

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Losartan e Idroclorotiazide Teva Italia 100 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di losartan potassico e 12,5 mg di idroclorotiazide.

#### *Eccipienti*

Ogni compressa rivestita con film contiene 270 mg di lattosio monoidrato equivalenti a 256,5 mg di lattosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film bianca, biconvessa, ovale, riportante la scritta "LH" su un lato e liscia sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

L'associazione fissa di losartan potassico e idroclorotiazide è indicata per il trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente controllata da losartan o idroclorotiazide in monoterapia.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per somministrazione orale.

Per le dosi non ottenibili/praticabili con questo dosaggio, sono disponibili altri dosaggi.

Questa associazione fissa può essere somministrata insieme ad altri agenti antipertensivi.

La compressa rivestita va ingerita con un bicchiere d'acqua e può essere assunta durante o lontano dai pasti.

#### *Ipertensione*

L'associazione fissa di losartan potassico e idroclorotiazide non è raccomandata come terapia iniziale, tranne che per i pazienti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente controllata da losartan potassico o idroclorotiazide in monoterapia.

Si consiglia la titolazione della dose con i singoli componenti (losartan potassico e idroclorotiazide).

Se clinicamente appropriato, si può considerare il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa nei pazienti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente controllata.

La dose abituale di mantenimento di losartan potassico/idroclorotiazide è la seguente: losartan potassico 50 mg/idroclorotiazide 12,5 mg una volta al giorno. Per i pazienti che non rispondono in maniera adeguata a questa dose, il dosaggio può essere aumentato a losartan potassico 100 mg/idroclorotiazide 25 mg una volta al giorno. La dose massima è di 100 mg/25 mg una volta al

giorno. In generale, l'effetto antipertensivo si ottiene nell'arco di tre o quattro settimane dall'inizio della terapia. La combinazione di losartan potassico 100 mg/idroclorotiazide 12,5 mg è disponibile per i pazienti che hanno effettuato la titolazione a 100 mg di losartan potassico e necessitano un ulteriore controllo della pressione sanguigna.

#### Uso in pazienti con insufficienza renale o in emodialisi

Non è richiesto un aggiustamento iniziale del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min.). Le compresse di losartan potassico/idroclorotiazide non sono raccomandate per i pazienti in emodialisi e non possono essere utilizzate nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min.) (vedere paragrafo 4.3).

#### Uso in pazienti con deplezione del volume intravascolare

La deplezione di sodio e/o volume deve essere corretta prima di somministrare losartan potassico/idroclorotiazide.

#### Uso in pazienti con insufficienza epatica

Losartan potassico/idroclorotiazide è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

#### Uso negli anziani

Normalmente, non è necessario un aggiustamento della dose negli anziani.

#### Uso in bambini e adolescenti (<18 anni)

Non esistono esperienze nei bambini e negli adolescenti. Pertanto, losartan potassico/idroclorotiazide non può essere somministrato a bambini e adolescenti.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità a losartan, a sostanze sulfamidico-derivate (come idroclorotiazide) o a uno qualsiasi degli eccipienti.
- Ipotassiemia o ipercalcemia resistente alla terapia.
- Grave insufficienza epatica; colestasi e patologie biliari ostruttive.
- Iponatremia refrattaria.
- Iperuricemia sintomatica/gotta.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min.).
- Anuria.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Losartan

##### *Angioedema*

I pazienti con storia di angioedema (rigonfiamento di viso, labbra, gola e/o lingua) devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafo 4.8).

##### *Ipotensione e deplezione del volume intravascolare*

L'ipotensione sintomatica, soprattutto dopo la prima dose, può verificarsi in pazienti con deficit di volume e/o di sodio in seguito a terapia diuretica intensiva, dieta iposodica, diarrea o vomito. Queste condizioni devono essere corrette prima della somministrazione delle compresse di losartan potassico/idroclorotiazide (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

### *Squilibri elettrolitici*

Gli squilibri elettrolitici sono comuni nei pazienti con insufficienza renale, con o senza diabete, e pertanto devono essere affrontati. Occorre quindi controllare attentamente le concentrazioni plasmatiche di potassio e la clearance della creatinina, soprattutto nei pazienti con insufficienza cardiaca e clearance della creatinina compresa tra 30 e 50 ml/min.

L'uso concomitante di losartan/idroclorotiazide e diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio e sostituti del sale contenenti potassio non è consigliato (vedere paragrafo 4.5).

### *Insufficienza epatica*

Sulla base dei dati di farmacocinetica, che mostrano un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche di losartan nei pazienti cirrotici, losartan potassico/idroclorotiazide deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di insufficienza epatica da lieve a moderata. Non esistono esperienze terapeutiche con losartan nei pazienti con insufficienza epatica grave. Losartan potassico/idroclorotiazide è quindi controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

### *Insufficienza renale*

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono state riportate alterazioni della funzione renale, compresa l'insufficienza renale (in particolare, nei pazienti la cui funzione renale dipende dal sistema renina-angiotensina-aldosterone, come quelli con insufficienza cardiaca grave o disfunzione renale preesistente).

Come per altri farmaci influenzanti il sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono stati riportati aumenti di urea ematica e creatinina sierica in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in un rene unico funzionale; tali alterazioni della funzione renale possono essere reversibili con l'interruzione della terapia. Losartan deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in un rene unico funzionale.

### *Trapianto renale*

Non esistono esperienze in pazienti da poco sottoposti a trapianto renale.

### *Iperaldosteronismo primario*

Generalmente, i pazienti con aldosteronismo primario non rispondono ai farmaci antipertensivi inibenti il sistema renina-angiotensina. L'uso di losartan potassico/idroclorotiazide è quindi sconsigliabile in questi pazienti.

### *Cardiopatía coronarica e malattia cerebrovascolare*

Come con qualsiasi agente antipertensivo, una diminuzione eccessiva della pressione arteriosa nei pazienti con malattia cardiovascolare e cerebrovascolare ischemica potrebbe provocare un infarto miocardico o ictus.

### *Insufficienza cardiaca*

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale, così come con altri farmaci agenti sul sistema renina-angiotensina, esiste il rischio di ipotensione arteriosa grave, e insufficienza renale (spesso acuta).

### *Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva*

Come con altri vasodilatatori, occorre particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitrale o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

### *Differenze etniche*

Come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, losartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nell'abbassare la pressione arteriosa nei pazienti di colore rispetto agli altri, probabilmente per una maggiore prevalenza degli stati di renina bassa nella popolazione di colore ipertesa.

### *Gravidanza*

La terapia con losartan potassico/idroclorotiazide non deve essere iniziata durante la gravidanza. Salvo che il proseguimento della terapia con losartan potassico/idroclorotiazide sia considerato fondamentale, le pazienti che hanno in programma una gravidanza devono passare a trattamenti antipertensivi alternativi con un profilo di sicurezza accertato per l'uso in gravidanza. Una volta diagnosticata una gravidanza, il trattamento con losartan potassico/idroclorotiazide deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

### *Idroclorotiazide*

#### *Ipotensione e squilibrio idro-elettrolitico*

Come con tutti i trattamenti antipertensivi, in alcuni pazienti può insorgere ipotensione sintomatica. Occorre monitorare i pazienti per individuare la comparsa di eventuali segni clinici di squilibrio idro-elettrolitico, quali deplezione del volume, iponatremia, alcalosi ipocloremica, ipomagnesiemia o ipopotassiemia, che potrebbero insorgere in presenza di vomito o diarrea concomitanti. In questi pazienti, è opportuno effettuare una determinazione periodica degli elettroliti sierici a intervalli appropriati. Nei climi caldi, nei pazienti edematosi può insorgere iponatremia da diluizione.

#### *Effetti metabolici ed endocrini*

La terapia tiazidica può alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario l'aggiustamento della dose dei farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina (vedere paragrafo 4.5). Il diabete mellito latente può diventare manifesto durante la terapia con tiazidici.

I tiazidici possono ridurre l'escrezione urinaria di calcio e possono causare aumenti lievi e intermittenti del calcio sierico. L'ipercalcemia marcata può essere un segno di iperparatiroidismo latente. I tiazidici devono essere sospesi prima di effettuare le prove di funzionalità paratiroidea.

Alla terapia con diuretici tiazidici possono essere associati aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi.

In alcuni pazienti, la terapia tiazidica può accelerare l'iperuricemia e/o la gotta. Poiché losartan riduce l'acido urico, la somministrazione in associazione a idroclorotiazide attenua l'iperuricemia indotta dai diuretici.

#### *Insufficienza epatica*

I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza epatica o epatopatia progressiva poiché possono provocare colestasi intraepatica. Inoltre, minime alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico possono causare coma epatico.

Losartan potassico/idroclorotiazide è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

#### *Altro*

Nei pazienti che assumono tiazidici, possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità con o senza storia di allergia o asma bronchiale. Con l'uso di tiazidici, è stata osservata esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico.

#### *Eccipiente*

Questo prodotto medicinale contiene monoidrato di lattosio. I pazienti con problemi ereditari rari quali intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi oppure malassorbimento di glucosio-galattosio devono evitare di assumere questo medicinale (vedere paragrafo 6.1).

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

### Losartan

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

Come avviene con altri agenti che bloccano l'angiotensina II o i suoi effetti, l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad es., spironolactone, triamterene, amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, può determinare un aumento del potassio sierico. Pertanto, la co-somministrazione è sconsigliata.

Come avviene con altri agenti che incidono sull'escrezione del sodio, l'escrezione del litio può subire una riduzione. Pertanto, occorre monitorare attentamente le concentrazioni sieriche di litio in caso di co-somministrazione di sali di litio e antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

In caso di somministrazione simultanea di antagonisti dell'angiotensina II, FANS (ossia inibitori selettivi della COX--2, acido acetilsalicilico a dosi antinfiammatorie) e FANS non selettivi, l'effetto antipertensivo può essere attenuato. L'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II o diuretici e FANS può portare a un maggiore rischio di peggioramento della funzione renale, che comprende possibile insufficienza renale acuta, e all'aumento del potassio sierico, specialmente nei pazienti con preesistente compromessa funzione renale. L'associazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante e da allora in poi periodicamente.

In alcuni pazienti con insufficienza renale trattati con antinfiammatori non steroidei, inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2, la co-somministrazione degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II può determinare un ulteriore deterioramento della funzione renale. Questi effetti sono generalmente reversibili.

*Altre sostanze che possono indurre ipotensione, quali antidepressivi triciclici, antipsicotici, baclofen, amifostina*

Come effetto principale o indesiderato, l'uso concomitante di questi agenti antipertensivi può aumentare il rischio di ipotensione.

### Idroclorotiazide

In caso di somministrazione concomitante, i seguenti agenti possono interagire con i diuretici tiazidici.

*Alcol, barbiturici, narcotici o antidepressivi*

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

*Antidiabetici (agenti orali e insulina)*

Il trattamento con un tiazidico può compromettere la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dell'antidiabetico. La metformina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da possibile insufficienza renale associata all'idroclorotiazide.

*Altri antipertensivi*

Effetto additivo.

*Colestiramina e resine di colestipolo*

L'assorbimento di idroclorotiazide è compromesso dalla presenza di resine a scambio anionico. Le singole dosi di colestiramina o resine di colestipolo si legano all'idroclorotiazide e ne riducono l'assorbimento da parte del tratto gastrointestinale rispettivamente di un massimo dell'85 e 43%.

### *Corticosteroidi, ACTH*

Intensificazione della deplezione elettrolitica, in particolare ipopotassiemia.

### *Ammine pressorie (ad es., adrenalina)*

La risposta alle ammine pressorie può essere ridotta, ma non a un livello tale da precluderne l'uso.

### *Miorilassanti non depolarizzanti (ad es., tubocurarina)*

È possibile un potenziamento della risposta ai miorilassanti.

### *Litio*

I diuretici riducono la clearance renale del litio e aumentano il rischio di tossicità del litio. Pertanto, l'uso concomitante è sconsigliato.

### *Prodotti medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfipirazione e allopurinolo)*

Può essere necessario aggiustare la dose dei medicinali uricosurici, in quanto l'idroclorotiazide può aumentare la concentrazione sierica di acido urico. Può rendersi necessario un aumento del dosaggio di probenecid o sulfipirazione. La co-somministrazione di un tiazidico può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

### *Anticolinergici (ad es., atropina, biperiden)*

Maggiore biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico dovuta alla riduzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco.

### *Agenti citotossici (ad es., ciclofosfamide, metotrexato)*

I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici e potenziare i loro effetti mielosoppressivi.

### *Salicilati*

In caso di dosaggio elevato di salicilati, l'idroclorotiazide può potenziare l'effetto tossico dei salicilati sul sistema nervoso centrale.

### *Metildopa*

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

### *Ciclosporina*

Il trattamento concomitante con ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicazioni da gotta.

### *Glicosidi digitalici*

L'ipopotassiemia o ipomagnesiemia indotta dai tiazidici può favorire l'insorgenza di aritmie cardiache indotte dalla digitale.

### *Medicinali la cui azione è influenzata dagli squilibri del potassio sierico*

Si raccomanda un monitoraggio periodico dei livelli sierici di potassio insieme all'esecuzione di un ECG quando si somministra losartan potassico/idroclorotiazide con farmaci la cui azione è influenzata dagli squilibri del potassio sierico (ad es. glicosidi digitalici e antiaritmici) e con le seguenti sostanze che possono indurre torsioni di punta (tachicardia ventricolare) (che comprendono alcuni antiaritmici), essendo l'ipopotassiemia un fattore predisponente per la comparsa di torsioni di punta:

- 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 agenti (ad es., bepridil, cisapride, difemanile, eritromicina endovenosa, alofantrina, mizolastina, pentamidina, terfenadina, vincamina endovenosa).

### *Sali di calcio*

I diuretici tiazidici possono aumentare le concentrazioni sieriche di calcio a causa della ridotta escrezione. Nel caso siano prescritti integratori di calcio, è necessario monitorarne i livelli sierici e deve essere aggiustato di conseguenza il dosaggio di calcio.

### *Interazioni con le analisi di laboratorio*

A causa del loro effetto sul metabolismo del calcio, i tiazidici possono interferire con i test della 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 dai diuretici, esiste un maggiore rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate di mezzo iodato.

I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

### *Amfotericina B (parenterale), corticosteroidi, ACTH, lassativi stimolanti o glicirrizina (contenuta nella liquirizia)*

L'idroclorotiazide può intensificare lo squilibrio elettrolitico, specialmente l'ipopotassiemia.

## **4.6 Gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

L'uso di inibitori del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è consigliato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di AIIRA è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica riguardante il rischio di teratogenicità in seguito all'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non è stata conclusiva, tuttavia non è possibile escludere un lieve aumento del rischio. Mentre non sono disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con gli AIIRA, possono esistere rischi simili per questa classe di farmaci. Salvo che il proseguimento della terapia con AIIRA sia considerato fondamentale, le pazienti che hanno in programma una gravidanza devono passare a trattamenti antipertensivi alternativi con un profilo di sicurezza accertato per l'uso in gravidanza. Una volta diagnosticata una gravidanza, il trattamento con losartan potassico/idroclorotiazide deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È stato accertato che l'esposizione alla terapia con losartan potassico/idroclorotiazide durante il secondo e il terzo trimestre induce fetotossicità umana (funzionalità renale diminuita, oligoidramnios, ossificazione cranica ritardata) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere anche paragrafo 5.3). In caso di esposizione a losartan potassico/idroclorotiazide a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I bambini le cui madri hanno assunto losartan potassico/idroclorotiazide devono essere tenuti sotto attenta osservazione per ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

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

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione, l'uso di idroclorotiazide 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 usata per il trattamento dell'edema gestazionale, dell'ipertensione gestazionale e della 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 usata per il trattamento dell'ipertensione essenziale in donne in gravidanza, eccetto che in rare situazioni dove nessun altro trattamento potrebbe essere usato.

#### Allattamento

##### *Losartan*

Poiché non sono disponibili informazioni in merito all'uso di losartan durante l'allattamento al seno, il losartan non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con profili di sicurezza meglio accertati, specialmente in caso di allattamento di neonati o bambini prematuri.

##### *Idroclorotiazide*

L'idroclorotiazide viene secreta in piccole quantità nel latte materno. I tiazidici somministrati ad alto dosaggio che provocano una diuresi intensa possono inibire la produzione di latte. L'uso di idroclorotiazide durante l'allattamento al seno è sconsigliato. Se il farmaco deve essere somministrato durante l'allattamento, le dosi devono essere limitate al minimo.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari il paziente deve considerare la possibilità che si verifichino episodi occasionali di capogiro o sonnolenza come effetto della terapia antipertensiva, in particolare all'inizio del trattamento o dopo un aumento della dose.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli eventi avversi elencati di seguito sono stati classificati, ove opportuno, per classe di organi e frequenza, secondo la seguente convenzione:

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:	$< 1/10.000$

Frequenza ignota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Negli studi clinici condotti con losartan sale potassico e idroclorotiazide, non sono stati osservati eventi avversi specifici di questa associazione di sostanze. Gli eventi avversi sono stati limitati a quelli riportati in precedenza con losartan sale potassico e/o idroclorotiazide.

Negli studi clinici controllati sull'ipertensione essenziale, il capogiro è l'unico effetto avverso riportato come correlato al farmaco 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.

Accanto a questi effetti, vi sono poi le seguenti reazioni avverse riportate dopo la commercializzazione del prodotto.

##### *Patologie epatobiliari*

Raro: epatite

##### *Esami diagnostici*

Raro: iperpotassiemia, aumento dei valori di ALT



Ulteriori eventi avversi che sono stati osservati con i singoli componenti dell'associazione e possono considerarsi come potenziali eventi avversi con la somministrazione della combinazione losartan potassico/idroclorotiazide, sono:

### Losartan

#### *Patologie ematiche e del sistema linfatico*

Non comune: anemia, porpora di Henoch-Schönlein, 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, disturbi legati all'ansia, disturbi da panico, confusione, depressione, sogni insoliti, disturbi del sonno, sonnolenza, disturbi della memoria

#### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: cefalea, capogiri

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

#### *Patologie dell'occhio*

Non comune: visione offuscata, bruciore/irritazione agli occhi, 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 atrioventricolare di grado II, evento cerebrovascolare, infarto miocardico, palpitazioni, aritmie (fibrillazione atriale, bradicardia sinusale, tachicardia, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare)

#### *Patologie vascolari*

Non comune: vasculite

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

Comune: tosse, infezioni delle alte vie respiratorie, congestione nasale, sinusite, disturbi sinusali

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

#### *Patologie gastrointestinali*

Comune: dolore addominale, nausea, diarrea, dispepsia

Non comune: stipsi, dolore ai denti, secchezza delle fauci, flatulenza, gastrite, vomito

#### *Patologie epatobiliari*

Frequenza non nota: anomalie della funzione epatica

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

Non comune: alopecia, dermatite, secchezza della pelle, eritema, arrossamento, fotosensibilità, prurito, eruzione cutanea, orticaria, sudorazione

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Comune crampi muscolari, dolore alla schiena, dolore alle gambe, mialgia  
Non comune: dolore alle braccia, gonfiore alle articolazioni, dolore al ginocchio, dolore muscoloscheletrico, dolore alle spalle, rigidità, artralgia, artrite, coxalgia, fibromialgia, debolezza muscolare  
Frequenza non nota: rabdomiolisi

*Patologie renali e urinarie*

Non comune: nicturia, minzione frequente, infezioni del tratto urinario

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

Non comune: calo della libido, impotenza

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comune astenia, affaticamento, dolore toracico  
Non comune: edema facciale, febbre

*Esami diagnostici*

Comune iperpotassiemia, lieve riduzione dell'ematokrito e dell'emoglobina  
Non comune: leggero aumento dei livelli sierici di urea e creatinina  
Molto raro: aumento degli enzimi epatici e della bilirubina

*Idroclorotiazide*

*Patologie ematiche e del sistema linfatico*

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, ipopotassiemia, iponatremia

*Disturbi psichiatrici*

Non comune: insonnia

*Patologie del sistema nervoso*

Comune cefalalgia

*Patologie dell'occhio*

Non comune: visione offuscata transitoria, xantopsia

*Patologie vascolari*

Non comune: angite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Non comune: difficoltà respiratoria, incluse polmonite ed edema polmonare

*Patologie gastrointestinali*

Non comune: sialoadenite, spasmi, irritazione allo stomaco, nausea, vomito, diarrea, stipsi

*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: crampi 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, capogiri

### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio da losartan potassico/idroclorotiazide. Il trattamento è sintomatico e di supporto. La terapia in corso con losartan potassico/idroclorotiazide deve essere interrotta e il paziente attentamente sorvegliato. Tra le misure suggerite vi sono l'induzione di emesi, se l'ingestione è recente, e la correzione di disidratazione, squilibrio elettrolitico, coma epatico e ipotensione secondo procedure stabilite.

#### Losartan

Sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo. Le manifestazioni più probabili in caso di sovradosaggio sono ipotensione e tachicardia; in seguito alla stimolazione parasimpatica (vagale) potrebbe insorgere bradicardia. Se si verificasse ipotensione sintomatica, va intrapreso un trattamento di supporto.

Né losartan né il metabolita attivo possono essere eliminati mediante emodialisi.

#### Idroclorotiazide

I segni e sintomi più comunemente osservati sono quelli prodotti dalla deplezione elettrolitica (ipopotassiemia, ipocloremia, iponatriemia) e dalla disidratazione conseguente a un'eccessiva diuresi. In caso sia stata somministrata anche la digitale, l'ipopotassiemia può accentuare l'aritmia cardiaca. Non è stato ancora stabilito fino a che punto l'idroclorotiazide può essere eliminata tramite l'emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II e diuretici

Codice ATC: C09DA01

#### Losartan-idroclorotiazide

È stato osservato che i componenti di questa associazione fissa hanno un effetto additivo sulla riduzione della pressione sanguigna, abbassandola in maniera più significativa rispetto ai componenti somministrati singolarmente. Si ritiene che questo effetto sia il risultato delle azioni complementari di entrambi i componenti. Inoltre, come risultato del suo effetto diuretico, l'idroclorotiazide aumenta l'attività della renina plasmatica, incrementa 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 dell'aldosterone, tende ad attenuare la perdita di potassio associata al diuretico.

È stato dimostrato che il losartan possiede un lieve e transitorio effetto uricosurico, mentre si è osservato che l'idroclorotiazide causa modesti incrementi dell'acido urico; l'associazione losartan/idroclorotiazide tende ad attenuare l'iperuricemia indotta dal diuretico.

L'effetto antipertensivo di losartan potassico/idroclorotiazide persiste per un periodo di 24 ore. Negli studi clinici della durata di almeno un anno, l'effetto antipertensivo è stato mantenuto con la terapia continuata. Nonostante la riduzione significativa della pressione sanguigna, la somministrazione di losartan potassico/idroclorotiazide non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla frequenza cardiaca. Alcuni studi clinici hanno evidenziato che dopo 12 settimane di terapia con losartan 50 mg/idroclorotiazide 12,5 mg, la pressione arteriosa diastolica a fine effetto in posizione seduta era diminuita in media di 13,2 mm Hg.

Losartan potassico/idroclorotiazide si è dimostrato efficace nel ridurre la pressione sanguigna in pazienti di sesso maschile e femminile, di colore e non, giovani (<65 anni) e meno giovani (≥65 anni), ed è altresì efficace nel trattamento di tutti i gradi di ipertensione.

### Losartan

Losartan è un antagonista orale sintetico dei recettori dell'angiotensina II (del tipo AT1). L'angiotensina II, potente vasocostrittore, è il principale ormone vasoattivo del sistema renina-angiotensina e uno dei principali determinanti fisiopatologici dell'ipertensione. L'angiotensina II si lega al recettore AT1 riscontrato in molti tessuti (ad es., muscolo liscio vascolare, surrene, reni e cuore) e stimola diverse azioni biologiche importanti tra cui la vasocostrizione e il rilascio di aldosterone. L'angiotensina II stimola inoltre la proliferazione cellulare della muscolatura liscia.

Losartan blocca selettivamente il recettore AT1. Sia losartan, sia il suo metabolita acido carbossilico farmacologicamente attivo E-3174 bloccano *in vitro* e *in vivo* tutte le azioni fisiologicamente significative dell'angiotensina II, indipendentemente della fonte e dalla via di sintesi.

Il losartan non esercita un effetto agonistico, né blocca altri recettori ormonali o canali ionici importanti nella regolazione cardiovascolare. Inoltre, losartan non inibisce l'ACE (chininasi II), l'enzima che degrada la bradichinina. Di conseguenza, non si verifica un aumento degli eventi avversi mediati dalla bradichinina.

Durante la somministrazione di losartan, l'eliminazione del feedback negativo dell'angiotensina II sulla secrezione di renina determina un aumento dell'attività della renina plasmatica (ARP). Aumenti dell'ARP portano ad aumenti dell'angiotensina II nel plasma. Malgrado detti aumenti, si mantengono l'attività antipertensiva e la soppressione della concentrazione plasmatica dell'aldosterone, indicando un blocco efficace dei recettori dell'angiotensina II. Dopo l'interruzione di losartan, i valori di ARP e angiotensina II diminuiscono ai livelli basali entro tre giorni.

Sia losartan, sia il suo principale metabolita attivo presentano un'affinità di gran lunga superiore per il recettore AT1 rispetto al recettore AT2. Il metabolita attivo è dalle 10 alle 40 volte più attivo del losartan in base al rapporto peso/peso.

In uno studio specificamente realizzato per valutare l'incidenza della tosse nei pazienti trattati con losartan rispetto a quelli trattati con ACE inibitori, l'incidenza della tosse è stata simile fra i pazienti trattati con losartan o idroclorotiazide ed è risultata significativamente inferiore a quella osservata nei pazienti trattati con un ACE inibitore. Inoltre, in un'analisi globale di 16 studi clinici in doppio cieco condotti su 4131 pazienti, l'incidenza della tosse riferita spontaneamente dai pazienti trattati con losartan è risultata simile (3,1%) a quella dei pazienti cui era stato somministrato placebo (2,6%) o idroclorotiazide (4,1%), mentre nel gruppo trattato con gli ACE inibitori l'incidenza è stata dell'8,8%.

Nei pazienti ipertesi non diabetici con proteinuria, la somministrazione di losartan potassico riduce in maniera significativa la proteinuria e la frazione di escrezione urinaria di albumina e delle IgG. Il losartan conserva la velocità di filtrazione glomerulare e riduce la frazione di filtrazione. Generalmente, il losartan causa una riduzione dei livelli di acido urico sierico (di solito <0,4 mg/dl), che persiste durante la terapia cronica.

Il losartan non ha effetti sui riflessi autonomi, né un effetto prolungato sulla norepinefrina plasmatica.

Nei pazienti con insufficienza ventricolare sinistra, le dosi di losartan da 25 mg e 50 mg hanno prodotto effetti emodinamici e neuro-ormonali positivi, caratterizzati rispettivamente da un aumento dell'indice cardiaco e una diminuzione di pressione capillare polmonare d'incuneamento, resistenza vascolare sistemica, pressione arteriosa sistemica media e frequenza cardiaca e da una riduzione delle concentrazioni circolanti di aldosterone e norepinefrina. L'occorrenza dell'ipotensione era correlata alla dose in questi pazienti con insufficienza cardiaca.

#### *Studi sull'ipertensione*

Negli studi clinici controllati, la somministrazione di losartan una volta al giorno in pazienti con ipertensione essenziale da lieve a moderata ha ridotto significativamente la pressione sistolica e diastolica. La misurazione della pressione arteriosa a 24 ore dalla somministrazione rispetto a 5-6 ore dalla somministrazione ha rivelato una riduzione della pressione arteriosa nelle 24 ore; il ritmo diurno naturale si è mantenuto. La riduzione della pressione arteriosa alla fine del periodo dell'intervallo di dosaggio ammontava al 70-80% dell'effetto osservato dopo 5-6 ore dalla somministrazione.

L'interruzione di losartan nei pazienti ipertesi non ha causato l'aumento repentino della pressione arteriosa (effetto rebound). Malgrado la riduzione notevole della pressione arteriosa, il losartan non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sulla frequenza cardiaca.

Il losartan è analogamente efficace nell'uomo e nella donna, nell'iperteso giovane (di età inferiore a 65 anni) e nell'anziano.

#### *Studio LIFE*

Lo studio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension, Intervento di losartan nella riduzione degli endpoint nell'ipertensione) è uno studio randomizzato, in triplo cieco, con controllo attivo condotto su 9193 pazienti ipertesi di età compresa tra 55 e 80 anni con ipertrofia ventricolare sinistra documentata da ECG. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con losartan 50 mg o atenololo 50 mg una volta al giorno. In caso di non raggiungimento della pressione arteriosa bersaglio (<140/90 mmHg), veniva inizialmente aggiunta idroclorotiazide (12,5 mg) e successivamente, se necessario, si aumentava la dose di losartan o atenololo a 100 mg una volta al giorno. Al fine di raggiungere la pressione arteriosa bersaglio venivano aggiunti anche altri agenti antiipertensivi, a eccezione degli ACE inibitori, antagonisti dell'angiotensina II e betabloccanti.

Il follow-up è stato eseguito per un periodo medio di 4,8 anni.

L'endpoint primario è stato quello composito della morbilità e mortalità cardiovascolare, determinato come riduzione dell'incidenza combinata di morte cardiovascolare, ictus e infarto miocardico. La pressione arteriosa si è abbassata in modo significativo a livelli analoghi nei due gruppi. Il trattamento con losartan ha dato una riduzione del rischio pari al 13,0% ( $p=0,021$ , intervallo di confidenza al 95% = 0,77-0,98) rispetto all'atenololo nei pazienti che hanno raggiunto l'endpoint composito primario. Ciò si poteva attribuire principalmente a una riduzione dell'incidenza di ictus. Il trattamento con losartan ha portato a una riduzione del rischio di ictus pari al 25% rispetto all'atenololo ( $p=0,001$ , intervallo di confidenza al 95% = 0,63-0,89). I tassi di morte cardiovascolare e infarto miocardico non sono risultati significativamente diversi tra i gruppi di trattamento.

#### Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antipertensivo delle tiazidi non è completamente noto. Le tiazidi agiscono sui meccanismi tubulari renali del riassorbimento elettrolitico, aumentando direttamente l'escrezione di sodio e cloro in quantità pressoché equivalente. L'azione diuretica dell'idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica e aumenta la secrezione di aldosterone, con conseguenti aumenti della perdita urinaria di potassio e bicarbonato e diminuzioni del potassio sierico. Il legame renina-aldosterone è mediato dall'angiotensina II, pertanto la co-somministrazione di un antagonista del recettore dell'angiotensina II tende a invertire la perdita di potassio associata ai diuretici tiazidici.

Dopo l'uso orale, la diuresi ha inizio entro 2 ore, con picchi dopo circa 4 ore, e dura approssimativamente da 6 a 12 ore. L'effetto antipertensivo persiste fino a 24 ore.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

#### *Losartan*

In seguito alla somministrazione orale, losartan è ben assorbito e subisce il metabolismo di primo passaggio, formando un metabolita attivo acido carbossilico e altri metaboliti inattivi. La biodisponibilità sistemica delle compresse di losartan è del 33% circa. Il losartan e il suo metabolita attivo raggiungono picchi medi di concentrazione rispettivamente in 1 ora e in 3-4 ore. Non è stato osservato nessun effetto clinicamente significativo sul profilo di concentrazione plasmatica del losartan quando il farmaco è stato somministrato dopo un pasto standard.

### Distribuzione

#### *Losartan*

Sia losartan, sia il metabolita attivo hanno un tasso di legame alle proteine plasmatiche pari o superiore al  $\geq 99\%$ , principalmente all'albumina. Il volume di distribuzione di losartan è di 34 litri. Studi condotti sui ratti dimostrano che il passaggio del losartan attraverso la barriera ematoencefalica è scarso o nullo.

#### *Idroclorotiazide*

L'idroclorotiazide attraversa la placenta, ma non la barriera ematoencefalica, e viene escreta nel latte materno.

### Biotrasformazione

#### *Losartan*

Circa il 14% di una dose di losartan somministrata per via endovenosa o orale viene convertito nel metabolita attivo. In seguito alla somministrazione orale e per endovena di losartan potassico  $^{14}\text{C}$ -marcato, la radioattività plasmatica in circolo è attribuita principalmente 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, tra i quali due metaboliti maggiori che si generano per idrossilazione della catena laterale butilica e un metabolita minore, l'N-2 tetrazolo-glucuronide.

### Eliminazione

#### *Losartan*

La clearance plasmatica del losartan e del suo metabolita attivo è rispettivamente di circa 600 ml/min. e 50 ml/min. La clearance renale del losartan e del suo metabolita attivo è rispettivamente di circa 74 ml/min. e 26 ml/min. Quando il losartan viene somministrato oralmente, il 4% circa della dose viene escreto immodificato nelle urine e il 6% circa della dose viene escreto nelle urine come metabolita attivo. La farmacocinetica di losartan e del suo metabolita attivo è lineare con dosi orali di losartan potassico fino a 200 mg.

In seguito alla somministrazione orale, le concentrazioni plasmatiche di losartan e del suo metabolita attivo calano in modo poliesponenziale con un'emivita terminale rispettivamente di 2 ore e 6-9 ore circa. Durante il monodosaggio giornaliero con 100 mg, né il losartan, né il suo metabolita attivo si accumulano in modo significativo nel plasma.

L'escrezione sia biliare sia urinaria contribuisce all'eliminazione di losartan e dei suoi metaboliti. Dopo una dose orale di losartan <sup>14</sup>C-marcato nell'uomo, il 35% circa della radioattività viene recuperato nelle urine e il 58% circa nelle feci.

#### *Idroclorotiazide*

L'idroclorotiazide non viene metabolizzata, ma è rapidamente eliminata per via renale. Con il monitoraggio dei livelli plasmatici per almeno 24 ore, si è osservato che l'emivita plasmatica variava in un range di 5,6 e 14,8 ore. Almeno il 61% della dose orale è eliminata in forma immodificata entro 24 ore.

#### Caratteristiche nei pazienti

##### *Losartan-idroclorotiazide*

Le concentrazioni plasmatiche del losartan e del suo metabolita attivo e l'assorbimento dell'idroclorotiazide nei pazienti anziani ipertesi non sono significativamente diversi da quelli riscontrati negli ipertesi giovani.

##### *Losartan*

Dopo la somministrazione orale in pazienti affetti da cirrosi epatica alcolica da lieve a moderata, sono state rilevate concentrazioni plasmatiche di losartan e del suo metabolita attivo maggiori rispettivamente di 5 volte e di 1,7 volte rispetto a quelle osservate in un gruppo di volontari giovani di sesso maschile.

Né losartan, né il metabolita attivo possono essere eliminati mediante emodialisi.

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

I dati preclinici non rivelano particolari rischi per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di farmacologia generale, genotossicità e potenziale cancerogeno. Il potenziale tossico dell'associazione losartan/idroclorotiazide è stato valutato negli studi sulla tossicità cronica per una durata massima di sei mesi in ratti e cani dopo la somministrazione orale; le alterazioni osservate in questi studi con l'associazione erano attribuibili principalmente al losartan. La somministrazione di losartan/idroclorotiazide ha indotto una riduzione dei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito), un aumento dell'azoto ureico nel siero, una diminuzione del peso cardiaco (senza correlazione istologica) e alterazioni gastrointestinali (lesioni della membrana mucosa, ulcere, erosioni, emorragie). Non sono emerse evidenze di teratogenicità nei ratti o nei conigli trattati con l'associazione losartan/idroclorotiazide. La tossicità fetale nei ratti, evidenziata da un lieve aumento delle costole soprannumerarie nella generazione F1, è stata osservata nelle femmine trattate prima e durante la gestazione. Come osservato negli studi sul losartan in monoterapia, gli effetti avversi fetali e neonatali, inclusa la tossicità renale e il decesso fetale, sono occorsi nelle femmine di ratto trattate con l'associazione losartan/idroclorotiazide durante le fasi avanzate di gestazione e/o l'allattamento.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo:* Monoidrato di lattosio  
Amido pregelatinizzato (mais)  
Cellulosa microcristallina  
Magnesio stearato

*Film di rivestimento:* Poli(vinil alcool) – parzialmente idrolizzato  
Biossido di titanio (E171)  
Macrogol 3350  
Talco

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

18 mesi

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

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

## **6.5 Natura e contenuti del contenitore**

Blister di colore bianco opaco in PVC/PE/PVdC – alluminio  
Formati delle confezioni: blister di 28, 30, 56, 60, 90, 98 e 100 compresse rivestite con film. 50x1 unità posologica (confezione ospedaliera) di compresse rivestite con film.

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 Italia S.r.l. Via Messina, 38 - 20154 Milano

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

041268018/M - "100 MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL  
041268020/M - "100 MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL  
041268032/M - "100 MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL  
041268044/M - "100 MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL  
041268057/M - "100 MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL  
041268069/M - "100 MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL  
041268071/M - "100 MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL  
041268083/M - "100 MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50X1 COMPRESSE IN BLISTER MONODOSE PVC/PE/PVDC-AL CONFEZIONE OSPEDALIERA

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

Giugno 2012



## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2012

Agenzia Italiana del Farmaco