medicinali assunti contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5) devono essere sospesi se si sospetta o è stata diagnosticata neutropenia (leucociti neutrofili inferiori a  $1000/\text{mm}^3$ ). Nella maggior parte dei pazienti il numero dei neutrofili ritorna rapidamente ai valori normali dopo l'interruzione del captopril.

#### **Proteinuria:**

La proteinuria si può verificare in particolare in pazienti con compromissione della funzionalità renale esistente oppure in caso di dosaggi relativamente alti di ACE inibitori.

In circa lo 0,7 % dei pazienti che hanno assunto il captopril è stato osservato un livello di proteine urinarie maggiore di 1 g al giorno.

Ciò si è verificato prevalentemente nei pazienti con malattie renali precedenti o che abbiano ricevuto dosi relativamente alte di captopril (superiori a 150 mg/die), o in presenza di entrambe le condizioni. La sindrome nefrotica si è verificata in circa un quinto dei pazienti affetti da proteinuria. Nella maggior parte dei casi, la proteinuria è diminuita o si è conclusa entro sei mesi, indipendentemente dal fatto che la somministrazione di captopril continuasse oppure no. In pazienti affetti da proteinuria, i parametri della funzione renale, come ad esempio il BUN (azoto ureico nel sangue) e la creatinina, si sono dimostrati talvolta alterati. Pazienti con precedenti malattie renali devono essere sottoposti alla stima delle proteine urinarie (dip-stick sulla prima urina della mattina) prima del trattamento e successivamente in modo periodico.

#### **Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione:**

Nei pazienti in trattamento desensibilizzante con veleno di imenotteri, la contemporanea somministrazione di un altro ACE inibitore ha provocato raramente reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Negli stessi pazienti, queste reazioni sono state evitate quando l'ACE inibitore è stato temporaneamente sospeso, ma sono riapparse a seguito di una involontaria riassunzione. Pertanto, in pazienti trattati con ACE inibitori che sono sottoposti a tali procedure di desensibilizzazione, deve essere prestata cautela.

#### **Reazioni anafilattoidi durante esposizione a membrane per dialisi ad alto flusso/afèresi di lipoproteine:**

Sono state riportate reazioni anafilattoidi in pazienti sottoposti ad emodialisi con membrane per dialisi ad alto flusso o ad aferesi di lipoproteine a bassa densità con assorbimento di destrano solfato. In questi pazienti, deve essere preso in considerazione l'uso di un diverso tipo di membrane da dialisi o di una differente classe di medicinali.

#### **Interventi chirurgici/anestesia:**

In pazienti sottoposti a interventi chirurgici maggiori, o durante il trattamento con agenti anestetici noti per abbassare la pressione sanguigna, si può verificare ipotensione. Se si verifica ipotensione, questa può essere corretta mediante espansione della volemia.

#### **Pazienti diabetici:**

Durante il primo mese di trattamento con un ACE inibitore, i livelli di glicemia devono essere strettamente monitorati in pazienti diabetici precedentemente trattati con farmaci antidiabetici orali o insulina.

Come per gli altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, le compresse di *Captopril Idroclorotiazide ratiopharm Italia* sembrano essere meno efficaci nel diminuire la pressione sanguigna nella popolazione nera rispetto ai non-neri, e questo è probabilmente dovuto ad una maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione nera ipertesa.

#### **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.

#### **IDROCLOROTIAZIDE**

##### **Compromissione renale:**

In pazienti affetti da malattie renali, i diuretici tiazidici possono aumentare il rischio di azotemia. In pazienti con una funzionalità renale compromessa si possono sviluppare effetti cumulativi dovuti al farmaco. Se il danno renale progressivo diventa evidente, evidenziato da un aumento dell'azoto non proteico, è necessaria un'attenta rivalutazione della terapia, prendendo in considerazione l'interruzione della terapia diuretica (vedere paragrafo 4.3).

##### **Compromissione epatica:**

I diuretici tiazidici devono essere utilizzati con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa o malattie epatiche progressive, in quanto minime alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono indurre coma epatico (vedere paragrafo 4.3).

##### **Effetti metabolici ed endocrini:**

La terapia con diuretici tiazidici può compromettere la tolleranza al glucosio.

In pazienti diabetici può essere richiesto un aggiustamento della dose di insulina o di agenti

ipoglicemici orali. Il diabete mellito latente può manifestarsi durante la terapia tiazidica. Aumenti dei livelli di colesterolo e di trigliceridi sono stati associati alla terapia con diuretici tiazidici. In alcuni pazienti sottoposti a terapia con diuretici tiazidici si può verificare iperuricemia o può aumentare il rischio di sviluppare la gotta.

### **Squilibrio elettrolitico:**

Come per ciascun paziente in terapia diuretica, è necessario eseguire periodicamente, ad intervalli fissi, la determinazione degli elettroliti sierici.

I diuretici tiazidici, compreso l'idroclorotiazide, possono provocare sbilancio idro-elettrolitico (ipokaliemia, iponatriemia e alcalosi ipocloremica). I sintomi attesi per uno sbilancio idro-elettrolitico sono secchezza della bocca, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali come nausea o vomito.

Sebbene con l'uso dei diuretici tiazidici possa insorgere ipokaliemia, la concomitante terapia con il captopril può ridurre la ipokaliemia indotta da diuretici. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti affetti da cirrosi epatica, nei pazienti affetti da una elevata diuresi, nei pazienti con un apporto inadeguato di elettroliti per via orale e nei pazienti in terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

Iponatremia da diluizione si può verificare in pazienti affetti da edema durante il periodo caldo. La mancanza di cloro è in genere lieve e non richiede trattamento. I diuretici tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e possono causare un aumento lieve e intermittente dei livelli sierici di calcio in assenza dei noti disturbi del metabolismo del calcio. Una marcata ipercalcemia può essere evidenza di un'iperparatiroidismo nascosto. Il trattamento tiazidico deve essere interrotto prima di effettuare dei test per la funzione paratiroidea.

È stato dimostrato che i diuretici tiazidici possono indurre un aumento dell'escrezione urinaria di magnesio, con conseguente ipomagnesiemia.

### **Test anti-doping:**

L'uso di Captopril Idroclorotiazide ratiopharm Italia può determinare positività ai test anti-doping. L'uso di Captopril Idroclorotiazide ratiopharm Italia come sostanza dopante può essere pericoloso per la salute.

### **Altro:**

Reazioni di sensibilizzazione si possono verificare in pazienti con o senza anamnesi di allergia o asma bronchiale. Sono stati riportati casi di possibile peggioramento o attivazione del lupus eritematoso sistemico.

### **Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario**

Medicinali sulfonamidici, o derivati sulfonamidici, possono causare una reazione idiosincrasica risultante in miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. Nonostante idroclorotiazide sia una sulfonamide, finora sono stati riportati, con idroclorotiazide, solo casi isolati di glaucoma acuto ad angolo chiuso senza una associazione causale definita. I sintomi includono l'insorgenza acuta di una riduzione dell'acuità visiva o dolore oculare, e si manifestano in genere da poche ore a settimane dopo l'inizio del medicinale. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso, se non trattato, può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario prevede l'interruzione della somministrazione del farmaco il più rapidamente possibile. Può essere necessario ricorrere a trattamenti medici o chirurgici tempestivi se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alle sulfonamidi o penicillina.

## COMBINAZIONE CAPTOPRIL/IDROCLOROTIAZIDE

### **Gravidanza:**

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi 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, deve essere iniziata una terapia alternativa. (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

### **Rischio di ipokaliemia:**

La combinazione di un ACE inibitore con un diuretico tiazidico non esclude il verificarsi dell'ipokaliemia. Deve essere effettuato un monitoraggio regolare dei livelli di potassio.

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

Si sconsiglia l'assunzione delle compresse di *Captopril Idroclorotiazide ratiopharm Italia* in associazione con il litio, a causa del potenziamento della tossicità del litio stesso (vedere paragrafo 4.5).

### **Lattosio:**

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale

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

### **CAPTOPRIL**

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

Gli ACE inibitori attenuano la perdita di potassio indotta dal diuretico. I diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti salini contenenti potassio possono provocare un significativo aumento dei livelli sierici di potassio. Se, in caso di dimostrata ipokaliemia, è necessario l'uso concomitante, questi devono essere somministrati con cautela e con frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

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

Quando si inizia la terapia a base di captopril, un precedente trattamento con alte dosi di diuretici può provocare ipovolemia e rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti interrompendo l'assunzione del diuretico, aumentando il volume e l'apporto salino o iniziando una terapia con un basso dosaggio di captopril. Tuttavia, in studi specifici effettuati con idroclorotiazide o furosemide, non si sono verificate interazioni da farmaci clinicamente significative.

#### **Altri agenti antiipertensivi:**

Il captopril è stato co-somministrato in condizioni di sicurezza ad altri agenti antiipertensivi comunemente utilizzati (es. beta-bloccanti e i bloccanti dei canali del calcio a lungo termine). L'uso concomitante di questi agenti può aumentare l'effetto ipotensivo del captopril. Il trattamento con la 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, 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)

**Agenti Alpha bloccanti:**

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

**Trattamenti dell'infarto del miocardio acuto:**

In pazienti con infarto del miocardio, il captopril può essere somministrato in concomitanza con l'acido acetilsalicilico (a dosi cardiologiche), con trombolitici, betabloccanti, e/o nitrati.

**Antidepressivi triciclici/antipsicotici:**

Gli ACE inibitori possono aumentare l'effetto ipotensivo di alcuni antidepressivi triciclici e antipsicotici (vedere paragrafo 4.4). Si può verificare ipotensione posturale.

**Allopurinolo, procainamide, agenti citostatici o immunosoppressivi:**

La concomitante somministrazione con gli ACE inibitori può condurre ad un aumentato rischio di leucopenia specialmente quando questi ultimi sono utilizzati a dosi maggiori di quelle comunemente raccomandate.

**Simpaticomimetici:**

Possono ridurre l'effetto antiipertensivo degli ACE inibitori, i pazienti devono essere attentamente monitorati.

**Antidiabetici:**

Studi farmacologici hanno mostrato che gli ACE inibitori, compreso il captopril, nei diabetici possono potenziare gli effetti dell'insulina e degli antidiabetici orali come la sulfonilurea nel diminuire il glucosio nel sangue. Questa interazione si verifica molto raramente, in tali casi è necessario ridurre la dose dell'antidiabetico durante il contemporaneo trattamento con gli 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).

**IDROCLOROTIAZIDE****Amfotericina B (parenterale), carbenoxolone, corticosteroidi, corticotropina (ACTH) o lassativi stimolanti:**

L'idroclorotiazide può intensificare lo squilibrio elettrolitico, in modo particolare la ipokaliemia.

**Sali di calcio:**

Quando somministrato in concomitanza con i diuretici tiazidici, può verificarsi un aumento dei livelli sierici del calcio a causa di una ridotta escrezione.

**Glicosidi cardiaci:**

Aumentata possibilità di tossicità della digitale associata alla ipokaliemia indotta dai tiazidici.

**Resina colestiramina e colestipolo:**

Possono ritardare o diminuire l'assorbimento dell'idroclorotiazide.

I diuretici sulfonamidici devono essere assunti almeno un'ora prima o 4-6 ore dopo l'assunzione di questi medicinali.



**Rilassanti dei muscoli non depolarizzanti (es. tubocurarina cloruro):**

Gli effetti di questi agenti possono essere potenziati dall'idroclorotiazide.

**Farmaci associati alla torsione di punta:**

A causa del rischio di ipokaliemia, deve essere prestata attenzione quando l'idroclorotiazide è co-somministrata con farmaci associati con la torsione di punta, es. alcuni antiaritmici, alcuni antipsicotici e altri farmaci noti per indurre la torsione di punta.

**Carbamazepina:**

l'uso concomitante di carbamazepina e idroclorotiazide è stato associato con il rischio di iponatremia sintomatica. Elettroliti devono essere monitorati durante l'uso concomitante. Se possibile, deve essere utilizzata un'altra classe di diuretici.

**COMBINAZIONE CAPTOPRIL/IDROCLOROTIAZIDE****Litio:**

Durante la concomitante somministrazione del litio con gli ACE inibitori, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della tossicità. L'uso concomitante dei diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità del litio ed intensificare il già aumentato rischio di tossicità del litio con gli ACE inibitori. Non è pertanto raccomandata la combinazione di captopril e idroclorotiazide con il litio; i livelli sierici di litio devono essere attentamente monitorati se tale combinazione si rende necessaria.

**Medicinali antiinfiammatori non-steroidi:**

E' stato descritto che i medicinali antiinfiammatori non steroidei (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. Raramente, si può verificare un'insufficienza renale acuta, in particolar modo in pazienti con una funzione renale compromessa come ad esempio negli anziani e nelle persone disidratate. La somministrazione cronica dei FANS può ridurre l'effetto antiipertensivo di un ACE inibitore. La somministrazione di FANS può ridurre gli effetti diuretici, natriuretici e antiipertensivi dei diuretici tiazidici.

**Chimica clinica:**

Il captopril può causare un falso positivo nel test delle urine per l'acetone.

L'idroclorotiazide può causare interferenza diagnostica del test del bentiromide. I tiazidici possono diminuire i livelli sierici di PBI (iodio legato alle proteine) senza sintomi di disturbi alla tiroide.

**4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento****Gravidanza:**

Dati gli effetti dei singoli componenti di questa combinazione medicinale in gravidanza, l'uso di *Captopril Idroclorotiazide ratiopharm Italia* non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di *Captopril Idroclorotiazide ratiopharm Italia* è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3 e 4.4)

**Captopril**

Non è raccomandata l'assunzione di ACE inibitori 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 antipertensivi 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 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).

#### Idroclorotiazide

C'è una esperienza limitata circa l'uso della idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre di gravidanza.

Gli studi sugli animali non sono sufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione l'uso di idroclorotiazide durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni del bilancio elettrolitico e trombocitopenia. L'idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usato per il trattamento dell'ipertensione in donne in gravidanza ad eccezione di rare situazioni dove nessun altro trattamento potrebbe essere usato.

#### **Allattamento:**

##### Captopril

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 Idroclorotiazide ratiopharm Italia 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 Idroclorotiazide ratiopharm Italia può essere assunto durante l'allattamento, ma in questo caso il neonato deve essere seguito per la possibile comparsa di effetti avversi.

##### Idroclorotiazide:

Idroclorotiazide viene escreta in piccoli quantitativi nel latte materno. I diuretici tiazidi ad alte dosi provocano intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di Captopril Idroclorotiazide ratiopharm Italia durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se Captopril Idroclorotiazide ratiopharm Italia viene assunto durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute più basse possibili.

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

Come per altri antiipertensivi, la capacità di guidare veicoli può essere ridotta, ad esempio all'inizio del trattamento o in seguito ad una modifica di dosaggio, ed anche quando utilizzato in combinazione

con alcool, ma questi effetti dipendono dalla suscettibilità dell'individuo.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con captopril e/o idroclorotiazide con la seguente frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ );

comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ );

raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ );

molto raro ( $< 1/10.000$ );

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### **CAPTOPRIL**

Gli effetti indesiderati segnalati per il captopril e/o la terapia con gli ACE inibitori includono:

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

Molto raro: neutropenia/agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), pancitopenia specie in pazienti con disfunzione renale (vedere paragrafo 4.4), anemia (compresa quella aplastica ed emolitica), trombocitopenia, linfoadenopatia, eosinofilia, malattie autoimmuni e/o positività nel test per la ricerca degli anticorpi antinucleo (ANA).

##### **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: compromissione del gusto, capogiri.

Raro: sonnolenza, cefalea e parestesia.

Molto raro: eventi cerebrovascolari, compresi ictus e sincopi.

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

Molto raro: visione offuscata.

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

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

Molto raro: arresto cardiaco, shock cardiogeno.

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

Non comune: ipotensione (vedere paragrafo 4.4), sindrome di Raynaud, rossore, pallore.

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

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

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

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

Comune: nausea, vomito, irritazioni gastriche, dolore addominale, diarrea, costipazione, bocca secca.

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

Molto raro: glossite, ulcera peptica, pancreatite.

#### **Patologie epatobiliari:**

Molto raro: funzione epatica compromessa e colestasi (incluso ittero), epatite inclusa necrosi, enzimi epatici e bilirubina elevati.

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

Comune: prurito con e senza eruzione cutanea, eruzione cutanea e alopecia.

Non comune: angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Molto raro: orticaria, sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme, fotosensibilità, eritrodermia, reazioni pemfigoidi e dermatite esfoliativa.

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

Molto raro: mialgia, artralgia.

#### **Patologie renali e urinarie:**

Raro: patologie della funzionalità renale inclusa insufficienza renale, poliuria, oliguria, aumento della 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, aumento dell'azotemia, della creatinina e della bilirubina sierica, diminuzione dell'emoglobina, dell'ematocrito, dei leucociti, dei trombociti, titolo ANA positivo, aumento della VES.

### **IDROCLOROTIAZIDE**

#### **Infezioni e infestazioni:**

Scialoadenite.

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

Leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, anemia emolitica, depressione del midollo osseo.

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

Anoressia, iperglicemia, glicosuria, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (comprese iponatriemia e ipokaliemia), aumenti di colesterolo e trigliceridi.

#### **Disturbi psichiatrici:**

Irrequietezza, depressione, disturbi del sonno.

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

Perdita dell'appetito, parestesia, confusione mentale.

**Patologie dell'occhio:**

Xantopsia, visione offuscata temporanea, miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso secondario

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

Vertigini.

**Patologie cardiache:**

Ipotensione posturale, aritmia cardiaca.

**Patologie vascolari:**

Angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea).

**Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

Difficoltà respiratoria (compresi polmonite ed edema polmonare).

**Patologie gastrointestinali:**

Irritazione gastrica, diarrea, costipazione, pancreatite.

**Patologie epatobiliari:**

Ittero (ittero colestatico intraepatico).

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

Reazioni da fotosensibilità, eruzione cutanea, reazioni del tipo lupus eritematoso cutaneo, riattivazione del lupus eritematoso cutaneo, orticaria, reazioni anafilattiche, necrolisi epidermica tossica.

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

Spasmo muscolare.

**Patologie renali e urinarie:**

Disfunzione renale, nefrite interstiziale.

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

Febbre, debolezza.

**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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

**4.9 Sovradosaggio**

I sintomi del sovradosaggio sono:

Diuresi aumentata, squilibrio elettrolitico, ipotensione grave, perdita di coscienza (compreso il coma), convulsioni, paresi, aritmia cardiaca, bradicardia e insufficienza renale.

Se l'ingestione è recente devono essere adottate misure per prevenire l'assorbimento (ad es. lavanda gastrica, somministrazione di agenti assorbenti e sodio solfato entro trenta minuti dopo l'assunzione) e favorire una rapida eliminazione.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione anti-shock e si deve procedere rapidamente alla somministrazione del cloruro di sodio e all'integrazione del volume. Può essere

preso in considerazione un trattamento con Angiotensina II.

La bradicardia o le reazioni vagali estese devono essere trattate con la somministrazione di atropina. Può essere preso in considerazione l'uso di pace-maker. E' essenziale il costante monitoraggio del bilancio idrico, elettrolitico e acido-basico, e del livello del glucosio nel sangue. In caso di ipokaliemia, è necessario reintegrare il potassio.

Il captopril può essere rimosso dalla circolazione per emodialisi. Non è stato stabilito il grado di rimozione dell'idroclorotiazide per emodialisi.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE (enzima di conversione dell'angiotensina) inibitori, combinazioni, codice ATC: **C09BA01**

*Captopril Idroclorotiazide ratiopharm Italia 50 mg/25 mg compresse* è una combinazione di un ACE inibitore, il captopril, e di un diuretico antiipertensivo, l'idroclorotiazide. La combinazione di questi agenti ha un effetto antiipertensivo additivo, in quanto riduce la pressione sanguigna in misura maggiore rispetto alla somministrazione separata dei singoli componenti.

Il captopril è un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, cioè inibisce l'ACE, l'enzima coinvolto nella conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, un vasocostrittore che stimola anche la secrezione di aldosterone da parte della corteccia surrenale.

Questa inibizione comporta:

- Riduzione della secrezione dell'aldosterone
- Aumento dell'attività della renina plasmatica, poiché l'aldosterone non esercita più un feedback negativo.
- Caduta totale della resistenza periferica (con un effetto preferenziale sui muscoli e sui reni) che non è accompagnata da ritenzione idrica o sodica o tachicardia riflessa durante un trattamento a lungo termine. Inoltre il captopril esercita il suo effetto antiipertensivo in soggetti con basse o normali concentrazioni di renina.

Il captopril è efficace a tutti gli stadi dell'ipertensione, cioè blanda, moderata o grave.

Si osserva una riduzione della pressione sanguigna diastolica e sistolica sia in posizione eretta che supina.

Dopo una singola dose, l'effetto antiipertensivo è evidente quindici minuti dopo l'assunzione e raggiunge un effetto massimo dopo 1 – 1,5 ore dopo la somministrazione del farmaco. La sua durata di azione è dose-dipendente e varia dalle 6 alle 12 ore. Nei pazienti, la pressione sanguigna si normalizza (DBP stabilizzato < 90 mmHg) dopo un periodo di trattamento compreso tra due settimane e un mese e il farmaco rimane efficace oltre questo periodo di tempo. Si considerano rispondenti i pazienti in cui il valore stabilizzato di DBP sia diminuito del 10% o più rispetto al valore basale della BP.

Quando si interrompe il trattamento non si verificano dei fenomeni di rebound ipertensivi.

Il trattamento ipertensivo con il captopril comporta un aumento della compliance arteriosa, un aumento del flusso sanguigno renale senza alcuna significativa diminuzione nella velocità di filtrazione glomerulare, e diminuzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico che agisce inibendo il riassorbimento del sodio nel segmento corticale diluente dei tubuli renali. Aumenta l'escrezione del sodio e del cloro nelle urine e, in modo più blando, l'escrezione del potassio e del magnesio, aumentando così la produzione urinaria ed esercitando un effetto antiipertensivo.

Il tempo richiesto per l'inizio dell'attività diuretica è approssimativamente di 2 ore. L'attività diuretica

raggiunge un picco dopo 4 ore e si mantiene per un periodo compreso tra le 6 e le 12 ore. Al di sopra di una certa dose, i diuretici tiazidici raggiungono un plateau in termini di efficacia terapeutica, mentre le reazioni avverse continuano a moltiplicarsi. Quando il trattamento non è efficace, aumentare la dose oltre il livello raccomandato, non produce effetti e spesso comporta un aumento delle reazioni avverse.

La somministrazione concomitante di captopril e idroclorotiazide negli studi clinici ha comportato una riduzione della pressione sanguigna superiore rispetto all'assunzione di ciascun prodotto singolo.

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

La combinazione di un ACE inibitore con un diuretico tiazidico produce un effetto sinergico e abbassa il rischio di ipokaliemia causata dal diuretico da solo.

#### Efficacia clinica e sicurezza

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.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il captopril è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale e le massime concentrazioni sieriche sono ottenute dopo circa un'ora dalla somministrazione. L'assorbimento minimo medio è approssimativamente pari al 75%. Il picco delle concentrazioni plasmatiche è raggiunto 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 circolazione è legato a proteine plasmatiche. L'emivita apparente di eliminazione del captopril rimasto immutato nel sangue è pari a circa 2 ore. Più del 95% della dose assorbita è eliminata nelle urine entro le 24 ore; il 40-50% è costituito dal farmaco immutato, mentre il rimanente è costituito da metaboliti disolfuro inattivi (captopril disolfuro e captopril cisteina disolfuro). L'accumulo del farmaco potrebbe avere come risultato una funzione renale compromessa. Studi sugli animali indicano che il captopril non attraversa la barriera ematoencefalica in modo significativo.

L'assorbimento orale dell'idroclorotiazide è relativamente rapido. In individui a digiuno è stata riportata un'emivita plasmatica media compresa tra le 5 e le 15 ore.

L'idroclorotiazide è eliminato rapidamente dai reni ed escreto immutato nelle urine (> 95%).

#### Allattamento:

In uno studio condotto su 12 donne che assumevano captopril 100 mg per via orale 3 volte al giorno il valore medio del picco nel latte era a 4,7µg/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 sugli animali effettuati durante organogenesi con il captopril e/o con l'idroclorotiazide non hanno mostrato alcun effetto teratogeno, sebbene il captopril abbia prodotto tossicità fetale in diverse specie, compresa mortalità fetale nelle gravidanze avanzate, ritardi nella crescita e mortalità postnatale nei ratti. I dati preclinici non rivelano altri pericoli specifici per l'uomo in base agli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, di tossicologia a dosi ripetute, di genotossicità e di carcinogenicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato, magnesio stearato, amido di mais pre-gelatinizzato, cellulosa microcristallina e acido stearico.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

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

Bliester in Al/PVC-PVDC da 10, 12, 20, 28, 30, 50, 60, 100 compresse

Flaconi in PP (polipropilene) con tappo a vite in LDPE da: 12, 20, 28, 30, 50, 60, 100 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**

Teva B.V. Swensweg 5- 2031 GA Haarlem - Paesi Bassi

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

- |                           |                  |
|---------------------------|------------------|
| - blister da 10 compresse | AIC n. 036995088 |
| - blister da 12 compresse | AIC n. 036995013 |
| - blister da 20 compresse | AIC n. 036995025 |
| - blister da 28 compresse | AIC n. 036995037 |
| - blister da 30 compresse | AIC n. 036995049 |
| - blister da 50 compresse | AIC n. 036995052 |



- blister da 60 compresse	AIC n. 036995064
- blister da 100 compresse	AIC n. 036995076
- flacone da 12 compresse	AIC n. 036995090
- flacone da 20 compresse	AIC n. 036995102
- flacone da 28 compresse	AIC n. 036995114
- flacone da 30 compresse	AIC n. 036995126
- flacone da 50 compresse	AIC n. 036995140
- flacone da 60 compresse	AIC n. 036995138
- flacone da 100 compresse	AIC n. 036995153

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

Data della prima autorizzazione: 05 ottobre 2006

Data del rinnovo più recente: 28 dicembre 2009

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

Agosto 2018