

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Losartan e idroclorotiazide Pfizer 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Losartan e idroclorotiazide Pfizer 100 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Losartan e idroclorotiazide Pfizer 100 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Losartan e idroclorotiazide Pfizer 50 mg/12,5 mg.
Ogni compressa contiene 50 mg di losartan potassio e 12,5 mg di idroclorotiazide.
Eccipienti: Ogni compressa contiene 111 mg di lattosio monoidrato.

Losartan e idroclorotiazide Pfizer 100 mg/12,5 mg.
Ogni compressa contiene 100 mg di losartan potassio e 12,5 mg di idroclorotiazide.
Eccipienti: Ogni compressa contiene 222 mg di lattosio monoidrato.

Losartan e idroclorotiazide Pfizer 100 mg/25 mg.
Ogni compressa contiene 100 mg di losartan potassio e 25 mg di idroclorotiazide.
Eccipienti: Ogni compressa contiene 222 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Losartan e idroclorotiazide Pfizer 50 mg/12,5 mg
Comprese rivestite con film biconvesse, di colore giallo, di forma ovale, dai bordi smussati, con impresso "E" su un lato e "48" sull'altro lato.

Losartan e idroclorotiazide Pfizer 100 mg/12,5 mg
Comprese rivestite con film biconvesse, di colore bianco, di forma ovale, dai bordi smussati, con impresso "F" su un lato e "74" sull'altro lato.

Losartan e idroclorotiazide Pfizer 100 mg/25 mg
Comprese rivestite con film biconvesse, di colore giallo, di forma ovale, dai bordi smussati, con impresso "E" su un lato e "49" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Losartan e idroclorotiazide Pfizer è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti in cui la pressione sanguigna non è adeguatamente controllata con losartan o idroclorotiazide da soli.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Losartan e idroclorotiazide Pfizer può essere somministrato con altri agenti antiipertensivi.
Le compresse di Losartan e idroclorotiazide Pfizer devono essere ingerite con un bicchiere di acqua.
Losartan e idroclorotiazide Pfizer può essere somministrato durante o lontano dai pasti.

Ipertensione

Losartan e idroclorotiazide Pfizer non è utilizzato come terapia iniziale, ma in pazienti in cui la pressione sanguigna non è adeguatamente controllata con losartan potassio e idroclorotiazide da soli.

Si raccomanda la titolazione del dosaggio con i singoli principi attivi (losartan e idroclorotiazide).

Il passaggio diretto dalla monoterapia alla terapia in combinazione fissa, può essere preso in considerazione, se clinicamente appropriato, nei pazienti in cui la pressione sanguigna non è adeguatamente controllata.

La dose abituale di mantenimento di Losartan e idroclorotiazide Pfizer è 1 compressa di Losartan e idroclorotiazide Pfizer 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/HCTZ 12,5 mg) una volta al giorno.

Per i pazienti che non rispondono adeguatamente a Losartan e idroclorotiazide Pfizer 50 mg/12,5 mg, il dosaggio può essere aumentato a 1 compressa di Losartan e idroclorotiazide Pfizer 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/HCTZ 25 mg) una volta al giorno. La dose massima è di 1 compressa di Losartan e idroclorotiazide Pfizer 100 mg/25 mg una volta al giorno. In generale, l'effetto antipertensivo si ottiene entro tre-quattro settimane dall'inizio della terapia. Losartan e idroclorotiazide Pfizer 100 mg/12,5 mg (losartan 100 mg/HCTZ 12,5 mg) è disponibile per i pazienti titolati a 100 mg di Losartan potassio che richiedono un ulteriore controllo della pressione sanguigna.

Uso in pazienti con compromissione della funzionalità renale e in pazienti in emodialisi

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento nel dosaggio iniziale. Le compresse di losartan potassio e idroclorotiazide non sono raccomandate nei pazienti in emodialisi. Le compresse di Losartan e idroclorotiazide Pfizer non devono essere utilizzate in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Uso in pazienti con deplezione del volume intravascolare

La deplezione di sodio e/o di volume deve essere corretta prima di somministrare le compresse di Losartan e idroclorotiazide Pfizer.

Uso in pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Losartan e idroclorotiazide Pfizer è controindicato in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.3).

Uso negli anziani

Solitamente negli anziani non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Uso nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni)

Non c'è alcuna esperienza nei bambini e negli adolescenti. Pertanto, Losartan e idroclorotiazide Pfizer non deve essere somministrato a bambini e adolescenti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a losartan, alle sostanze sulfonamide-derivati (come idroclorotiazide) o a uno qualsiasi degli eccipienti.
- Ipokaliemia o ipercalcemia resistenti alla terapia.
- Grave compromissione epatica; colestasi e disturbi ostruttivi biliari.
- Iponatremia refrattaria.
- Iperuricemia sintomatica/gotta.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).
- Anuria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Losartan

Angioedema

I pazienti con un'anamnesi di angioedema (gonfiore del viso, delle labbra, della gola e/o della lingua) devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.8).

Ipotensione e deplezione del volume intravascolare

Nei pazienti volume e/o sodio depleti da forte terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito, può verificarsi, specialmente dopo la prima dose, ipotensione sintomatica. Tali condizioni devono essere corrette prima della somministrazione delle compresse di Losartan e idroclorotiazide Pfizer (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Squilibri elettrolitici

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, con o senza diabete, si verificano comunemente squilibri elettrolitici che devono essere tenuti in considerazione. Pertanto, le concentrazioni plasmatiche di potassio e i valori della clearance della creatinina devono essere attentamente monitorati; specialmente nei pazienti con insufficienza cardiaca e clearance della creatinina compresa fra 30 e 50 ml/min.

Non è raccomandato l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori a base di potassio e sostituti del sale contenenti potassio con losartan/idroclorotiazide (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione della funzionalità epatica

Sulla base di dati farmacocinetici, che dimostrano un incremento significativo delle concentrazioni plasmatiche di losartan in pazienti cirrotici, Losartan e idroclorotiazide Pfizer deve essere usato con cautela in pazienti con un'anamnesi di compromissione epatica da lieve a moderata. Non c'è esperienza terapeutica con losartan in pazienti con compromissione epatica grave. Pertanto, Losartan e idroclorotiazide Pfizer è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

Compromissione funzionalità renale

Cambiamenti nella funzionalità renale, inclusa insufficienza renale, sono stati segnalati come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (in particolare in pazienti la cui funzionalità renale è dipendente dal sistema renina-angiotensina-aldosterone, così come in pazienti con grave insufficienza cardiaca o disfunzione renale pre-esistente).

Come con altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono stati anche segnalati incrementi nell'urea ematica e nella creatinina sierica in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di un rene unico; questi cambiamenti nella funzionalità renale possono essere reversibili in seguito ad interruzione della terapia. Losartan deve essere usato con cautela in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di un rene unico.

Trapianto di rene

Non c'è alcuna esperienza in pazienti che hanno subito un recente trapianto di rene.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono ai farmaci antipertensivi che agiscono inibendo il sistema renina-angiotensina. Pertanto, non è raccomandato l'uso di Losartan e idroclorotiazide Pfizer.

Patologia cardiaca coronarica e cerebrovascolare

Come con altri agenti antiipertensivi, un'eccessiva diminuzione della pressione sanguigna in pazienti con patologie ischemiche cardiovascolari e cerebrovascolari può provocare infarto del miocardio o ictus.

Insufficienza cardiaca

In pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza compromissione renale, esiste – come con altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina – un rischio di grave ipotensione arteriosa e di compromissione renale (spesso acuta).

Stenosi aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come con altri vasodilatatori, particolare cautela è indicata in pazienti che soffrono di stenosi aortica o mitralica, o di cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Differenze etniche

Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, losartan e altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nell'abbassare la pressione sanguigna nella popolazione di colore rispetto a quella non di colore, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di condizioni di bassi livelli di renina nella popolazione di colore ipertesa.

Gravidanza

Gli AIIRA non devono essere iniziati durante la gravidanza. Le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, che abbiano un profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza comprovato, a meno che la continuazione della terapia con gli AIIRA non sia considerata essenziale. Quando viene accertata la gravidanza, il trattamento con gli AIIRA deve essere interrotto immediatamente, e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Idroclorotiazide

Ipotensione e squilibrio idroelettrolitico

Come con tutte le terapie antiipertensive, in alcuni pazienti può manifestarsi ipotensione sintomatica.

I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni clinici di squilibrio idroelettrolitico, come deplezione del volume, iponatremia, alcalosi ipocloremica, ipomagnesiemia o ipokaliemia che possono comparire nel corso di diarrea o vomito intercorrenti. In questi pazienti deve essere effettuata una determinazione periodica degli elettroliti nel siero seguendo intervalli appropriati. In pazienti edematosi quando il clima è caldo può verificarsi iponatremia da diluizione.

Effetti metabolici ed endocrini

La terapia con tiazidi può alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio di agenti antidiabetici, compresa l'insulina (vedere paragrafo 4.5). Durante la terapia con tiazidi, il diabete mellito latente può diventare manifesto.

I tiazidi possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e possono causare un aumento lieve ed intermittente del calcio nel siero. Una marcata ipercalcemia può evidenziare un iperparatiroidismo latente. I tiazidi devono essere interrotti prima di effettuare test sulla funzionalità paratiroidea.

Incrementi nei livelli di colesterolo e trigliceridi possono essere associati con la terapia diuretica con tiazidi.

In alcuni pazienti la terapia tiazidica può aggravare iperuricemia e/o gotta. Poiché il losartan causa decremento dei livelli di acido urico, il suo utilizzo in combinazione con idroclorotiazide attenua l'iperuricemia indotto da diuretici.

Compromissione della funzionalità epatica

I tiazidi devono essere usati con cautela nei pazienti con compromissione della funzione epatica o epatopatia progressiva, in quanto possono causare colestasi intraepatica e, poichè alterazioni minori dell'equilibrio idroelettrolitico possono causare un coma epatico.

Losartan e idroclorotiazide Pfizer è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Altri

Nei pazienti trattati con tiazidi, possono verificarsi reazioni di ipersensibilità con o senza un'anamnesi di allergia o asma bronchiale. Con l'uso di tiazidi è stato segnalato aggravamento o attivazione di lupus eritematoso sistemico.

Eccipienti

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi, o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale (vedere paragrafo 6.1).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Losartan

È stato segnalato che la rifampicina e il fluconazolo riducono i livelli di metabolita attivo. Le conseguenze cliniche di queste interazioni non sono state valutate.

Come con altri farmaci che bloccano l'angiotensina II o i suoi effetti, l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad es., spironolattone, triamterene, amiloride), integratori di potassio, o sostituti del sale contenenti potassio, possono portare ad un aumento del potassio sierico. La somministrazione concomitante non è consigliata.

Come con altri medicinali che agiscono sull'escrezione di sodio, può essere ridotta l'escrezione di litio. Pertanto, i livelli sierici di litio devono essere attentamente monitorati se i sali di litio devono essere somministrati in concomitanza agli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II vengono somministrati contemporaneamente ai FANS (cioè inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico a dosi antinfiammatorie) e FANS non selettivi, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II o diuretici e FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, ed un aumento del potassio sierico, soprattutto in pazienti con pre-esistente ridotta funzione renale. L'associazione deve essere somministrata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia di associazione, ed in seguito periodicamente.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa, trattati con farmaci antinfiammatori non steroidei, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, la somministrazione concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina II può dare luogo ad un ulteriore deterioramento della funzione renale. Questi effetti sono, di solito, reversibili.

Altre sostanze che inducono ipotensione come antidepressivi triciclici, antipsicotici, baclofene, amifostina: l'uso concomitante con questi farmaci che abbassano la pressione sanguigna, come effetto principale o indesiderato, può aumentare il rischio di ipotensione.

Idroclorotiazide

Se somministrati in concomitanza, i seguenti farmaci possono interagire con i diuretici tiazidici:

Alcool, barbiturici, narcotici o antidepressivi

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Farmaci antidiabetici (per via orale ed insulina)

Il trattamento con un tiazide può alterare la tolleranza al glucosio. Può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio del farmaco antidiabetico. La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale connessa all'idroclorotiazide.

Altri farmaci antiipertensivi

Effetto additivo.

Resine colestiramina e colestipolo

La presenza di resine a scambio anionico interferisce con l'assorbimento dell'idroclorotiazide. Singole dosi delle resine colestiramina o colestipolo legano l'idroclorotiazide e ne riducono l'assorbimento dal tratto gastrointestinale fino all'85% ed al 43%, rispettivamente.

Corticosteroidi, ACTH

Aumento della deplezione elettrolitica, in particolare ipokalemia.

Amine pressorie (ad es. adrenalina)

Possibile diminuzione della risposta alle amine pressorie ma non abbastanza da precluderne l'uso.

Miorilassanti, non depolarizzanti (ad es. tubocurarina)

Possibile aumento della risposta ai miorilassanti.

Litio

I diuretici riducono la clearance renale del litio e aggiungono un rischio alto di tossicità da litio; l'uso concomitante non è raccomandato.

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfipirazone e allopurinolo)

Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dei medicinali uricosurici poiché l'idroclorotiazide può aumentare i livelli di acido urico sierico. Può essere necessario un aumento del dosaggio di probenecid o sulfipirazone. La somministrazione concomitante di un tiazide può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Agenti anticolinergici (ad es. atropina, biperidene)

Aumento della biodisponibilità ai diuretici simil-tiazidici attraverso una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco.

Agenti citotossici (ad es. ciclofosfamide, metotrexato)

I tiazidi possono ridurre l'escrezione renale di medicinali citotossici e potenziare il loro effetto mielosoppressore.

Salicilati

In caso di alti dosaggi di salicilati, l'idroclorotiazide può aumentare l'effetto tossico dei salicilati sul sistema nervoso centrale.

Metildopa

Sono stati segnalati casi isolati di anemia emolitica con l'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

Ciclosporina

Il trattamento concomitante con ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicanze tipo gotta.

Glucosidi digitalici

L'ipokalemia o l'ipomagnesemia indotta dai tiazidi possono favorire l'insorgenza di aritmie cardiache indotte dalla digitale.

Medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico

Si raccomanda un monitoraggio periodico del potassio sierico e dell'ECG quando Losartan e idroclorotiazide Pfizer è somministrato con medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico (ad es., glucosidi digitalici e antiaritmici) e con i seguenti medicinali che inducono torsione di punta

(tachicardia ventricolare) (inclusi alcuni antiaritmici), essendo l'ipokalemia un fattore predisponente alla torsione di punta (tachicardia ventricolare):

Antiaritmici di classe Ia (ad es., chinidina, idrochinidina, disopiramide).

Antiaritmici di classe III (ad es., amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide).

Alcuni antipsicotici (ad es., tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo).

Altri (ad es., bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, alofantrin, mizolastin, pentamidina, terfenadina, vincamina IV).

Sali di calcio

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli di calcio sierico a causa di una diminuzione dell'escrezione. Se devono essere prescritti integratori di calcio, i livelli di calcio sierico devono essere monitorati e il dosaggio di calcio aggiustato di conseguenza.

Interazioni con i test di laboratorio

A causa dei loro effetti sul metabolismo del calcio, i tiazidi possono interferire con i test per la funzione paratiroidea (vedere paragrafo 4.4).

Carbamazepina

Rischio di iponatremia sintomatica. È necessario il monitoraggio clinico e biologico.

Mezzi di contrasto iodati

In caso di disidratazione indotta da diuretici, c'è un aumento del rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con alte dosi di prodotto iodato.

I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

Amfotericina B (per via parenterale), corticosteroidi, ACTH o lassativi stimolanti

L'idroclorotiazide può aumentare lo squilibrio elettrolitico, soprattutto ipokalemia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di AIIRA non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di AIIRA 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. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con gli Inibitori del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRAs), un simile rischio può esistere anche per questa classe di farmaci. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve passare 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 AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

E' noto che l'esposizione ad una terapia di AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkalemia) (vedere paragrafo 5.3).

Nel caso in cui si verifica un'esposizione a AIIRAs dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio.

I neonati le cui madri hanno assunto AIIRAs devono essere posti sotto attenta osservazione per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

C'è limitata esperienza con l'idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Sulla base del meccanismo d'azione farmacologica di idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usato 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 essenziale nelle donne in gravidanza, eccetto che in rare situazioni dove nessun altro trattamento può essere usato.

Allattamento

Losartan:

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Losartan e idroclorotiazide Pfizer durante l'allattamento, l'uso di Losartan e idroclorotiazide Pfizer non è raccomandato, ed è preferibile ricorrere a trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

Idroclorotiazide:

L'idroclorotiazide viene escretata in piccoli quantitativi nel latte materno. I tiazidi a dosi elevate, causando una diuresi intensa, possono inibire la produzione di latte. L'uso di Losartan e idroclorotiazide Pfizer durante l'allattamento non è raccomandato. Se l'associazione Losartan/idroclorotiazide viene utilizzata durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute più basse possibili.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Deve tuttavia essere tenuto in considerazione il fatto che si possono occasionalmente verificare capogiro o sonnolenza quando si guidano veicoli o si usano macchinari durante la terapia antiipertensiva, in particolare all'inizio del trattamento o con l'aumento del dosaggio.

4.8 Effetti indesiderati

Dove appropriato, gli effetti indesiderati elencati di seguito sono classificati per sistemi e organi e in base alla frequenza secondo la seguente convenzione:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Non comune: $\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$

Raro: $\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1000$

Molto raro: $< 1/10.000$

Non nota: (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Negli studi clinici condotti con losartan potassio e idroclorotiazide non è stato osservato alcun evento avverso specifico per questa associazione di farmaci. Gli eventi avversi sono stati limitati a quelli osservati in precedenza con losartan potassio e/o idroclorotiazide.

Negli studi clinici controllati sull'ipertensione essenziale, il capogiro è stato l'unico effetto indesiderato segnalato come farmaco-correlato, che si è verificato con un'incidenza più elevata di quella osservata con placebo nell'1% o più dei pazienti trattati con losartan e idroclorotiazide.

Oltre a questi effetti, le seguenti ulteriori reazioni avverse sono state segnalate dopo l'introduzione del prodotto sul mercato:

Patologie epatobiliari

Raro: Epatite

Esami diagnostici

Raro: Iperkalemia, aumentati livelli di ALT.

Ulteriori effetti indesiderati osservati con uno dei singoli componenti e che possono essere potenziali effetti indesiderati di losartan potassio/idroclorotiazide sono i seguenti:

Losartan

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Non comune: anemia, porpora di Henoch-Schonlein, ecchimosi, emolisi.

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: reazioni anafilattiche, angioedema, orticaria.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non comune: anoressia, gotta.

Disturbi psichiatrici:

Comune: insonnia.

Non comune: ansia, disturbo legato all'ansia, panico, confusione mentale, depressione, incubi, disturbi del sonno, sonnolenza, alterazione della memoria.

Patologie del sistema nervoso:

Comune: cefalea, capogiro.

Non comune: nervosismo, parestesia, neuropatia periferica, tremore, emicrania, sincope.

Patologie dell'occhio:

Non comune: visione offuscata, bruciore/dolore puntorio nell'occhio, congiuntivite, diminuzione dell'acuità visiva.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non comune: vertigini, tinnito.

Patologie cardiache:

Non comune: ipotensione, ipotensione ortostatica, sternalgia, angina pectoris, blocco atrio-ventricolare di II grado, eventi cerebrovascolari, infarto del miocardio, palpitazioni, aritmia (fibrillazioni atriali, bradicardia sinusale, tachicardia, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare).

Patologie vascolari:

Non comune: vasculite.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Comune: tosse, infezione delle vie respiratorie superiori, congestione nasale, sinusite, disturbi sinusali.

Non comune: disturbi faringei, faringite, laringite, dispnea, bronchite, epistassi, rinite, congestione respiratoria.

Patologie gastrointestinali:

Comune: dolori addominali, nausea, diarrea, dispepsia.

Non comune: costipazione, mal di denti, bocca secca, flatulenza, gastrite, vomito.

Patologie epatobiliari:

Non nota: anomalie della funzionalità epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: alopecia, dermatite, cute secca, eritema, arrossamento, fotosensibilità, prurito, eruzione cutanea, orticaria, sudorazione.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comune: spasmi muscolari, dolori alla schiena, dolori alle gambe, mialgia.

Non comune: dolori alle braccia, tumefazione articolare, dolori alle ginocchia, dolori muscoloscheletrici, dolori alle spalle, rigidità, artralgia, artrite, coxalgia, fibromialgia, debolezza muscolare.

Non nota: rabdomiolisi.

Patologie renali e urinarie:

Non comune: nicturia, pollachiuria, infezioni del tratto urinario.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: diminuzione della libido, impotenza.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: astenia, affaticamento, dolore al torace.

Non comune: edema facciale, febbre.

Esami diagnostici:

Comune: iperkalemia, lieve riduzione dell'ematocrito e dell'emoglobina.

Non comune: lieve aumento dei livelli di urea e dei livelli di creatinina sierica.

Molto raro: aumento dei livelli degli enzimi epatici e della bilirubina.

Idroclorotiazide

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Non comune: agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emolitica, leucopenia, porpora, trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: reazione anafilattica.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non comune: anoressia, iperglicemia, iperuricemia, ipokalemia, iponatremia.

Disturbi psichiatrici:

Non comune: insonnia.

Patologie del sistema nervoso:

Comune: cefalgia.

Patologie dell'occhio:

Non comune: visione offuscata transitoria, xantopsia.

Patologie vascolari:

Non comune: angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comune: difficoltà respiratorie incluse polmonite e edema polmonare.

Patologie gastrointestinali:

Non comune: sialoadenite, spasmi, irritazione dello stomaco, nausea, vomito, diarrea, costipazione.

Patologie epatobiliari:

Non comune: ittero (colestasi intraepatica), pancreatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: fotosensibilità, orticaria, necrolisi epidermica tossica.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Non comune: spasmi muscolari.

Patologie renali e urinarie:

Non comune: glicosuria, nefrite interstiziale, disfunzione renale, insufficienza renale.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non comune: febbre, capogiro.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con Losartan e idroclorotiazide Pfizer. Il trattamento è sintomatico e di supporto. La terapia con Losartan e idroclorotiazide Pfizer deve essere interrotta ed il paziente posto sotto stretta osservazione. Le misure suggerite includono induzione dell'emesi in caso di ingestione recente, e correzione della disidratazione, dello squilibrio elettrolitico, del coma epatico e dell'ipotensione, tramite procedure validate.

Losartan

Sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo. Le manifestazioni più probabili di sovradosaggio sono l'ipotensione e la tachicardia; può verificarsi bradicardia da stimolazione parasimpatica (vagale). Se si verifica ipotensione sintomatica, istituire il trattamento di supporto.

Né losartan né il suo metabolita attivo possono essere rimossi per emodialisi.

Idroclorotiazide

I segni e i sintomi più comuni osservati sono quelli causati dalla deplezione di elettroliti (ipokalemia, ipocloremia, iponatremia) e la disidratazione come conseguenza di diuresi eccessiva. In presenza di terapia con digitale, l'ipokalemia può accentuare le aritmie cardiache.

Non è stato accertato in che misura l'idroclorotiazide è rimosso dall'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II e diuretici.

Codice ATC: C09DA 01.

Losartan-Idroclorotiazide

I principi attivi di Losartan e idroclorotiazide Pfizer hanno mostrato di avere un effetto additivo sulla riduzione della pressione arteriosa, riducendo la pressione arteriosa in misura superiore alla riduzione raggiungibile con i due singoli principi attivi da soli. Questo effetto è ritenuto essere il risultato dell'azione complementare di entrambi i principi attivi. Inoltre, come risultato del suo effetto diuretico,

l'idroclorotiazide aumenta l'attività della renina plasmatica, aumenta la secrezione di aldosterone, diminuisce il potassio sierico e aumenta i livelli di angiotensina II. La somministrazione di losartan blocca tutte le azioni fisiologicamente rilevanti dell'angiotensina II e attraverso l'inibizione di aldosterone può tendere ad attenuare la perdita di potassio associata al diuretico.

Losartan ha mostrato di possedere un effetto uricosurico lieve e transitorio. L'idroclorotiazide è stato dimostrato causare aumenti modesti dell'acido urico; l'associazione di losartan e idroclorotiazide tende ad attenuare l'iperuricemia indotta dal diuretico.

L'effetto antiipertensivo di losartan/idroclorotiazide è mantenuto per un periodo di 24 ore. In studi clinici della durata di almeno un anno, l'effetto antiipertensivo è stato mantenuto con la terapia continuata. Nonostante la diminuzione significativa di pressione arteriosa, la somministrazione di losartan/idroclorotiazide non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sulla frequenza cardiaca. Negli studi clinici, dopo 12 settimane di terapia con losartan 50 mg/idroclorotiazide 12,5 mg, la pressione diastolica da seduti è stata ridotta in media fino a 13,2 mmHg.

Losartan/idroclorotiazide è efficace nel ridurre la pressione arteriosa in uomini e donne, in pazienti di razza nera e non, nei più giovani (< 65 anni) e nei più anziani (≥ 65 anni), ed è efficace in tutti i gradi di ipertensione.

Losartan

Losartan è un antagonista recettoriale dell'angiotensina II (tipo AT1) di sintesi per via orale. L'angiotensina II, un potente vasocostrittore, è l'ormone attivo primario del sistema renina-angiotensina ed è un fattore determinante nella fisiopatologia dell'ipertensione. L'angiotensina II si lega al recettore AT1 presente in molti tessuti (ad es. muscolatura liscia vascolare, ghiandole surrenali, reni e cuore) e stimola diversi importanti processi biologici, tra cui la vasocostrizione e il rilascio dell'aldosterone. Inoltre, l'angiotensina II stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce.

Il losartan blocca selettivamente il recettore AT1. *In vitro* e *in vivo*, losartan e il suo metabolita acido carbossilico farmacologicamente attivo E-3174 bloccano ogni attività fisiologicamente rilevante dell'angiotensina II, indipendentemente dall'origine e dal processo di sintesi.

Losartan non ha un effetto agonista né blocca altri recettori ormonali o canali ionici importanti per la regolazione cardiovascolare. Inoltre, losartan non inibisce l'ACE (chininasi II), l'enzima che degrada la bradichinina. Di conseguenza non si verifica un aumento degli effetti indesiderati mediati dalla bradichinina.

Durante la somministrazione di losartan, la rimozione del feedback negativo dell'angiotensina II sulla secrezione della renina porta ad un aumento dell'attività reninica del plasma (ARP). Un aumento dell'ARP dà luogo ad un aumento dell'angiotensina II nel plasma. Nonostante questi aumenti, vengono mantenute l'attività antiipertensiva e la soppressione della concentrazione dell'aldosterone plasmatico, indicando un blocco efficace dei recettori dell'angiotensina II. Dopo l'interruzione di losartan, i valori dell'ARP e dell'angiotensina II tornano al basale entro tre giorni.

Sia losartan che il suo metabolita attivo principale hanno un'affinità molto maggiore per il recettore AT1 rispetto al recettore AT2. A parità di peso, il metabolita attivo è da 10 a 40 volte più attivo di losartan.

In uno studio disegnato specificamente per valutare l'incidenza di tosse in pazienti trattati con losartan rispetto a pazienti trattati con ACE inibitori, l'incidenza di tosse segnalata nei pazienti trattati con losartan o idroclorotiazide è risultata simile e significativamente inferiore rispetto ai pazienti trattati con un ACE inibitore. Inoltre, in un'analisi combinata di 16 studi clinici in doppio cieco su 4131 pazienti, l'incidenza di tosse segnalata spontaneamente in pazienti trattati con losartan è risultata simile (3,1%) a quella di pazienti trattati con placebo (2,6%) o idroclorotiazide (4,1%), laddove l'incidenza con ACE inibitori è stata dell'8,8%.

In pazienti non diabetici ipertesi con proteinuria, la somministrazione di losartan potassio ha ridotto significativamente la proteinuria, l'escrezione frazionata di albumina e IgG. Il losartan mantiene il tasso di filtrazione glomerulare e riduce la frazione di filtrazione. Generalmente losartan causa una diminuzione nell'acido urico sierico (di solito < 0,4 mg/dl) che è persistente nella terapia cronica.

Losartan non ha alcun effetto sui riflessi autonomi né alcun effetto sostanziale sulla noradrenalina plasmatica.

In pazienti con insufficienza ventricolare sinistra, dosaggi di losartan 25 mg e 50 mg hanno dato luogo a effetti emodinamici e neuroendocrini positivi, caratterizzati da un aumento dell'indice cardiaco e da diminuzioni nella pressione capillare polmonare di incuneamento, della resistenza sistemica vascolare, della pressione arteriosa media sistemica e della frequenza cardiaca e da una riduzione dei livelli dell'aldosterone e della noradrenalina circolanti, rispettivamente.

In questi pazienti con insufficienza cardiaca l'insorgenza di ipotensione è stata correlata alla dose.

Studi sull'ipertensione

Negli studi clinici controllati, la monosomministrazione giornaliera di losartan a pazienti con ipertensione essenziale da lieve a moderata, ha prodotto riduzioni statisticamente significative della pressione arteriosa sistolica e diastolica. La misurazione della pressione arteriosa 24 ore dopo l'assunzione della dose rispetto a 5 – 6 ore dopo l'assunzione della dose, ha mostrato una riduzione della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore; il naturale ritmo diurno è stato mantenuto. La riduzione della pressione arteriosa alla fine dell'intervallo di dosaggio è risultata pari al 70 – 80% dell'effetto osservato nelle 5 – 6 ore dopo la dose.

L'interruzione del trattamento con losartan in pazienti ipertesi non ha causato un aumento brusco della pressione arteriosa (effetto rimbalzo). Nonostante la significativa riduzione della pressione arteriosa, il losartan non ha avuto effetti clinici significativi sulla frequenza cardiaca.

Il losartan ha la stessa efficacia nei pazienti ipertesi di entrambi i sessi, nei più giovani (sotto i 65 anni) e nei più anziani.

Studio LIFE

Lo studio Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension [studio LIFE] era uno studio randomizzato in triplo cieco, controllato in attivo, condotto su 9193 pazienti ipertesi dai 55 agli 80 anni con ipertrofia ventricolare sinistra documentata all'ECG. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere losartan 50 mg in monosomministrazione giornaliera o atenololo 50 mg in monosomministrazione giornaliera. In caso di mancato raggiungimento del livello pressorio desiderato (< 140/90 mmHg), prima è stata aggiunta idroclorotiazide (12,5 mg) e, se necessario, successivamente il dosaggio di losartan o di atenololo è stato portato a 100 mg in monosomministrazione giornaliera. Altri farmaci antipertensivi, ad eccezione degli ACE inibitori, antagonisti dell'angiotensina II o beta-bloccanti erano aggiunti, se necessario, per raggiungere l'obiettivo pressorio.

La durata media del follow up è stata di 4,8 anni.

L'endpoint primario era un composito di mortalità e morbilità cardiovascolare come misura della riduzione dell'incidenza combinata di decesso cardiovascolare, ictus e infarto del miocardio. La pressione arteriosa è stata diminuita significativamente a livelli simili nei due gruppi. Il trattamento con losartan ha dato luogo ad una riduzione del rischio del 13,0% (p=0,021, intervallo di confidenza al 95% 0,77-0,98) rispetto ad atenololo, nei pazienti che hanno raggiunto l'endpoint composito primario. Questo dato è attribuibile principalmente ad una riduzione del rischio di ictus. Il trattamento con losartan ha ridotto il rischio di ictus del 25% rispetto ad atenololo (p=0,001 intervallo di confidenza al 95% 0,63-0,89). I tassi di decesso cardiovascolare e di infarto del miocardio non sono risultati significativamente differenti fra i gruppi di trattamento.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antiipertensivo dei diuretici tiazidici non è del tutto noto. I tiazidi agiscono sul meccanismo di riassorbimento degli elettroliti del tubulo renale distale, aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità all'incirca uguali. L'azione diuretica di idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività reninica plasmatica e la secrezione di aldosterone, con conseguente aumento di potassio e perdita di bicarbonato nelle urine, e diminuzione di potassio sierico. Il legame renina-aldosterone è mediato dall'angiotensina II e pertanto la somministrazione concomitante di un antagonista del recettore dell'angiotensina II tende a far regredire la perdita di potassio associata ai diuretici tiazidici.

Dopo assunzione orale, la diuresi inizia entro 2 ore, il picco viene raggiunto in circa 4 ore e dura circa da 6 a 12 ore; l'effetto antiipertensivo persiste fino a 24 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Losartan

In seguito a somministrazione orale, il losartan viene ben assorbito e sottoposto ad un metabolismo di primo passaggio, da cui si formano un metabolita attivo acido carbossilico e altri metaboliti inattivi. La biodisponibilità sistemica di losartan in compresse è di circa il 33%. Le concentrazioni medie al picco di losartan e del suo metabolita attivo vengono raggiunte rispettivamente in 1 ora e in 3-4 ore. Non è stato osservato nessun effetto di rilevanza clinica sul profilo di concentrazione plasmatica del losartan quando il farmaco è stato somministrato con un pasto standard.

Distribuzione

Losartan

Sia losartan che il suo metabolita attivo si legano per $\geq 99\%$ alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina. Il volume di distribuzione del losartan è di 34 litri. Studi nei ratti indicano un passaggio di losartan attraverso la barriera emato-encefalica scarso, se non nullo.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide attraversa la barriera placentare ma non la barriera emato-encefalica e viene escreto nel latte materno.

Biotrasformazione

Losartan

Circa il 14% di una dose di losartan somministrata per via endovenosa o orale viene trasformata nel suo metabolita attivo. Dopo somministrazione orale o endovenosa di losartan potassio marcato con ^{14}C , la radioattività circolante nel plasma viene principalmente attribuita al losartan e al suo metabolita attivo. In circa l'1% dei soggetti che hanno partecipato agli studi è stata osservata una conversione minima del losartan nel suo metabolita attivo.

Oltre al metabolita attivo, si formano anche dei metaboliti inattivi, inclusi due metaboliti principali formati dall'idrossilazione della catena laterale butilica ed un metabolita minore, un N-2 tetrazolo-glucuronide.

Eliminazione

Losartan

Le clearance plasmatiche del losartan e del suo metabolita attivo sono di circa 600 ml/min e 50 ml/min, rispettivamente. La clearance renale del losartan e del suo metabolita è circa 74 ml/min e 26 ml/min,

rispettivamente. Quando il losartan viene somministrato per via orale, circa il 4% della dose viene escreta invariata nelle urine e circa il 6% della dose viene escreta nelle urine in forma di metabolita attivo. Le farmacocinetiche del losartan e del suo metabolita attivo hanno un andamento lineare con dosaggi orali di losartan potassio fino a 200 mg.

Dopo somministrazione orale, le concentrazioni plasmatiche del losartan e del suo metabolita attivo si riducono in modo poliesponenziale, con un'emivita terminale di circa 2 ore e 6-9 ore, rispettivamente. Con il dosaggio di 100 mg in monosomministrazione giornaliera non si verifica accumulo significativo nel plasma né del losartan né del suo metabolita attivo.

Il losartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che per via urinaria. Nell'uomo, in seguito a somministrazione orale di losartan marcato con ^{14}C , la radioattività viene ritrovata per il 35% circa nelle urine e per il 58% nelle feci.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide non viene metabolizzato ma è eliminato rapidamente dal rene. Quando i livelli plasmatici sono stati seguiti per almeno 24 ore, l'emivita plasmatica è stata vista variare tra 5,6 e 14,8 ore. Almeno il 61% della dose orale viene eliminata immodificata nelle urine entro 24 ore.

Caratteristiche dei pazienti

Losartan/idroclorotiazide

Le concentrazioni plasmatiche di losartan e del suo metabolita attivo e l'assorbimento di idroclorotiazide osservate negli anziani ipertesi non sono significativamente differenti da quelli osservati negli ipertesi giovani.

Losartan

Nei pazienti con cirrosi alcolica da lieve a moderata, i livelli plasmatici di losartan e del suo metabolita attivo, a seguito di somministrazione orale sono risultati rispettivamente di 5 e 1,7 volte più alti rispetto ai giovani volontari maschi.

Né losartan né il metabolita attivo possono essere rimossi con l'emodialisi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non mostrano rischi particolari per l'uomo in base agli studi convenzionali di farmacologia generale, genotossicità e potenziale carcinogenico. Il potenziale tossico dell'associazione di losartan/idroclorotiazide è stato valutato in studi di tossicità cronica fino a sei mesi di durata in ratti e cani dopo somministrazione orale, e gli effetti osservati in questi studi con l'associazione sono stati provocati principalmente dal losartan. La somministrazione dell'associazione losartan/idroclorotiazide ha indotto una diminuzione nei parametri dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito), un aumento di N-urea nel siero, una diminuzione del peso del cuore (senza un correlato istologico) e modifiche gastrointestinali (lesioni della membrana mucosa, ulcere, erosioni, emorragie). Non c'è stata evidenza di teratogenicità in ratti o conigli trattati con l'associazione di losartan/idroclorotiazide. Tossicità fetale in ratti, come evidenziato da un lieve aumento di costole soprannumerarie nella generazione F1, è stata osservata quando le femmine venivano trattate prima e durante la gestazione. Come osservato negli studi con losartan da solo, gli effetti avversi fetali e neonatali, inclusi tossicità renale e morte fetale, si sono verificati quando le ratte gravide erano state trattate con l'associazione di losartan/idroclorotiazide durante la fase tardiva della gestazione e/o l'allattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Amido di mais pregelatinizzato
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Idrossipropilcellulosa (E463)
Ipromellosa 6cP (E464)
Titanio diossido (E171)
Lacca di alluminio giallo chinolina (E104) [solo in 50 mg/12,5 mg e 100 mg/25 mg]

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Losartan e idroclorotiazide Pfizer è disponibile in confezioni con blister di PVC/Aclar – foglio di alluminio e in confezioni in flaconi in HDPE.

Confezioni:

Blister: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 280 e 500 compresse rivestite con film
Flacone: 14 e 500 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.

Via Isonzo, 71

04100 Latina

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

041596014/M - "50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596026/M - "50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596038/M - "50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596040/M - "50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596053/M - "50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596065/M - "50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596077/M - "50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596089/M - "50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister Pvc/Aclar-Al

041596091/M - "50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596103/M - "50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 280 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596115/M - "50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596127/M - "50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in flacone HDPE
041596139/M - "50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE
041596141/M - "100 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596154/M - "100 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596166/M - "100 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596178/M - "100 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596180/M - "100 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596192/M - "100 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596204/M - "100 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596216/M - "100 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596228/M - "100 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596230/M - "100 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 280 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596242/M - "100 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596255/M - "100 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in flacone HDPE
041596267/M - "100 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE
041596279/M - "100 mg/25 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596281/M - "100 mg/25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596293/M - "100 mg/25 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596305/M - "100 mg/25 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596317/M - "100 mg/25 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596329/M - "100 mg/25 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596331/M - "100 mg/25 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596343/M - "100 mg/25 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596356/M - "100 mg/25 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596368/M - "100 mg/25 mg compresse rivestite con film" 280 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596370/M - "100 mg/25 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in blister Pvc/Aclar-Al
041596382/M - "100 mg/25 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in flacone HDPE
041596394/M - "100 mg/25 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22/04/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04/2012