

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Losartan/Iidroclorotiazide Bluefish 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Losartan/Iidroclorotiazide Bluefish 100 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUANTITATIVA E QUALITATIVA

Losartan/Iidroclorotiazide Bluefish 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film contiene: 50 mg di losartan potassico e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Losartan/Iidroclorotiazide Bluefish 100 mg/25 mg compresse rivestite con film contiene: 100 mg di losartan potassico e 25 mg di idroclorotiazide

Eccipienti:

Losartan/Iidroclorotiazide Bluefish 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film contiene 155,00 mg di lattosio monoidrato.

Losartan/Iidroclorotiazide Bluefish 100 mg/25 mg compresse rivestite con film contiene 310,00 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Losartan/Iidroclorotiazide Bluefish 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film si presenta in compresse di colore giallo e di forma oblunga, con linea di incisione.

Losartan/Iidroclorotiazide Bluefish 100 mg/25 mg compresse rivestite con film si presenta in compresse di colore giallo e di forma rotonda, con linea di incisione.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolare la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Losartan/Iidroclorotiazide Bluefish è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti nei quali la pressione sanguigna non è adeguatamente controllata con losartan o idroclorotiazide in monoterapia.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Questo prodotto medicinale è disponibile in due dosaggi: 50 mg/12,5 mg e 100 mg/25 mg

Modo di somministrazione:

Losartan/Iidroclorotiazide Bluefish può essere somministrato con altri agenti antiipertensivi.

Losartan/Iidroclorotiazide Bluefish deve essere ingerito con un bicchiere d'acqua.

Losartan/Iidroclorotiazide Bluefish può essere somministrato a stomaco pieno o a stomaco vuoto.

Ipertensione

Il losartan e l'idroclorotiazide non devono essere somministrati come terapia iniziale, ma in quei pazienti la cui pressione sanguigna non viene adeguatamente controllata attraverso la sola somministrazione di losartan potassico o di idroclorotiazide.

Si raccomanda di aggiustare il dosaggio dei singoli componenti (losartan ed idroclorotiazide).

Quando opportuno dal punto di vista clinico, si può valutare il passaggio diretto dalla monoterapia alla combinazione fissa in quei pazienti in cui la pressione sanguigna non è adeguatamente controllata.

La dose abituale di mantenimento di Losartan/Idroclorotiazide Bluefish è di una compressa di Losartan/Idroclorotiazide Bluefish 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/idroclorotiazide 12,5 mg) una volta al giorno. Nei pazienti che non rispondono adeguatamente al Losartan/Idroclorotiazide Bluefish 50 mg/12,5 mg, il dosaggio può essere aumentato ad una compressa di Losartan/Idroclorotiazide Bluefish 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/idroclorotiazide 25 mg) una volta al giorno. La dose massima è di una compressa di Losartan/Idroclorotiazide Bluefish 100 mg/25 mg una volta al giorno. In generale, l'effetto antiipertensivo viene raggiunto tra le tre e le quattro settimane dopo l'inizio della terapia.

Uso in pazienti con compromissione della funzione renale ed emodializzati

Non è richiesto un aggiustamento iniziale del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min). Le compresse di losartan ed idroclorotiazide non sono consigliate in pazienti in emodialisi. Le compresse di Losartan/Idroclorotiazide non devono essere somministrate a pazienti con grave compromissione della funzione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Uso in pazienti con deplezione del volume intravascolare

La deplezione volumica e/o sodica deve essere corretta prima di somministrare le compresse di Losartan/Idroclorotiazide.

Uso in pazienti con compromissione della funzione epatica

Losartan/Idroclorotiazide è controindicato in pazienti con grave compromissione della funzione epatica (vedi paragrafo 4.3.).

Uso negli anziani

L'adeguamento del dosaggio non è generalmente necessario negli anziani.

Uso nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni di età)

Non c'è esperienza sull'uso del prodotto nei bambini e negli adolescenti. Di conseguenza, Losartan/Idroclorotiazide non deve essere somministrato ai bambini ed agli adolescenti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad altri derivati della sulfonamide o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Ipotassiemia o ipercalcemia resistenti a terapia
- Grave compromissione della funzionalità epatica; colestasi e disordini ostruttivi biliari
- Iposodiemia refrattaria
- Iperuricemia/gotta sintomatica

- II e III trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <30 ml/min)
- Anuria

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Losartan

Angioedema

I pazienti con 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

Può verificarsi ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose, in pazienti con deplezione volumica e/o sodica a seguito di intensa terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. Tali condizioni devono essere corrette prima della somministrazione di Losartan/Idroclorotiazide Bluefish (vedere paragrafi 4.2. e 4.3.).

Squilibrio elettrolitico

Lo squilibrio elettrolitico è comune nei pazienti con funzione renale compromessa, con o senza diabete, e deve essere preso in considerazione. Di conseguenza, le concentrazioni di potassio nel sangue ed i valori di clearance della creatinina devono essere monitorati attentamente, in particolar modo nei pazienti con insufficienza cardiaca e con valori di clearance della creatinina compresi tra 30 e 50 ml/ min.

L'uso simultaneo di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio e surrogati del sale contenenti potassio non è consigliato quando si assume Losartan/Idroclorotiazide (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione della funzionalità epatica

Sulla base dei dati di farmacocinetica che dimostrano un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche di losartan nei pazienti affetti da cirrosi, Losartan/Idroclorotiazide Bluefish deve essere somministrato con cautela in pazienti con anamnesi di compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata. Non c'è esperienza terapeutica relativamente alla somministrazione di losartan in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica. Pertanto, la somministrazione di Losartan/Idroclorotiazide Bluefish è controindicata in pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Compromissione della funzionalità renale

Quale conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono state osservate delle alterazioni della funzionalità renale, inclusa insufficienza renale (in particolare nei pazienti la cui funzione renale dipende dal sistema renina-angiotensina-aldosterone, come nel caso di pazienti affetti da grave insufficienza cardiaca o da disfunzione renale preesistente).

Analogamente ad altri farmaci che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono stati osservati anche degli incrementi dei livelli di urea e di creatinina nel sangue in pazienti affetti da stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi unilaterale in caso di rene unico. Tali modificazioni della funzionalità renale possono risultare reversibili interrompendo la terapia. Il Losartan deve essere usato con cautela in pazienti affetti da stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi unilaterale in caso di rene unico.

Trapianto renale

Non vi sono esperienze in pazienti sottoposti recentemente a trapianto di rene.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario generalmente non rispondono ai medicinali antiipertensivi che agiscono per inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto l'uso di Losartan/Idroclorotiazide Bluefish non è raccomandato.

Coronaropatia e malattia cerebrovascolare

Analogamente a qualsiasi altro agente antiipertensivo, una diminuzione eccessiva della pressione sanguigna in pazienti affetti da malattia cardiovascolare ischemica e malattia cerebrovascolare ischemica può causare infarto miocardico o ictus.

Insufficienza cardiaca

Nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca, con o senza compromissione renale, sussiste - come per gli altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, il rischio di grave ipotensione arteriosa e compromissione renale (spesso acuta).

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Analogamente agli altri vasodilatatori, si richiede speciale cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitrale o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Differenze etniche

Analogamente a quanto osservato con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, il losartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina risultano apparentemente meno efficaci nella riduzione della pressione sanguigna nella popolazione di colore rispetto alla popolazione non di colore, probabilmente a seguito di una maggiore prevalenza di condizioni con bassi livelli di renina nella popolazione ipertesa di colore.

Gravidanza

Il trattamento con Losartan/Idroclorotiazide Bluefish non deve essere iniziato durante la gravidanza. A meno che la terapia continuativa con Losartan/Idroclorotiazide non sia ritenuta essenziale, le pazienti che hanno programmato una gravidanza devono essere indirizzate verso trattamenti antiipertensivi alternativi, con un comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata la gravidanza, il trattamento con Losartan/Idroclorotiazide Bluefish deve essere interrotto immediatamente, e, se opportuno, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Idroclorotiazide

Ipotensione e squilibrio elettrolitico/idrico

Analogamente a tutte le altre terapie per l'ipertensione, in alcuni pazienti può verificarsi ipotensione sintomatica. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione in merito a segni clinici di squilibrio idrico o elettrolitico, es. deplezione volêmica, iposodiemia, alcalosi ipocloremica, ipomagnesiemia o ipopotassiemia, che possono verificarsi durante episodi intercorrenti di diarrea o vomito. In tali pazienti la determinazione periodica degli elettroliti nel siero deve essere eseguita ad intervalli adeguati. Nei pazienti edematosi durante la stagione calda può verificarsi iponatriemia diluizionale.

Effetti metabolici ed endocrini

La terapia tiazidica può alterare la tolleranza al glucosio. Di conseguenza, può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio degli agenti antidiabetici, inclusa l'insulina (vedere paragrafo 4.5). Un diabete mellito latente può palesarsi durante terapia tiazidica.

I tiazidi possono indurre una riduzione dell'escrezione urinaria di calcio e determinare un aumento leggero e discontinuo di calcio nel siero. Una marcata ipercalcemia può suggerire la presenza di un iperparatiroidismo nascosto. L'assunzione di tiazidi deve essere sospesa prima di eseguire analisi sulla funzionalità paratiroidea.

Innalzamenti dei livelli di colesterolo e dei trigliceridi possono essere associati ad una terapia diuretica con tiazidi.

In alcuni pazienti la somministrazione di tiazidi può causare l'insorgenza di iperuricemia e/o gotta. Poiché l'impiego del losartan produce una diminuzione dell'acido urico, il losartan assunto in combinazione con l'idroclorotiazide attenua l'iperuricemia indotta dal diuretico.

Compromissione della funzionalità epatica

I tiazidi devono essere somministrati con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa o malattia epatica progressiva, poiché possono causare colestasi intraepatica, mentre piccole alterazioni dell'equilibrio idrico ed elettrolitico possono precipitare un coma epatico.

Losartan/Idroclorotiazide Bluefish è controindicato in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Altro

Nei pazienti trattati con tiazidi possono verificarsi reazioni di ipersensibilità con o senza una storia di allergia o asma bronchiale. Con l'uso di tiazidici è stata osservata l'esacerbazione o l'attivazione del lupus eritematoso sistemico.

Eccipienti

Questo prodotto medicinale contiene Lattosio monoidrato.

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Losartan

La Rifampicina ed il fluconazolo hanno dimostrato di ridurre i livelli del metabolita attivo. Le conseguenze cliniche di tali interazioni non sono state valutate.

Analogamente agli altri medicinali antagonisti dell'angiotensina II o dei suoi effetti, l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, triamterene, amiloride), integratori di potassio o altri surrogati del sale contenenti potassio, può provocare un incremento del potassio nel siero. La co-medicazione non è consigliabile.

Analogamente ad altri medicinali che influenzano l'escrezione di sodio, può ridursi l'escrezione di litio. Di conseguenza, i livelli di litio nel siero devono essere monitorati

attentamente qualora i sali di litio vengano somministrati congiuntamente ad antagonisti dei recettori dell'angiotensina II.

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II vengono somministrati simultaneamente a FANS (ad esempio inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico a dosi antinfiammatorie) e FANS non selettivi, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antiipertensivo.

L'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II o di diuretici e FANS può causare un aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale, inclusa insufficienza renale acuta, ed un aumento del potassio sierico, in particolar modo in pazienti con debole funzionalità renale preesistente. La combinazione deve essere somministrata con cautela, soprattutto nei pazienti anziani. I pazienti devono essere idratati adeguatamente e deve essere prestata attenzione al monitoraggio della funzionalità renale dopo l'avvio della terapia concomitante e ad intervalli regolari successivamente.

In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa trattati con farmaci antinfiammatori non steroidei, inclusi inibitori selettivi della cicloossigenasi II, la somministrazione simultanea di antagonisti dei recettori dell'angiotensina II può produrre un ulteriore deterioramento della funzionalità renale. Tali effetti sono generalmente reversibili.

Altre sostanze che inducono ipotensione quali antidepressivi triciclici, antipsicotici, baclofene, amifostina: l'uso concomitante di questi medicinali che riducono la pressione sanguigna può aumentare, come effetto principale o collaterale, il rischio di ipotensione.

Idroclorotiazide

Quando somministrati simultaneamente, i seguenti medicinali possono produrre interazioni con diuretici tiazidici:

Alcol, barbiturici, narcotici o antidepressivi

Può osservarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Farmaci antidiabetici (agenti orali ed insulina)

Il trattamento con tiazidici può influenzare la tolleranza al glucosio. Può risultare necessario un adeguamento del dosaggio del farmaco antidiabetico. La metformina deve essere somministrata con prudenza a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale correlata all'assunzione di idroclorotiazide.

Altri farmaci antiipertensivi

Effetto additivo.

Colestiramina e resine di colestipolo

L'assorbimento dell'idroclorotiazide è compromesso in presenza di resine a scambio anionico. Dosi singole di colestiramina o resine di colestipolo legano l'idroclorotiazide e riducono il suo assorbimento dal tratto gastrointestinale rispettivamente fino all'85% e al 43%.

Corticosteroidi, ACTH

Intensificata deplezione elettrolitica, in particolare ipopotassiemia.

Ammine pressorie (es. adrenalina)

Possibile diminuzione della risposta alle ammine pressorie, ma non tale da precluderne l'uso.

Miorilassanti non depolarizzanti (es. tubocurarina)

Possibile aumento della risposta ai miorilassanti.

Litio

Gli agenti diuretici riducono la clearance renale del litio e ne aumentano il rischio di tossicità; l'uso concomitante è sconsigliato.

Prodotti medicinali impiegati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfinpirazolo e allopurinolo)

Può essere necessario aggiustare il dosaggio dei farmaci uricosurici, in quanto l'idroclorotiazide può aumentare il livello sierico dell'acido urico. Può rendersi necessario un aumento del dosaggio di probenecid o sulfinpirazolo. La co-somministrazione di tiazidi può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Agenti anticolinergici (es. atropina, biperiden)

Incremento della biodisponibilità di diuretici di tipo tiazidico attraverso la riduzione della motilità gastrointestinale e la velocità di svuotamento dello stomaco.

Agenti citotossici (es. ciclofosfamide, metotrexato)

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

Salicilati

In caso di elevati dosaggi di salicilati, l'assunzione di idroclorotiazide può potenziare l'effetto tossico dei salicilati sul sistema nervoso centrale.

Metildopa

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

Ciclosporina

Il trattamento concomitante con ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicazioni di tipo gottoso.

Glicosidi digitalici

L'ipopotassiemia o l'ipomagnesiemia causate dai tiazidi possono favorire l'insorgenza di aritmie cardiache indotte dalla digitale.

Medicinali la cui azione è influenzata dagli squilibri di potassio sierico

Si raccomanda un monitoraggio periodico dei livelli sierici di potassio insieme ad un ECG quando si somministra Losartan/Idroclorotiazide con farmaci la cui azione è influenzata dagli squilibri di potassio sierico (per es. glicosidi digitalici ed antiaritmici) e con i seguenti medicinali che possono indurre torsioni di punta (tachicardia ventricolare) (compresi alcuni antiaritmici), considerando che l'ipopotassiemia costituisce un fattore predisponente alla comparsa di torsioni di punta (tachicardia ventricolare):

- Antiaritmici di classe Ia (es. chinidina, idrochinidina, disopiramide).
- Antiaritmici di classe III (es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide).
- Alcuni antipsicotici (es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo).

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

Sali di calcio

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa della ridotta escrezione. Qualora vengano prescritti integratori di calcio, è dunque necessario monitorarne i livelli sierici ed aggiustare conseguentemente il dosaggio di calcio.

Interazioni con gli esami di laboratorio

A causa dei loro effetti sul metabolismo del calcio, i tiazidici possono interferire con gli esami relativi alla funzionalità paratiroidea (vedere paragrafo 4.4).

Carbamazepina

Rischio di iposodiemia sintomatica. E' necessario un monitoraggio clinico e biologico.

Mezzi di contrasto iodati

In caso di disidratazione indotta da diuretici, sussiste un maggior rischio di insufficienza renale acuta, soprattutto con dosaggi elevati di prodotto iodato.

I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

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

La somministrazione di idroclorotiazide può intensificare lo squilibrio elettrolitico, in particolare l'ipopotassiemia.

4.6. Gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di Losartan/Idroclorotiazide Bluefish non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di Losartan/Idroclorotiazide Bluefish è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Le prove epidemiologiche relative al rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non sono state conclusive; tuttavia un leggero aumento del rischio non può essere escluso. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con gli Inibitori dei Recettori dell'Angiotensina II (AIIRAs), un rischio simile può sussistere per questa classe di farmaci. A meno che la terapia continuativa con ARB non venga ritenuta essenziale, le pazienti che hanno programmato una gravidanza devono ricevere dei trattamenti antiipertensivi alternativi, con un profilo di sicurezza comprovato in gravidanza. Quando lo stato di gravidanza viene confermato, il trattamento con Losartan/Idroclorotiazide Bluefish deve essere interrotto immediatamente e, se opportuno, si deve iniziare una terapia alternativa.

E' noto che l'esposizione a Losartan/Idroclorotiazide Bluefish durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza può indurre fetotossicità umana (diminuita funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere anche paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

Qualora l'esposizione a Losartan/Idroclorotiazide Bluefish sia avvenuta a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si consiglia un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I bambini le cui madri hanno assunto Losartan/Idroclorotiazide Bluefish devono essere sottoposti ad attenta osservazione relativamente all'ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

L'esperienza relativa all'assunzione di idroclorotiazide durante la gravidanza è ridotta, in particolar modo per quanto riguarda il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Considerando il meccanismo d'azione farmacologica dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare e causare conseguenze fetali e neonatali quali ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere impiegato per il trattamento di edema gestazionale, ipertensione gestazionale o pre-eclampsia a causa del rischio di diminuzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, in assenza di effetti benefici sul corso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere impiegato per il trattamento dell'ipertensione essenziale in donne gravide, eccezion fatta per rare situazioni in cui non può essere applicato nessun altro trattamento.

Allattamento

Antagonisti dei Recettori dell'Angiotensina II (AIIRAs):

Poiché non è disponibile alcuna informazione relativa all'uso di losartan durante l'allattamento al seno, l'uso di Losartan/Idroclorotiazide Bluefish è sconsigliato durante questo periodo e sono da preferirsi dei trattamenti alternativi, specie durante l'allattamento dei neonati o dei prematuri.

Idroclorotiazide

L'Idroclorotiazide viene escreto nel latte materno umano in quantità ridotta. Dosi elevate di tiazidici causano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di Losartan/Idroclorotiazide Bluefish durante l'allattamento non è raccomandato. In caso di utilizzo di Losartan/Idroclorotiazide Bluefish durante tale periodo, le dosi devono essere mantenute quanto più basse possibile.

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 l'attività di guida di veicoli o uso di macchinari, occorre tenere presente che occasionalmente nel corso della terapia antiipertensiva possono verificarsi episodi di capogiri o sonnolenza, soprattutto durante la fase iniziale del trattamento o quando la dose viene aumentata.

4.8. Effetti indesiderati

Gli eventi avversi riportati di seguito sono classificati opportunamente in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza, conformemente alle seguenti convenzioni:

Molto comuni ($\geq 1/10$)

Comuni ($\geq 1/100$, $<1/10$)

Non comuni ($\geq 1/1000$, $<1/100$)

Rari ($\geq 1/10000$, $<1/1000$)

Molto rari ($<1/10000$)

Non noti (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 questo farmaco di associazione. Gli eventi indesiderati si sono 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 indesiderato 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, sono state osservate ulteriori reazioni avverse successive alla commercializzazione del prodotto, come indicato di seguito:

Patologie epatobiliari

Rari: Epatite

Esami diagnostici

Rari: Iperpotassiemia, aumento dei valori di ALT

Vi sono poi i seguenti eventi avversi aggiuntivi che sono stati osservati con i singoli componenti dell'associazione, e possono considerarsi come potenziali effetti indesiderati della combinazione losartan potassico/idroclorotiazide:

Losartan

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comuni: Anemia, porpora di Henoch-Schönlein, ecchimosi, emolisi

Disturbi del sistema immunitario

Rari: Reazioni anafilattiche, angioedema, orticaria

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comuni: Anoressia, gotta

Disturbi psichiatrici

Comuni: Insonnia

Non comuni: Ansia, disturbo da ansia, disturbo da panico, confusione, depressione, sogni insoliti, disturbi del sonno, sonnolenza, turbe della memoria

Patologie del sistema nervoso

Comuni: Cefalea, capogiri

Non comuni: Nervosismo, parestesia, neuropatia periferica, tremore, emicrania, sincope

Patologie dell'occhio

Non comuni: Visione offuscata, bruciore/irritazione agli occhi, congiuntivite, diminuzione dell'acuità visiva

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comuni: Vertigini, tinnito

Patologie cardiache

Non comuni: Ipotensione, ipotensione ortostatica, sternalgia, angina pectoris, blocco AV di grado II, accidente cerebrovascolare, infarto miocardico, palpitazioni, aritmie (fibrillazione atriale, bradicardia sinusale, tachicardia, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare)

Patologie vascolari

Non comuni: Vasculite

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comuni: Tosse, infezione delle alte vie respiratorie, congestione nasale, sinusite, disturbo sinusale

Non comuni: Sofferenza faringea, faringite, laringite, dispnea, bronchite, epistassi, rinite, congestione respiratoria

Patologie gastrointestinali

Comuni: Dolore addominale, nausea, diarrea, dispepsia

Non comuni: Stipsi, mal di denti, secchezza delle fauci, flatulenza, gastrite, vomito

Patologie epatobiliari

Non noti: Alterazioni della funzionalità epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: Alopecia, dermatite, secchezza cutanea, eritema, arrossamento del viso, fotosensibilità, prurito, rash, orticaria, sudorazione

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comuni: Crampi muscolari, dolore alla schiena, dolore agli arti inferiori, mialgia

Non comuni: Dolore agli arti superiori, gonfiore alle articolazioni, dolore alle ginocchia, dolore a carico dell'apparato muscoloscheletrico, dolore alle spalle, rigidità, artralgia, artrite, coxalgia, fibromialgia, debolezza muscolare

Patologie renali e urinarie

Non comuni: Nicturia, minzione frequente, infezione delle vie urinarie

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comuni: Calo della libido, impotenza

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: Astenia, affaticamento, dolore toracico

Non comuni: Edema facciale, febbre

Esami diagnostici

Comuni: Iperpotassiemia, lieve riduzione dell'ematocrito e dell'emoglobina

Non comuni: Leggero incremento dei livelli sierici di urea e di creatinina

Molto rari: Incremento degli enzimi epatici e della bilirubina.

Idroclorotiazide

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comuni: Agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emolitica, leucopenia, porpora, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Rari: Reazione anafilattica

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comuni: Anoressia, iperglicemia, iperuricemia, ipopotassiemia, iposodiemia

Disturbi psichiatrici

Non comuni: Insonnia

Patologie del sistema nervoso

Comuni: Cefalalgia

Patologie dell'occhio

Non comuni: Visione offuscata transitoria, xantopsia

Patologie vascolari

Non comuni: Angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comuni: Sofferenza respiratoria inclusa polmonite ed edema polmonare

Patologie gastrointestinali

Non comuni: Sialoadenite, spasmi, irritazione allo stomaco, nausea, vomito, diarrea, stipsi

Patologie epatobiliari

Non comuni: Itero (colestasi intraepatica), pancreatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: Fotosensibilità, orticaria, necrolisi epidermica tossica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comuni: Crampi muscolari

Patologie renali e urinarie

Non comuni: Glicosuria, nefrite interstiziale, disfunzione renale, insufficienza renale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comuni: Febbre, capogiri

4.9. Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche relative al trattamento del sovradosaggio di Losartan/Idroclorotiazide Bluefish. Il trattamento è pertanto sintomatico e di supporto. La terapia in corso con Losartan/Idroclorotiazide Bluefish deve essere interrotta ed il paziente sottoposto ad attenta osservazione. Tra le misure suggerite per il caso vi sono l'induzione dell'emesi - se l'ingestione è avvenuta di recente - e la correzione della disidratazione, dello squilibrio elettrolitico, del coma epatico e dell'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; episodi di bradicardia possono verificarsi in seguito alla stimolazione parasimpatica (vagale). Qualora si osservi ipotensione sintomatica, è necessario attivare un trattamento di supporto.

Nè il losartan nè il suo metabolita attivo possono essere rimossi dal circolo mediante emodialisi.

Idroclorotiazide

I segni e sintomi più comunemente osservati sono quelli prodotti dalla deplezione elettrolitica (ipopotassiemia, ipocloremia, iposodiemia) e dalla disidratazione conseguente ad un'eccessiva diuresi. Qualora sia stata somministrata anche digitale, l'ipopotassiemia può accentuare l'aritmia cardiaca.

Non è stato ancora stabilito fino a che punto l'idroclorotiazide possa essere rimosso mediante emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'Angiotensina II e diuretici

Codice ATC: C09DA01

Losartan – Idroclorotiazide. I componenti di Losartan/Idroclorotiazide Bluefish (losartan e idroclorotiazide) hanno dimostrato di avere un effetto additivo sulla riduzione della pressione sanguigna, riducendola in misura maggiore rispetto ad entrambi i componenti separatamente. Si ritiene che questo effetto sia il risultato delle azioni complementari di entrambi i componenti. Inoltre, quale risultato del suo effetto diuretico, l'idroclorotiazide aumenta l'attività della renina plasmatica, incrementa la secrezione di aldosterone, diminuisce il livello di potassio sierico ed 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.

Losartan ha dimostrato di avere un effetto uricosurico lieve e transitorio. L'idroclorotiazide ha dimostrato di produrre un modesto aumento dei livelli di acido urico; la combinazione di losartan ed idroclorotiazide tende ad attenuare l'iperuricemia indotta dal diuretico.

L'effetto antiipertensivo del losartan e dell'idroclorotiazide si mantiene per un periodo di 24 ore. In studi clinici della durata minima di un anno, l'effetto antiipertensivo è stato mantenuto con la terapia continuata. Nonostante la riduzione significativa della pressione sanguigna, la somministrazione di losartan ed idroclorotiazide non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla frequenza cardiaca. Nelle sperimentazioni cliniche, dopo 12 settimane di terapia con Losartan 50 mg/Idroclorotiazide 12,5 mg, i valori minimi della pressione arteriosa diastolica in posizione seduta erano diminuiti in media di 13,2 mm Hg.

Il losartan e l'idroclorotiazide si sono dimostrati efficaci nel ridurre la pressione sanguigna negli uomini e nelle donne, in soggetti di colore e non e nei pazienti giovani (<65 anni) e meno giovani (≥ 65 anni) e sono altresì efficaci nel trattamento di tutti i gradi di ipertensione.

Losartan

Il losartan è un antagonista sintetico orale specifico del recettore dell'angiotensina II (tipo AT₁). L'angiotensina II, un forte vasocostrittore, è l'ormone attivo primario del sistema renina-angiotensina ed un importante fattore determinante della patofisiologia dell'ipertensione. L'angiotensina II si lega al recettore AT₁, presente in molti tessuti (ad es. muscolatura liscia vascolare, ghiandola surrenale, reni e cuore) e stimola importanti attività biologiche, inclusa la vasocostrizione ed il rilascio di aldosterone. L'angiotensina II stimola inoltre la proliferazione cellulare della muscolatura liscia.

Il Losartan blocca selettivamente il recettore AT₁. In vitro ed in vivo losartan ed il suo metabolita farmacologicamente attivo, l'acido carbossilico E-3174, bloccano tutte le azioni fisiologicamente rilevanti dell'angiotensina II, indipendentemente dall'origine o dal processo di sintesi.

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

Durante la somministrazione di losartan, l'interruzione del feedback negativo dell'angiotensina II sulla secrezione di renina, porta ad un aumento dell'attività reninica plasmatica (PRA) che causa, a sua volta, un incremento del livello plasmatico di angiotensina II. Nonostante questi aumenti, l'attività antiipertensiva e la soppressione della concentrazione di aldosterone nel sangue vengono mantenute, il che indica un blocco efficace del recettore dell'angiotensina II. Successivamente all'interruzione dell'assunzione di losartan, la PRA ed i valori di angiotensina II rientrano nei valori di base entro 3 giorni.

Sia il losartan che i suoi metaboliti attivi principali presentano un'affinità notevolmente maggiore per il recettore AT₁ rispetto al recettore AT₂. Il metabolita attivo è dalle 10 alle 40 volte più attivo del losartan su base ponderale.

In uno studio rivolto specificatamente alla valutazione dell'incidenza della tosse in pazienti trattati con il losartan rispetto a pazienti trattati con ACE inibitori, l'incidenza della tosse osservata nei pazienti che assumevano losartan o idroclorotiazide, risultava simile e significativamente inferiore rispetto ai pazienti trattati con ACE inibitori. Inoltre, in un'analisi complessiva di 16 sperimentazioni cliniche in doppio cieco su 4131 pazienti, l'incidenza della tosse, riferita spontaneamente dai pazienti trattati con losartan, risultava simile (3,1%) a quella dei pazienti trattati con placebo (2,6%) o idroclorotiazide (4,1%), laddove l'incidenza nel gruppo trattato con gli ACE inibitori era pari all'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 (solitamente <0,4 mg/dl), che persiste durante la terapia cronica.

Il losartan non ha effetti sui riflessi autonomi nè un effetto prolungato sulla noradrenalina plasmatica.

In pazienti con insufficienza ventricolare sinistra, dosi di Losartan di 25 mg e 50 mg hanno prodotto effetti emodinamici e neuro-ormonali positivi caratterizzati da un aumento dell'indice cardiaco e dalla riduzione di pressione polmonare di incuneamento, resistenza vascolare sistemica, pressione arteriosa sistemica media e frequenza cardiaca e da una diminuzione dei livelli di aldosterone e norepinefrina.

L'insorgenza di ipotensione era dose-correlata in questi pazienti affetti da insufficienza cardiaca.

Studi sull'ipertensione

In studi clinici controllati si è osservato che la somministrazione singola giornaliera di losartan in pazienti con ipertensione essenziale da lieve a moderata ha indotto riduzioni statisticamente significative della pressione sistolica e diastolica. La misurazione della pressione al livello minimo (24 ore dopo la dose) e al picco massimo (5-6 ore dopo la dose) ha dimostrato riduzioni della pressione sanguigna relativamente uniformi nelle 24 ore, mantenendo i naturali ritmi diurni. La riduzione della pressione sanguigna alla fine dell'intervallo di dosaggio era pari al 70-80% dell'effetto osservato nelle 5-6 ore successive alla somministrazione.

L'interruzione della somministrazione di losartan in pazienti ipertesi non ha prodotto un brusco innalzamento della pressione sanguigna (effetto di rimbalzo). Nonostante la marcata diminuzione della pressione sanguigna, il losartan non ha prodotto effetti clinicamente significativi sulla frequenza cardiaca.

Il losartan si è dimostrato ugualmente efficace in pazienti ipertesi di sesso maschile e femminile, giovani (di età inferiore ai 65 anni) e meno giovani.

Studio LIFE

Lo studio "Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension" (LIFE) consisteva in un studio randomizzato, in triplo cieco, attivo-controllato condotto su 9193 pazienti ipertesi di età compresa tra i 55 e gli 80 anni con ipertrofia ventricolare sinistra documentata da ECG. Ai pazienti veniva somministrata in modo casuale una dose giornaliera di Losartan 50 mg, oppure una dose giornaliera di atenololo 50 mg. Se non veniva raggiunta la pressione sanguigna stabilita (<140/90 mmHg), si somministrava dapprima idroclorotiazide (12,5 mg) e successivamente, all'occorrenza, si aumentava la dose di losartan o di atenololo a 100 mg una volta al giorno. Venivano somministrati altri antiipertensivi, qualora necessario al raggiungimento della pressione sanguigna desiderata, con l'eccezione di ACE inibitori, antagonisti dell'angiotensina II o beta-bloccanti.

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

L'endpoint primario composito era rappresentato dagli esiti relativi a morbidità e mortalità per cause cardiovascolari misurata mediante la riduzione dell'incidenza combinata di morte per cause cardiovascolari, ictus ed infarto miocardico. La pressione sanguigna risultava significativamente ridotta a livelli simili in entrambi i gruppi. Il trattamento con il losartan produceva una riduzione del rischio del 13% ($p=0,021$, 95 % intervallo di confidenza 0,77-0,98) rispetto all'atenololo per i pazienti che raggiungevano l'endpoint primario composito. Questo era attribuibile principalmente ad una riduzione dell'incidenza di ictus. Il trattamento con il losartan riduceva il rischio di ictus del 25% rispetto all'atenololo ($p=0,001$ 95% intervallo di confidenza 0,63-0,89). I tassi di morte per cause cardiovascolari e infarto miocardico non risultavano significativamente diversi tra i gruppi di trattamento.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antiipertensivo dei diuretici tiazidici non è completamente noto. I tiazidi agiscono sui meccanismi tubulari renali di riassorbimento elettrolitico, aumentando direttamente l'escrezione di sodio e cloro in quantità pressochè equivalente. L'azione diuretica dell'idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina nel plasma ed aumenta la secrezione di aldosterone, con conseguenti aumenti del potassio urinario e perdita di bicarbonato e diminuzioni del potassio sierico. Il legame renina-aldosterone è mediato dall'angiotensina II e, quindi, la co-somministrazione di un antagonista del recettore dell'angiotensina II tende ad annullare la perdita di potassio associata ai diuretici tiazidici. Dopo l'assunzione per via orale, la diuresi inizia entro due ore, con picchi dopo circa 4 ore e dura approssimativamente dalle 6 alle 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 carbossilico ed altri metaboliti inattivi. La biodisponibilità sistemica delle compresse di losartan è pari a circa il 33%. 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

Il legame con le proteine plasmatiche, principalmente albumina, è $\geq 99\%$ sia per il losartan che per il suo metabolita attivo. Il volume di distribuzione del losartan è di 34 litri. Studi condotti sul ratto dimostrano che il passaggio del losartan attraverso la barriera ematoencefalica è scarso o 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 convertita nel suo metabolita attivo. Dopo somministrazione orale ed endovenosa di losartan potassico marcato con ^{14}C , la radioattività plasmatica viene attribuita principalmente al losartan ed 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 ed un metabolita minore, un glucuronide dell'N-2 tetrazolo.

Eliminazione

Losartan

La clearance plasmatica del losartan e del suo metabolita attivo è pari rispettivamente a 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. Circa il 4% della dose orale di losartan viene escreta immodificata nelle urine, mentre il 6% circa della dose è escreto nelle urine sotto forma di metabolita attivo. La farmacocinetica del losartan e del suo metabolita attivo ha un andamento lineare fino a dosi orali di losartan potassico pari a 200 mg.

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

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

Idroclorotiazide

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

Caratteristiche dei pazienti

Losartan-Idroclorotiazide

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

Losartan

Dopo 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.

Nè il losartan nè il suo metabolita attivo possono essere rimossi dal circolo mediante emodialisi.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia generale, genotossicità e potenziale cancerogeno. Il potenziale tossico della combinazione di Losartan/Idroclorotiazide è stato valutato nel ratto e nel cane attraverso studi di tossicità cronica per una durata massima di sei mesi dopo somministrazione orale. Le variazioni osservate in tali studi con questa combinazione erano prodotte principalmente dal losartan. La somministrazione della combinazione di losartan ed idroclorotiazide ha indotto una diminuzione dei parametri dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito), un innalzamento dell'urea-N sierica, una diminuzione del peso del cuore (senza correlazione istologica) ed alterazioni gastrointestinali (lesioni delle mucose, ulcere, erosioni, emorragie). Non sono stati evidenziati effetti teratogeni nel ratto o nel coniglio trattati con l'associazione losartan/idroclorotiazide. La tossicità fetale nel ratto, evidenziata da un leggero aumento delle costole soprannumerarie nella generazione F1, è stata osservata quando le femmine sono state trattate prima e durante tutta la gravidanza. Come riscontrato in studi relativi all'impiego di solo losartan, effetti fetali e neonatali avversi, inclusa tossicità renale e morte fetale, si sono verificati quando le ratte gravide sono state trattate con l'associazione losartan/idroclorotiazide durante il periodo avanzato della gestazione e/o durante l'allattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Amido di mais pregelatinizzato
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Idrossipropilcellulosa
Ipromellosa
Titanio diossido
Talco
Ossido di ferro giallo

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PVDC alluminio

Formato delle confezioni:

28, 56, 90 e 98 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bluefish Pharmaceuticals AB

Torsgatan 11

111 23 - Stoccolma

Svezia

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

039952015 - "50MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28
COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039952027 - "50MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56
COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039952039 - "50MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90
COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039952041 - "50MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98
COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039952054 - "100MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28
COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039952066 - "100MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56
COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039952078 - "100MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90
COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

039952080 - "100MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98
COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

06 Maggio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2011

Agenzia Italiana del Farmaco