

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Losartan Idroclorotiazide Angelini 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film  
Losartan Idroclorotiazide Angelini 100 mg/25 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Losartan Idroclorotiazide Angelini 50 mg/12,5 mg  
Una compressa rivestita con film contiene 50 mg di losartan potassico e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Losartan Idroclorotiazide Angelini 100 mg/25 mg  
Una compressa rivestita con film contiene 100 mg di losartan potassico e 25 mg di idroclorotiazide.

#### *Eccipienti*

Losartan Idroclorotiazide Angelini 50 mg/12,5 mg  
Una compressa rivestita con film contiene 26,9 mg di lattosio monoidrato.

Losartan Idroclorotiazide Angelini 100 mg/25 mg  
Una compressa rivestita con film contiene 53,8 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Losartan Idroclorotiazide Angelini 50 mg/12,5 mg  
Compresse rivestite con film, rotonde, biconvesse, di colore giallo chiaro.

Losartan Idroclorotiazide Angelini 100 mg/25 mg  
Compresse rivestite con film, rotonde, biconvesse, di colore giallo chiaro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Losartan Idroclorotiazide Angelini è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti in cui la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con l'assunzione di losartan o idroclorotiazide in monoterapia.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Iipertensione

Losartan associato a idroclorotiazide non è indicato come terapia iniziale, ma in pazienti in cui la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con l'assunzione di losartan potassico o con idroclorotiazide in monoterapia.

È raccomandata la titolazione della dose con i singoli principi attivi (losartan e idroclorotiazide).

Se ritenuto opportuno dal punto di vista clinico, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa nei pazienti in cui la pressione arteriosa non è controllata adeguatamente.

#### *Losartan Idroclorotiazide Angelini 50 mg/12,5 mg*

Il dosaggio abituale di mantenimento di Losartan Idroclorotiazide Angelini è di una compressa da 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/idroclorotiazide 12,5 mg) in monosomministrazione giornaliera. Per i pazienti che non rispondono adeguatamente a Losartan Idroclorotiazide Angelini 50 mg/12,5 mg, il dosaggio può essere aumentato fino ad un massimo di 2 compresse al giorno di Losartan Idroclorotiazide Angelini 50 mg/12,5 mg o di una compressa di Losartan Idroclorotiazide Angelini 100 mg/25 mg (losartan 100 mg /idroclorotiazide 25 mg) una volta al giorno. In generale l'effetto antipertensivo viene raggiunto entro tre-quattro settimane dall'inizio della terapia.

#### *Losartan Idroclorotiazide Angelini 100 mg/25 mg*

La dose massima è di una compressa di Losartan Idroclorotiazide Angelini 100 mg/25 mg in monosomministrazione giornaliera. In generale l'effetto antipertensivo viene raggiunto entro tre-quattro settimane dall'inizio della terapia.

#### Uso in pazienti con compromissione della funzione renale e pazienti emodializzati

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio iniziale in pazienti con moderata compromissione della funzione renale (ovvero clearance della creatinina 30-50 ml/min). Le compresse di Losartan/Idroclorotiazide non sono raccomandate nei pazienti in emodialisi. Le compresse di Losartan/Idroclorotiazide non devono essere usate in pazienti con compromissione grave della funzione renale (ovvero clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

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

La deplezione di volume e/o di sodio deve essere corretta prima della somministrazione di Losartan/idroclorotiazide compresse.

#### Uso in pazienti con compromissione della funzione epatica

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

#### Uso negli anziani

Solitamente non è necessario un aggiustamento del dosaggio negli anziani.

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

La sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite. Losartan Idroclorotiazide Angelini non deve essere somministrato ai bambini e agli adolescenti.

#### Modo di somministrazione

Losartan Idroclorotiazide Angelini può essere somministrato con altri farmaci antiipertensivi.

Le compresse di Losartan Idroclorotiazide Angelini devono essere deglutite con un bicchiere d'acqua. Losartan Idroclorotiazide Angelini può essere con o senza cibo.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a losartan, ai derivati sulfonamidici (come idroclorotiazide) o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Ipokaliemia o ipercalcemia resistenti alla terapia
- Grave compromissione epatica; colestasi e ostruzione biliare
- Iponatremia refrattaria
- Iperuricemia sintomatica/gotta
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Grave compromissione renale (ovvero clearance della creatinina <30 ml/min)
- Anuria.
- L'uso concomitante di Losartan e Idroclorotiazide Angelini con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere sezioni 4.5 e 5.1)

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Losartan

##### *Angioedema*

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

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

Può verificarsi ipotensione sintomatica, soprattutto dopo la prima somministrazione, in pazienti con deplezione volêmica e/o sodio in seguito a forte terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. Tali disturbi devono essere corretti prima della somministrazione di Losartan Idroclorotiazide Angelini compresse (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

##### *Squilibri elettrolitici*

Gli squilibri elettrolitici si verificano comunemente in pazienti con compromissione della funzione renale, affetti o meno da diabete, e devono essere tenuti in considerazione. Pertanto, le concentrazioni plasmatiche di potassio e i valori della clearance della creatinina devono essere attentamente monitorati; in particolare, i pazienti con insufficienza cardiaca e clearance della creatinina tra 30-50 ml/min devono essere tenuti sotto attenta osservazione.

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

##### Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della

funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

#### *Compromissione della funzione epatica*

In base a dati di farmacocinetica che dimostrano aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche di losartan nei pazienti cirrotici, Losartan Idroclorotiazide Angelini deve essere usato con cautela in pazienti con anamnesi di lieve o moderata compromissione della funzione epatica. Non vi è esperienza terapeutica dell'uso di losartan in pazienti con grave compromissione epatica. Pertanto, la somministrazione di Losartan Idroclorotiazide Angelini è controindicata in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

#### *Compromissione della funzione renale*

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

Come per altri farmaci che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono stati riportati anche aumenti dell'urea ematica e della creatinina sierica in pazienti con stenosi arteriosa renale bilaterale o stenosi arteriosa renale unilaterale; queste alterazioni della funzione renale possono essere reversibili con l'interruzione della terapia. Il losartan deve essere usato con cautela nei pazienti con stenosi arteriosa renale bilaterale o unilaterale.

#### *Trapianto renale*

Non sono disponibili dati sperimentali sull'uso del medicinale in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

#### *Iperaldosteronismo primario*

I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono alle terapie antipertensive che agiscono tramite l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso delle compresse di Losartan Idroclorotiazide Angelini non è raccomandato.

#### *Coronaropatie e patologie cerebrovascolari*

Come con altri agenti antipertensivi, un abbassamento eccessivo della pressione arteriosa in pazienti con patologia cardiovascolare e cerebrovascolare ischemica potrebbe provocare infarto miocardico o ictus.

#### *Insufficienza cardiaca*

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

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

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

#### *Differenze etniche*

Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, il losartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nella riduzione della pressione arteriosa in soggetti di razza nera rispetto a soggetti di razza non nera, presumibilmente a causa di una maggiore prevalenza di livelli di bassa renina nella popolazione nera ipertesa.

### *Gravidanza*

La terapia con AIIRA non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che il proseguimento della terapia con un AIIRA non sia considerato essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se ritenuto appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

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

### Idroclorotiazide

#### *Ipotensione e squilibrio idroelettrolitico*

Come con tutte le terapie antipertensive, in alcuni pazienti può manifestarsi ipotensione sintomatica. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per rilevare i segni clinici di squilibrio idroelettrolitico, quali, ad esempio, deplezione del volume, iponatremia, alcalosi ipocloremica, ipomagnesemia, o ipokaliemia, che possono verificarsi in caso di diarrea o vomito intercorrenti. In questi pazienti deve essere effettuata la determinazione periodica degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati. Pazienti edematosi possono sviluppare, in condizioni di clima caldo, iponatremia da diluizione.

#### *Effetti endocrini e metabolici*

La terapia tiazidica può alterare la tolleranza al glucosio. Può risultare necessario un aggiustamento del dosaggio dei farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina (vedere paragrafo 4.5). Durante la terapia tiazidica può manifestarsi diabete mellito latente.

I tiazidici possono ridurre l'escrezione urinaria di calcio e causare un aumento lieve e intermittente del calcio sierico. Un'ipercalcemia marcata può evidenziare un iperparatiroidismo latente. La somministrazione di tiazidici deve essere interrotta prima di effettuare i test della funzione paratiroidea.

Aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi possono essere associati con la terapia diuretica tiazidica.

In alcuni pazienti la terapia tiazidica può far precipitare iperuricemia e/o gotta. Riducendo l'acido urico, il losartan in associazione con idroclorotiazide attenua l'iperuricemia indotta da diuretici.

#### *Compromissione della funzione epatica*

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

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

#### *Altro*

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

#### *Test antidoping*

Idroclorotiazide può produrre positività nei risultati analitici dei test antidoping.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Losartan Idroclorotiazide Angelini nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non è stata stabilita. Losartan Idroclorotiazide Angelini non deve essere somministrato ai bambini e agli adolescenti.

#### *Speciali avvertenze relative agli eccipienti*

Losartan Idroclorotiazide Angelini contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

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

#### Losartan

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

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

Come con altri medicinali che influiscono sull'escrezione di sodio, l'escrezione di litio può essere ridotta.

Pertanto, in caso di somministrazione concomitante di sali di litio e antagonisti del recettore dell'angiotensina II i livelli sierici di litio devono essere attentamente monitorati.

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

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

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

### Idroclorotiazide

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

#### *Alcol, barbiturici, narcotici o antidepressivi*

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

#### *Farmaci antidiabetici (per via orale e insulina)*

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

#### *Altri farmaci antipertensivi*

Effetto additivo.

#### *Resine colestiramina e colestipolo*

L'assorbimento di idroclorotiazide è alterato in presenza di resine a scambio anionico. Singole dosi delle resine colestiramina o colestipolo legano l'idroclorotiazide e ne riducono l'assorbimento da parte del tratto gastrointestinale rispettivamente fino all'85% e al 43%.

#### *Corticosteroidi, ACTH*

Aumento della deplezione elettrolitica, in particolare dell'ipokaliemia.

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

L'effetto delle amine pressorie può essere diminuito ma non abbastanza da precluderne l'uso.

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

È possibile un aumento della risposta ai miorilassanti.

#### *Litio*

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

#### *Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfinpirazone e allopurinolo)*

Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dei medicinali uricosurici perché l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario un aumento del dosaggio di probenecid e sulfinpirazone. La somministrazione concomitante di un tiazidico può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

#### *Agenti anticolinergici (ad es., atropina, biperidina)*

Aumento della biodisponibilità ai diuretici simil-tiazidici per riduzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento gastrico.

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

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

#### *Salicilati*

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

#### *Metildopa*

Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica per l'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

#### *Ciclosporina*

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

#### *Glicosidi digitalici*

L'ipokaliemia o l'ipomagnesemia indotta dai tiazidici possono favorire l'insorgenza di aritmie cardiache indotte da digitale.

#### *Medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico*

Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico e dell'ECG in caso di somministrazione di losartan/idroclorotiazide con medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico (ad es., glicosidi digitalici e antiaritmici) e con i seguenti medicinali che inducono torsione di punta (tachicardia ventricolare), inclusi alcuni antiaritmici, essendo l'ipokaliemia un fattore predisponente alla torsione di punta (tachicardia ventricolare):

- Antiaritmici di classe Ia (ad es., chinidina, idrochinidina, disopiramide).
- Antiaritmici di classe III (ad es., amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide).
- Alcuni antipsicotici (ad es., tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozone, aloperidolo, droperidolo).
- Altri (ad es., bepridil, cisapride, difemanile, ertiromicina e.v., alofantrina, mizolastina, pentamidina, terfenadina, vincamina e.v.).

#### *Sali di calcio*

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa di una ridotta escrezione. Se devono essere prescritti integratori di calcio, i livelli sierici di calcio devono essere monitorati e il dosaggio di calcio deve essere aggiustato di conseguenza.

#### *Interazioni con i test di laboratorio*

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

#### *Carbamazepina*



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

#### *Mezzi di contrasto iodati*

In caso di disidratazione indotta da diuretici, esiste un rischio maggiore di insufficienza renale acuta, soprattutto con dosi elevate di prodotto iodato.

I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

*Amfotericina B (per via parenterale), corticosteroidi, ACTH, lassativi stimolanti o glicirrizina (contenuta nella radice di liquirizia)*

L'idroclorotiazide può aumentare lo squilibrio elettrolitico, soprattutto l'ipokaliemia.

## **4.6 Gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

#### *Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA):*

L'uso degli Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha prodotto risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un aumento minimo del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con AIIRA, un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che il proseguimento della terapia con un AIIRA non sia considerato essenziale. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se ritenuto appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione alla terapia con AIIRA durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

In caso di esposizione a AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere strettamente monitorati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Idroclorotiazide:*

L'esperienza sull'impiego dell'idroclorotiazide in gravidanza, in particolare durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti su animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Considerando il suo meccanismo d'azione farmacologica, l'uso dell'idroclorotiazide durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza può compromettere la

perfusione feto-placentare e indurre effetti fetali e neonatali quali ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento di edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza alcun effetto benefico sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'ipertensione essenziale in donne incinte, salvo in quei rari casi in cui non è possibile ricorrere a trattamenti alternativi.

### Allattamento

#### Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA):

##### Losartan:

Poiché non sono disponibili dati relativi all'uso di Losartan Idroclorotiazide Angelini durante l'allattamento, l'uso di questo medicinale non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con medicinali dal comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

##### Idroclorotiazide:

L'idroclorotiazide viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I tiazidici, causando intensa diuresi a dosi elevate, possono inibire la produzione di latte. L'uso di Losartan Idroclorotiazide Angelini non è raccomandato durante l'allattamento. Se Losartan Idroclorotiazide Angelini è usato durante l'allattamento, le dosi devono essere ridotte il più possibile.

### Fertilità

Non sono disponibili dati sull'uomo.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti che il medicinale può avere sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Tuttavia, nella guida di veicoli e nell'uso di macchinari, deve essere tenuta presente la possibilità che si verifichino occasionalmente capogiri o sonnolenza durante la terapia antipertensiva, in particolare all'inizio del trattamento o quando si aumenta il dosaggio.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse di seguito elencate sono raggruppate, ove occorra, in base alla classificazione per sistemi e organi e alla 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:  $< 1/10.000$

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Negli studi clinici condotti con losartan potassico e idroclorotiazide non sono state osservate reazioni avverse specifiche correlate a questo farmaco di associazione. Le reazioni avverse sono state limitate a quelle già riscontrate in precedenza con losartan potassico e/o idroclorotiazide.

Negli studi clinici controllati sull'ipertensione essenziale, i capogiri sono stati l'unica reazione avversa riportata come correlata al farmaco, verificatasi con un'incidenza superiore al placebo nell'1% o più dei pazienti trattati con losartan e idroclorotiazide.

Oltre a questi effetti, dopo l'immissione in commercio del medicinale sono state segnalate le seguenti ulteriori reazioni avverse:

#### *Patologie epatobiliari*

Raro: epatite.

#### *Esami diagnostici*

Raro: iperkaliemia, aumento delle ALT.

Ulteriori eventi avversi osservati con uno dei singoli componenti e che possono essere eventi avversi potenziali con losartan potassico/idroclorotiazide includono quanto segue:

#### Losartan

#### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

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, panico, confusione, depressione, incubi, disturbi del sonno, sonnolenza, alterazione della memoria.

#### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: cefalea, capogiri.

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

Non noti: Disgeusia.

#### *Patologie dell'occhio*

Non comune: visione offuscata, bruciore/irritazione all'occhio, congiuntivite, riduzione 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, eventi cerebrovascolari, infarto del miocardio, palpitazioni, aritmie (fibrillazione atriale, bradicardia sinusale, tachicardia, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare).

### *Patologie vascolari*

Non comune: vasculite.

Non noti: Effetti ortostatici dose-dipendenti.

### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Comune: tosse, infezioni del tratto respiratorio superiore, 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 dentale, secchezza della bocca, flatulenza, gastrite, emesi.

### *Patologie epatobiliari*

Non nota: anormalità della funzione epatica.

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

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

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

Comune: crampi muscolari, dolore alla schiena, dolore alle gambe, mialgia.

Non comune: dolore alle braccia, gonfiore alle articolazioni, dolore alle ginocchia, dolore muscoloscheletrico, dolore alle spalle, intorpidimento, artralgia, artrite, coxalgia, fibromialgia, debolezza muscolare.

Non nota: rabdomiolisi.

### *Patologie renali ed urinarie*

Non comune: nicturia, aumento della frequenza della minzione, infezione del tratto urinario.

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

Non comune: diminuzione della libido, impotenza.

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

Comune: astenia, affaticamento, dolore al torace.

Non comune: edema facciale, febbre.

### *Esami diagnostici*

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

Non comune: lieve aumento dei livelli sierici di urea e creatinina

Molto raro: aumento degli enzimi epatici e della bilirubina.

### Idroclorotiazide:

*Patologie del sistema emolinfopoietico*

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

*Patologie del sistema immunitario*

Raro: reazione anafilattica.

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Non comune: anoressia, iperglicemia, iperuricemia, ipokaliemia, iponatriemia.

*Disturbi psichiatrici*

Non comune: insonnia.

*Patologie del sistema nervoso*

Comune: cefalalgia.

*Patologie dell'occhio*

Non comune: offuscamento transitorio della visione, xantopsia.

*Patologie vascolari*

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

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Non comune: sindrome da distress respiratorio inclusa polmonite ed edema polmonare.

*Patologie gastrointestinali*

Non comune: sialoadenite, spasmi, irritazione gastrica, 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.

Non noti: lupus eritematoso cutaneo.

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Non comune: crampi muscolari.

*Patologie renali ed urinarie*

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

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Non comune: febbre, capogiri.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

#### 4.9 Sovradosaggio

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

##### Losartan

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

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

##### Idroclorotiazide

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

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

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: *Antagonisti del recettore dell'angiotensina II e diuretici.*

Codice ATC: C09DA01

##### Losartan-Idroclorotiazide

È stato dimostrato che i principi attivi di Losartan Idroclorotiazide Angelini hanno un effetto additivo sull'abbassamento della pressione arteriosa, riducendo quest'ultima in misura superiore rispetto ai due principi attivi da soli. Si ritiene che questo effetto sia il risultato delle azioni complementari di entrambi i principi attivi. Inoltre, come risultato del suo effetto diuretico, l'idroclorotiazide aumenta l'attività della renina plasmatica, aumenta la secrezione di aldosterone, diminuisce il potassio sierico e aumenta i livelli di angiotensina II. La somministrazione di losartan blocca tutte le azioni fisiologicamente rilevanti dell'angiotensina II e attraverso l'inibizione dell'aldosterone può attenuare la perdita di potassio associata al diuretico.

È stato dimostrato che il losartan ha un lieve e transitorio effetto uricosurico e che l'idroclorotiazide causa un modesto aumento dell'acido urico; l'associazione di losartan e idroclorotiazide tende ad attenuare l'iperuricemia indotta dal diuretico.

L'effetto antipertensivo di losartan/idroclorotiazide si mantiene per un periodo di 24 ore. In studi clinici di almeno un anno di durata, l'effetto antipertensivo è stato mantenuto con il trattamento continuato. Nonostante la diminuzione significativa della pressione arteriosa, la somministrazione di losartan/idroclorotiazide non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla frequenza cardiaca. Negli studi clinici, dopo 12 settimane di terapia con losartan 50 mg/idroclorotiazide 12,5 mg, la pressione diastolica in posizione seduta è stata ridotta in media fino a 13,2 mmHg.

Losartan/idroclorotiazide è efficace nel ridurre la pressione arteriosa in soggetti di sesso maschile e femminile, in pazienti di razza nera e non, nei giovani (<65 anni) e negli anziani (>65 anni), ed è efficace nel trattamento dell'ipertensione di qualunque grado.

### Losartan

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

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

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

Durante la somministrazione di losartan, la rimozione del feedback negativo dell'angiotensina II sulla secrezione di renina porta a un aumento dell'attività reninica del plasma (PRA, *Plasma-Renin Activity*). L'aumento della PRA dà luogo ad un aumento dell'angiotensina II nel plasma. Nonostante questi aumenti, l'attività antipertensiva e la soppressione della concentrazione plasmatica di aldosterone vengono mantenute, indicando un blocco efficace dei recettori dell'angiotensina II. Dopo l'interruzione di losartan, i valori della PRA e dell'angiotensina II tornano ai livelli basali entro tre giorni.

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

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

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

Il losartan non ha alcun effetto sui riflessi autonomi, né effetti sostanziali sulla norepinefrina plasmatica.

In pazienti con insufficienza ventricolare sinistra, dosaggi di 25 mg e 50 mg di losartan hanno prodotto effetti emodinamici e neuro-ormonali positivi, caratterizzati da un aumento dell'indice cardiaco e da una riduzione della pressione capillare polmonare di incuneamento, delle resistenze vascolari sistemiche, della pressione arteriosa sistemica media e della frequenza cardiaca, nonché una riduzione dei livelli circolanti rispettivamente di aldosterone e norepinefrina. In questi pazienti con insufficienza cardiaca l'effetto ipotensivo è risultato correlato alla dose.

#### Studi sull'ipertensione

In studi clinici controllati la monosomministrazione giornaliera di Losartan a pazienti con ipertensione essenziale da lieve a moderata ha prodotto riduzioni statisticamente significative della pressione sistolica e diastolica. I valori della pressione arteriosa rilevati 24 ore dopo la somministrazione della dose in confronto a quelli misurati 5-6 ore dopo la somministrazione della dose hanno mostrato una riduzione della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore; il naturale ritmo diurno è stato mantenuto. La riduzione della pressione al termine dell'intervallo di somministrazione è risultata pari al 70-80% dell'effetto osservato nelle 5-6 ore post-somministrazione.

L'interruzione di losartan nei pazienti ipertesi non ha provocato un aumento repentino della pressione arteriosa (*rebound*). Nonostante la marcata riduzione della pressione arteriosa, il losartan non ha avuto effetti clinici significativi sulla frequenza cardiaca.

Il losartan ha uguale efficacia nei pazienti di entrambi i sessi e nei soggetti ipertesi giovani (di età inferiore a 65 anni) e più anziani.

#### Studio LIFE

Lo studio LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*) è uno studio randomizzato, in triplo cieco, controllato in attivo, condotto su 9193 pazienti ipertesi di età compresa tra 55 e 80 anni, con ipertrofia ventricolare sinistra documentata all'ECG. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con Losartan 50 mg in monosomministrazione giornaliera o atenololo 50 mg in monosomministrazione giornaliera. In caso di mancato raggiungimento del livello pressorio desiderato (<140/90 mmHg), è stato aggiunto dapprima idroclortiazide (12,5 mg) e, se necessario, il dosaggio di losartan o di atenololo è stato successivamente incrementato a 100 mg in monosomministrazione giornaliera. Altri farmaci antipertensivi, ad eccezione degli ACE inibitori, antagonisti dell'angiotensina II o beta-bloccanti sono stati aggiunti laddove necessario per raggiungere l'obiettivo pressorio.

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

L'endpoint primario era la combinazione di mortalità e morbilità cardiovascolare misurata dalla riduzione dell'incidenza combinata di decesso cardiovascolare, ictus e infarto del miocardio. La



pressione arteriosa è stata significativamente ridotta a livelli simili nei due gruppi. Il trattamento con losartan ha comportato una riduzione del rischio del 13,0% ( $p=0,021$ , intervallo di confidenza al 95 % 0,77-0,98), rispetto ad atenololo nei pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario composito. Questo dato è attribuibile principalmente ad una riduzione dell'incidenza di ictus. Il trattamento con losartan ha ridotto il rischio di ictus del 25% rispetto ad atenololo ( $p=0,001$  intervallo di confidenza al 95% 0,63-0,89). Le percentuali di decesso cardiovascolare e di infarto del miocardio non sono risultate significativamente differenti tra i gruppi di trattamento.

### Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antipertensivo dei tiazidici non è del tutto noto. I tiazidici agiscono sul meccanismo di riassorbimento degli elettroliti del tubulo renale distale, aumentando in modo diretto l'escrezione di sodio e di cloro in quantità approssimativamente equivalenti. L'azione diuretica dell'idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività reninica plasmatica e la secrezione di aldosterone, con conseguente aumento di potassio nelle urine e perdita di bicarbonati, e riduzione di 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 far regredire la perdita di potassio associata ai diuretici tiazidici.

Dopo somministrazione orale la diuresi inizia entro 2 ore, raggiunge il picco in circa 4 ore e dura da 6 a 12 ore circa. L'effetto antipertensivo persiste fino a 24 ore.

### Duplici blocco del sistema renina-aldosterone-angiotensina (RAAS)

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VAnephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

### *Losartan*

In seguito a somministrazione orale, il losartan è ben assorbito e subisce un metabolismo di primo passaggio, da cui si formano un metabolita carbossilico attivo e altri metaboliti inattivi. La biodisponibilità sistemica del losartan in compresse è di circa il 33%. I valori medi dei picchi di concentrazione plasmatica di losartan e del suo metabolita attivo si raggiungono rispettivamente in 1 ora e in 3-4 ore. Non è stato osservato alcun effetto clinicamente significativo sul profilo di concentrazione plasmatica di losartan, quando il farmaco è stato somministrato con un pasto standard.

### Distribuzione

#### *Losartan*

Sia il losartan che il suo metabolita attivo si legano per  $\geq 99\%$  alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina. Il volume di distribuzione del losartan è di 34 litri. Studi condotti sui ratti indicano che il passaggio di losartan attraverso la barriera ematoencefalica è scarso o nullo.

#### *Idroclorotiazide*

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

### Biotrasformazione

#### *Losartan*

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

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

### Eliminazione

#### *Losartan*

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

Dopo somministrazione orale la concentrazione plasmatica del losartan e del suo metabolita attivo si riduce in modo poliesponenziale, con un'emivita terminale rispettivamente di circa 2 ore e 6-9 ore. Con la monosomministrazione giornaliera di 100 mg, né il losartan né il suo metabolita attivo si accumulano in misura significativa nel plasma.

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

#### *Idroclorotiazide*

L'idroclorotiazide non viene metabolizzato ma viene eliminato rapidamente per via renale. Quando i livelli plasmatici sono stati seguiti per almeno 24 ore, è stato osservato che l'emivita plasmatica varia tra 5,6 e 14,8 ore. Almeno il 61% della dose orale viene eliminato immodificato nelle urine entro 24 ore.

#### Caratteristiche dei pazienti

##### *Losartan-Idroclorotiazide*

Le concentrazioni plasmatiche di losartan e del suo metabolita attivo e l'assorbimento di idroclorotiazide osservati nei soggetti anziani ipertesi non differiscono in misura significativa da quelli osservati negli ipertesi giovani.

##### *Losartan*

Dopo somministrazione orale in pazienti con cirrosi epatica alcolica da lieve a moderata, le concentrazioni plasmatiche di losartan e del suo metabolita attivo sono risultate rispettivamente maggiori di 5 e 1,7 volte rispetto a quelle osservate nei giovani volontari maschi.

Né il losartan né il metabolita attivo possono essere eliminati 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 carcinogenico. Il potenziale tossico dell'associazione di losartan/idroclorotiazide è stato valutato in studi di tossicità cronica condotti sul ratto e sul cane, per una durata di sei mesi, dopo somministrazione orale, e gli effetti osservati in questi studi con tale associazione sono stati provocati principalmente dal losartan. La somministrazione dell'associazione losartan/idroclorotiazide ha indotto una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), un aumento di N-urea nel siero, una riduzione del peso del cuore (senza un correlato istologico) e alterazioni gastrointestinali (lesioni delle mucose, ulcere, erosioni, emorragie). Non è stata riscontrata evidenza di teratogenicità in ratti o conigli trattati con l'associazione di losartan/idroclorotiazide. È stata osservata tossicità fetale nei ratti, come evidenziato da un lieve aumento di coste soprannumerarie nella generazione F1, in caso di trattamento delle femmine di ratto prima e durante la gestazione. Come osservato negli studi condotti sul losartan da solo, si sono verificati effetti avversi fetali e neonatali, inclusi tossicità renale e morte fetale, quando le ratte gravide erano state trattate con l'associazione di losartan/idroclorotiazide durante la fase tardiva della gestazione e/o l'allattamento.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato  
Amido di mais pregelatinizzato  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato.

*Losartan Angelini 50 mg/12.5 mg*

*Rivestimento della compressa:*

Ipromellosa  
Idrossipropilcellulosa  
Ferro ossido giallo (E172)  
Titanio diossido (E171).

*Losartan Angelini 100 mg/25 mg*

*Rivestimento della compressa:*

Ipromellosa  
Idrossipropilcellulosa  
Ferro ossido giallo (E172)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol (400)  
Talco.

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

*Losartan Idroclorotiazide Angelini 50 mg/12,5 mg*

Blister: Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Flacone: Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

*Losartan Idroclorotiazide Angelini 100 mg/25 mg*

Blister: Questo medicinale non richiede alcuna particolare precauzione di conservazione.

Flacone: Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

*Losartan Idroclorotiazide Angelini 50 mg/12,5 mg*

Blister alluminio/alluminio.

Blister ACLAR/alluminio.

Flacone HDPE e tappo a vite PP.

*Losartan Idroclorotiazide Angelini 100 mg/25 mg*

Blister alluminio/alluminio.  
Blister ACLAR/alluminio.  
Flacone HDPE e tappo a vite PP.

Blister: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 e 100 compresse rivestite con film.

Blister (dose unitaria): 50 compresse rivestite con film.

Flaconi: 100, 250 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.

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

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco ACRAF Spa – Viale Amelia, 70 – 00181 Roma

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

50mg/12,5mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister AL/AL - AIC n. 039155015  
50mg/12,5mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister AL/AL - AIC n. 039155027  
50mg/12,5mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister AL/AL - AIC n. 039155039  
50mg/12,5mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister AL/AL - AIC n. 039155041  
50mg/12,5mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister AL/AL - AIC n. 039155054  
50mg/12,5mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister AL/AL - AIC n. 039155066  
50mg/12,5mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister AL/AL - AIC n. 039155078  
50mg/12,5mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister AL/AL - AIC n. 039155080  
50mg/12,5mg compresse rivestite con film 50X1 compresse in blister AL/AL - AIC n. 039155092  
50mg/12,5mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister ACLAR/AL - AIC n. 039155104  
50mg/12,5mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister ACLAR/AL - AIC n. 039155116  
50mg/12,5mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister ACLAR/AL - AIC n. 039155128  
50mg/12,5mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister ACLAR/AL - AIC n. 039155130/  
50mg/12,5mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister ACLAR/AL - AIC n. 039155142  
50mg/12,5mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister ACLAR/AL - AIC n. 039155155  
50mg/12,5mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister ACLAR/AL - AIC n. 039155167  
50mg/12,5mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister ACLAR/AL - AIC n. 039155179  
50mg/12,5mg compresse rivestite con film 50X1 compresse in blister ACLAR/AL - AIC n. 039155181  
50mg/12,5mg compresse rivestite con film 100 compresse in flacone HDPE - AIC n. 039155193  
100mg/25mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister ACLAR/AL - AIC n. 039155205  
100mg/25mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister ACLAR/AL - AIC n. 039155217  
100mg/25mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister ACLAR/AL - AIC n. 039155229  
100mg/25mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister ACLAR/AL - AIC n. 039155231  
100mg/25mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister ACLAR/AL - AIC n. 039155243  
100mg/25mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister ACLAR/AL - AIC n. 039155256  
100mg/25mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister ACLAR/AL - AIC n. 039155268

100mg/25mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister ACLAR/AL - AIC n. 039155270  
100mg/25mg compresse rivestite con film 50X1 compresse in blister ACLAR/AL - AIC n. 039155282  
100mg/25mg compresse rivestite con film 100 compresse in flacone HDPE - AIC n. 039155294

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

30 novembre 2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco