

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Losartan/Iidroclorotiazide Teva 50 mg/12,5 mg:
Ogni compressa contiene 50 mg di losartan potassico e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Losartan/Iidroclorotiazide Teva 100 mg/25 mg:
Ogni compressa contiene 100 mg di losartan potassico e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti:

Losartan/Iidroclorotiazide Teva 50 mg/12,5 mg:
Ogni compressa contiene 135 mg di lattosio monoidrato.

Losartan/Iidroclorotiazide Teva 100 mg/25 mg:
Ogni compressa contiene 270 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita.

Losartan/Iidroclorotiazide Teva 50 mg/12,5 mg:

Comprese biconvesse ovali di colore giallo marcate con "5" e "0" da un lato e una linea di frattura su entrambi i lati.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Losartan/Iidroclorotiazide Teva 100 mg/25 mg:

Comprese biconvesse ovali di colore giallo recanti la scritta "1" and "00" su un lato e la linea di frattura sull'altro.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione

Losartan/Iidroclorotiazide non si deve usare come terapia iniziale, ma in pazienti in cui la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con losartan potassico o con idroclorotiazide da soli.

E' raccomandata la titolazione del dosaggio con i singoli principi attivi (losartan e idroclorotiazide).

Quando ritenuto appropriato dal punto di vista clinico, può essere preso in considerazione un cambiamento diretto dalla monoterapia all'associazione fissa nei pazienti in cui la pressione arteriosa non è controllata adeguatamente.

Il dosaggio abituale di Losartan/Iidroclorotiazide 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/Iidroclorotiazide 50 mg + 12,5 mg, il dosaggio può essere aumentato ad una compressa di Losartan/Iidroclorotiazide 100 mg + 25 mg (losartan 100 mg/idroclorotiazide 25 mg) in monosomministrazione giornaliera. Il dosaggio massimo è di una compressa di Losartan/Iidroclorotiazide 100 mg + 25 mg in monosomministrazione giornaliera. In generale l'effetto antiipertensivo 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 compromissione moderata della funzione renale (cioè clearance della creatinina 30-50 ml/min). Losartan e idroclorotiazide compresse non è raccomandato nei pazienti in emodialisi. Losartan/HCTZ compresse non deve essere usato in pazienti con compromissione grave della funzione renale (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/HCTZ compresse.

Uso in pazienti con compromissione della funzione epatica
Losartan/HCTZ 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.

Popolazione pediatrica (< 18 anni di età)
Non ci sono dati nei bambini e negli adolescenti. Losartan/idroclorotiazide non deve pertanto essere somministrato a bambini e adolescenti.

Modo di somministrazione
Le compresse di Losartan/Iidroclorotiazide devono essere assunte con un bicchiere di acqua.
Losartan/Iidroclorotiazide può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ai sulfonamide-derivati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipokalemia o ipercalcemia resistenti alla terapia
- Grave compromissione epatica; colestasi e disturbi biliari ostruttivi
- Iponatremia refrattaria
- Iperuricemia sintomatica/gotta
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)

- Grave compromissione renale (cioè clearance della creatinina < 30 ml/min)
- Anuria
- L'uso concomitante di Losartan/Iidroclorotiazide Teva con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Losartan

Angioedema

I pazienti con storia 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, specialmente dopo la prima dose, in pazienti volume e/o sodio-depleti da forte terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. Queste condizioni devono essere corrette prima della somministrazione di Losartan/Iidroclorotiazide compresse (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Squilibri elettrolitici

Gli squilibri elettrolitici si verificano comunemente in pazienti con compromissione della funzione renale, con o senza diabete, e devono essere tenuti in considerazione. Pertanto le concentrazioni plasmatiche di potassio e i valori della clearance della creatinina devono essere attentamente monitorati; soprattutto i pazienti con insufficienza cardiaca e clearance della creatinina tra 30-50 ml/min devono essere attentamente monitorati. L'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio e sostituti del sale contenenti potassio con losartan/idroclorotiazide non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione epatica

In base a dati di farmacocinetica che dimostrano significativi aumenti delle concentrazioni plasmatiche di losartan nei pazienti cirrotici, Losartan/Iidroclorotiazide deve essere usato con cautela in pazienti con anamnesi di compromissione epatica da lieve a moderata. Non c'è esperienza terapeutica con losartan in pazienti con compromissione epatica grave. Pertanto Losartan/Iidroclorotiazide è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Danno renale

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono stati riportati cambiamenti 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 con disfunzione renale preesistente). Come per altri farmaci che hanno effetti sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono stati riportati anche aumenti dell'urea ematica e della creatinina sierica in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di un solo rene; queste alterazioni della funzione renale possono essere reversibili con l'interruzione della terapia.

Losartan deve essere usato con cautela nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di un solo rene.

Trapianto renale

Non ci sono dati disponibili in pazienti con recente trapianto renale.

Iperaldosteronismo primario

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

Patologia cardiaca coronarica e patologia cerebrovascolare

Come con altri agenti antipertensivi, un abbassamento eccessivo della pressione sanguigna in pazienti con patologia ischemica cardiovascolare e cerebrovascolare può provocare infarto del miocardio o ictus.

Insufficienza cardiaca

In pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza compromissione renale, c'è - come 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 con altri vasodilatatori, particolare cautela è indicata in pazienti che soffrono di stenosi aortica o mitralica, o di cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Differenze etniche

Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, losartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nell'abbassare la pressione sanguigna in persone di razza nera che in quelle di razza non-nera, possibilmente a causa di una maggiore prevalenza di condizioni di bassa renina nella popolazione ipertesa nera.

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Idroclorotiazide

Ipotensione e squilibrio idroelettrolitico

Come con tutte le terapie antiipertensive, può verificarsi ipotensione sintomatica in alcuni pazienti. Si devono osservare i pazienti per la comparsa di segni clinici di squilibrio idroelettrolitico, come ad esempio deplezione del volume, iponatremia, alcalosi ipocloremica, ipomagnesemia, o ipokalemia che può verificarsi nel corso di diarrea o vomito intercorrenti. In questi pazienti deve essere effettuata la determinazione periodica degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati. Iponatremia da diluizione può verificarsi con un clima caldo in pazienti edematosi.

Effetti endocrini e metabolici

La terapia con i tiazidi può alterare la tolleranza al glucosio. Può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio dei farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina (vedere paragrafo 4.5). Diabete mellito latente si può manifestare durante la terapia con tiazidi.

I tiazidi possono diminuire l'escrezione di calcio urinario e possono causare un aumento lieve ed intermittente del calcio sierico. Un'ipercalcemia marcata può evidenziare un iperparatiroidismo latente. I tiazidi devono essere interrotti prima di effettuare test della funzione paratiroidea.

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

La terapia tiazidica può precipitare in iperuricemia e/o gotta in alcuni pazienti. Poiché losartan diminuisce l'acido urico, losartan in associazione con idroclorotiazide attenua l'iperuricemia indotta da diuretici.

Compromissione della funzione epatica

I tiazidi devono essere usati con cautela nei pazienti con compromissione della funzione epatica o epatopatia progressiva, in quanto possono causare colestasi intraepatica e poichè alterazioni minori dell'equilibrio idroelettrolitico possono precipitare in coma epatico. Losartan/Idroclorotiazide è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Cancro della pelle non melanoma

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario:

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso.

I sintomi includono insorgenza acuta di diminuzione dell'acuità visiva o dolore oculare e si manifestano generalmente entro ore fino a settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nel sospendere la somministrazione del farmaco il prima possibile.

Se la pressione intraoculare rimane incontrollata, può essere necessario prendere in considerazione rapidi trattamenti medici o chirurgici.

Un'anamnesi di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline può considerarsi fattore di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Altri

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

Eccipienti

Lattosio

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

Altri

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

Eccipienti

Lattosio

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

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del medicinale senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test anti-doping.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Losartan

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

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

Come con altri medicinali che agiscono sull'escrezione di sodio, l'escrezione di litio può essere ridotta. Pertanto, i livelli sierici di litio devono essere

attentamente monitorati se i sali di litio devono essere somministrati insieme agli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

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

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

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

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

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

Alcool, barbiturici, narcotici o antidepressivi

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Farmaci antidiabetici (per via orale ed insulina)

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

Altri farmaci antiipertensivi

Effetto additivo

Resine colestiramina e colestipolo

La presenza di resine a scambio anionico interferisce con l'assorbimento dell'idroclorotiazide. Singole dosi delle resine colestiramina o colestipolo legano

l'idroclorotiazide e ne riducono l'assorbimento dal tratto gastrointestinale fino all'85% ed al 43%, rispettivamente.

Corticosteroidi, ACTH

Aumento della deplezione elettrolitica, in particolare della 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)

Possibile aumento della risposta ai miorilassanti.

Litio

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

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

Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dei medicinali uricosurici poiché l'idroclorotiazide può aumentare i livelli di acido urico sierico. Un aumento del dosaggio di probenecid o sulfipirazone può essere necessario. 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 attraverso una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco.

Agenti citotossici (ad es. ciclofosfamide, metotrexato)

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

Salicilati

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

Metildopa

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

Ciclosporina

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

Glucosidi digitalici

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

Medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico

Un monitoraggio periodico del potassio sierico e dell'ECG è raccomandato quando losartan/idroclorotiazide è somministrato con medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico (ad es., glucosidi digitalici e antiaritmici) e con i seguenti medicinali che inducono torsione di punta (tachicardia ventricolare) (inclusi alcuni

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

- Antiaritmici di classe Ia (ad es., chinidina, idrochinidina, disopiramide).
- Antiaritmici di classe III (ad es., amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide).
- Alcuni antipsicotici (ad es., tioridazine, clorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, ciamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo).
- Altri (ad es., bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, alofantrin, mizolastin, pentamidine, terfenadine, vincamine IV).

Sali di calcio

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

Interazioni con i test di laboratorio

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

Carbamazepina

Rischio di iponatremia sintomatica. E' necessario il monitoraggio clinico e biologico.

Mezzi di contrasto iodati

In caso di disidratazione indotta da diuretici, c'è un aumentato rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con alte dosi di prodotto iodato. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

Amfotericina B (per via parenterale), corticosteroidi, ACTH o lassativi stimolanti o glicirrizina (presente nella liquirizia)

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA):

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

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

E' noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione a AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide:

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

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

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

L'idroclorotiazide non deve essere usato per il trattamento dell'ipertensione in donne in gravidanza eccetto che in rare situazioni dove nessun altro trattamento può essere usato.

Allattamento

Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA):

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di losartan potassico durante l'allattamento, Losartan/Idroclorotiazide Teva non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

Idroclorotiazide:

L'idroclorotiazide viene escreta in piccoli quantitativi nel latte materno. Le tiazidi ad alte dosi, causando una diuresi intensa, possono inibire la produzione di latte.

L'uso di Losartan/Idroclorotiazide durante l'allattamento non è raccomandato. Se l'associazione Losartan/Idroclorotiazide viene utilizzata durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute più basse possibili.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi di seguito sono riportati, dove appropriato, secondo la classificazione per sistemi e organi, e le frequenze secondo le seguenti convenzioni

Molto comuni: $\geq 1/10$

Comuni: $\geq 1/100, < 1/10$

Non comuni: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$
Rari: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$
Molto rari: $< 1/10.000$
Non nota: (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Negli studi clinici condotti con losartan potassico e idroclorotiazide non sono stati osservati eventi indesiderati specifici di questo farmaco di associazione. Gli eventi indesiderati sono stati limitati a quelli riportati in precedenza con losartan potassico e/o idroclorotiazide.

Negli studi clinici controllati sull'ipertensione essenziale, il capogiro è stato 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.

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

Patologie del sistema nervoso

Non nota: disgeusia

Patologie vascolari

Non nota: Effetti ortostatici dose correlati

Patologie epatobiliari

Rare: epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: Lupus eritematoso cutaneo

Esami diagnostici

Rare: iperkalemia, aumento delle ALT

Ulteriori eventi avversi osservati con uno dei singoli componenti e che possono essere potenziali eventi avversi di losartan potassico/idroclorotiazide sono i seguenti:

Losartan

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comuni: anemia, porpora di Henoch-Schonlein, 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, disturbi legati all'ansia, panico, confusione, depressione, incubi, disturbi del sonno, sonnolenza, alterazione della memoria.

Patologie del sistema nervoso

Comuni: cefalea, capogiro.

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

Patologie dell'occhio

Non comuni: visione offuscata, bruciore/dolore puntorio nell'occhio, 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 atrio-ventricolare di grado II, eventi cerebrovascolari, infarto del miocardio, palpitazioni, aritmie (fibrillazioni atriali, bradicardia sinusale, tachicardia, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare).

Patologie vascolari

Non comuni: vasculite.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comuni: tosse, infezioni del tratto respiratorio superiore, congestione nasale, sinusite, disturbi sinusali.

Non comuni: fastidio faringeo, faringite, laringite, dispnea, bronchite, epistassi, rinite, congestione respiratoria.

Patologie gastrointestinali

Comuni: dolore addominale, nausea, diarrea, dispepsia.

Non comuni: stipsi, dolore dentale, secchezza delle fauci, flatulenza, gastrite, vomito.

Patologie epatobiliari

Non nota: anormalità della funzione epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: alopecia, dermatite, cute secca, eritema, arrossamento, fotosensibilità, prurito, rash cutaneo, orticaria, sudore.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

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

Non noti: Rabdomiolisi

Patologie renali ed urinarie

Non comuni: nicturia, elevata frequenza della minzione, infezione del tratto urinario.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comuni: diminuzione della libido, impotenza.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: astenia, affaticamento, dolore al torace.

Non comuni: edema facciale, febbre.

Indagini diagnostiche

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

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

Molto rari: aumento degli enzimi epatici e della bilirubina

Idroclorotiazide:

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Non nota: cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Patologie del sistema immunitario

Rari: reazioni anafilattiche

Disturbi del metabolismo e della riproduzione

Non comuni: anoressia, iperglicemia, iperuricemia, ipokalemia, iponatremia

Disturbi psichiatrici

Non comuni: insonnia

Patologie del sistema nervoso

Comuni: cefalalgia

Patologie dell'occhio

Non comuni: visione offuscata transitoria, xantopsia

Non nota: effusione coroidale, miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso

Patologie vascolari

Non comuni: angite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comuni: sindrome da distress respiratorio inclusa polmonite e edema polmonare

Patologie gastrointestinali

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

Patologie epatobiliari

Non comuni: ittero (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 ed urinarie

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comuni: febbre, capogiro

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

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 www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

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 deve essere interrotta ed il paziente posto sotto stretta osservazione. Misure suggerite includono induzione dell'emesi in caso di ingestione recente, e correzione della disidratazione, dello squilibrio elettrolitico, del coma epatico e dell'ipotensione tramite procedure validate.

Losartan

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

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

Idroclorotiazide

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: associazione contenente un antagonista del recettore dell'angiotensina II (tipo AT1) ed un diuretico tiazidico, antiipertensivi
Codice ATC: C09DA01

Losartan/idroclorotiazide

I principi attivi di Losartan/Iidroclorotiazide hanno mostrato di avere un effetto additivo sulla riduzione della pressione arteriosa, riducendo la pressione arteriosa in misura superiore alla riduzione raggiungibile con i due singoli principi attivi da soli. Questo effetto è ritenuto essere il risultato dell'azione complementare di entrambi i principi attivi. Inoltre, come risultato del suo effetto diuretico, l'idroclorotiazide aumenta l'attività della renina plasmatica, aumenta la secrezione di aldosterone, diminuisce il potassio sierico e aumenta i livelli di angiotensina II. La somministrazione di losartan blocca tutte le azioni fisiologicamente rilevanti dell'angiotensina II e attraverso l'inibizione di aldosterone può tendere ad attenuare la perdita di potassio associata al diuretico.

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

L'effetto antiipertensivo di Losartan/Iidroclorotiazide è sostenuto per un periodo di 24 ore. In studi clinici di almeno un anno di durata, l'effetto antiipertensivo è stato mantenuto con il trattamento continuato. Nonostante la diminuzione significativa di pressione arteriosa, la somministrazione di Losartan/Iidroclorotiazide 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 di valle in posizione seduta è stata ridotta in media fino a 13,2 mmHg.

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

Losartan

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

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

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

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

dell'angiotensina II. Dopo l'interruzione di losartan, i valori dell'ARP e dell'angiotensina II tornano al basale entro tre giorni.

Sia losartan che il suo metabolita attivo principale hanno un'affinità molto maggiore per il recettore AT1 che per il recettore AT2. A parità di peso, il metabolita attivo è da 10 a 40 volte più attivo di 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 ai pazienti trattati con un ACE inibitore. Inoltre, in un'analisi combinata di 16 studi clinici in doppio cieco su 4131 pazienti, l'incidenza di tosse riportata spontaneamente in pazienti trattati con losartan è risultata simile (3,1%) a quella di pazienti trattati con placebo (2,6%) o idroclorotiazide (4,1%), laddove l'incidenza con ACE inibitori è stata dell'8,8%.

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

Losartan non ha effetti sui riflessi autonomi e non ha effetti sostanziali sulla noradrenalina plasmatica.

In pazienti con insufficienza ventricolare sinistra, dosaggi di losartan 25 mg e 50 mg hanno dato luogo a effetti emodinamici e neuroormonali positivi, caratterizzati da un aumento dell'indice cardiaco e da diminuzioni nella pressione capillare polmonare di cuneo, della resistenza sistemica vascolare, della pressione arteriosa media sistemica e della frequenza cardiaca e da una riduzione dei livelli dell'aldosterone e della noradrenalina circolanti, rispettivamente. Il verificarsi di ipotensione è risultato essere correlato alla dose in questi pazienti con insufficienza cardiaca.

Studi sull'ipertensione

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

L'interruzione di losartan nei pazienti ipertesi non ha dato luogo ad un aumento brusco della pressione arteriosa (rebound). Nonostante il marcato decremento della pressione arteriosa, losartan non ha avuto effetti clinici significativi sulla frequenza cardiaca.

Losartan ha uguale efficacia in entrambi i sessi, e nei pazienti ipertesi più giovani (sotto i 65 anni) e più anziani.

Studio LIFE

Lo studio Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension [studio LIFE] è stato uno studio randomizzato in triplo cieco, controllato in attivo, condotto su 9193 pazienti ipertesi dai 55 agli 80 anni con ipertrofia ventricolare sinistra documentata all'ECG. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere Losartan 50 mg in monosomministrazione giornaliera o atenololo 50 mg in monosomministrazione giornaliera.

In caso di mancato raggiungimento del livello pressorio desiderato (<140/90 mmHg), è stato aggiunto prima idroclorotiazide (12,5 mg) e, se necessario, il dosaggio di losartan o di atenololo è stato successivamente portato a 100 mg in monosomministrazione giornaliera. Altri farmaci antipertensivi, ad eccezione degli ACE inibitori, antagonisti dell'Angiotensina II o beta-bloccanti venivano aggiunti se necessario per raggiungere l'obiettivo pressorio.

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

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi

avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Idroclorotiazide

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

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

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71533 casi di BCC e 8629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1430833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa $\geq 50\,000$ mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25000 mg) e fino a 7,7 (5,7- 10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Losartan

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

Distribuzione

Losartan

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

Idroclorotiazide

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

Biotrasformazione

Losartan

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

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

Eliminazione

Losartan

Le clearance plasmatiche del losartan e del suo metabolita attivo sono di circa 600 ml/min e 50 ml/min, rispettivamente. Le clearance renali del losartan e del suo metabolita sono circa 74 ml/min e 26 ml/min, rispettivamente. Quando il losartan viene somministrato per via orale, circa il 4% della dose viene escreta invariata nelle urine e circa il 6% della dose viene escreta nelle urine in forma di metabolita attivo. Le farmacocinetiche del losartan e del suo metabolita attivo hanno un andamento lineare con dosaggi orali di losartan fino a 200 mg.

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

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

Idroclorotiazide

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

Popolazioni speciali

Losartan/idroclorotiazide

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

Losartan

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

Nè losartan nè il metabolita attivo possono essere rimossi con l'emodialisi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina (E460a)
Amido (di mais) pregelatinizzato
Magnesio stearato (E572)

Rivestimento:

Alcol polivinilico
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Talco (E553b)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Losartan/Iidroclorotiazide Teva 50 mg/12,5 mg: 1, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 & 100 compresse, confezioni calendario da 28 compresse, confezioni ospedaliere da 50x1 & 280 (10x28) compresse in blister di PVC/PVdC/PE/Al o PVC/Aclar/Al.

Flaconi HDPE con tappo a vite antimanomissione: 100 e 250 compresse.

Losartan/Iidroclorotiazide Teva 100 mg/25 mg: 1, 7, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 & 100 compresse, confezioni calendario da 7 e 28 compresse, confezioni ospedaliere da 50x1 & 280 (10x28) compresse in blister di PVC/PVdC/PE/Al o PVC/Aclar/Al.

Flaconi HDPE con tappo a vite antimanomissione: 30 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessun istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

50 mg/12,5 mg compressa in blister PVC/PVDC/PE/AL

1 compressa rivestita con film - AIC: 038028015

14 compresse rivestite con film - AIC: 038028027

20 compresse rivestite con film - AIC: 038028039

28 compresse rivestite con film - AIC: 038028041

30 compresse rivestite con film - AIC: 038028054

56 compresse rivestite con film - AIC: 038028066

60 compresse rivestite con film - AIC: 038028078

84 compresse rivestite con film - AIC: 038028080

90 compresse rivestite con film - AIC: 038028092

98 compresse rivestite con film - AIC: 038028104

100 compresse rivestite con film - AIC: 038028116

Confezioni calendario: 28 compresse rivestite con film - AIC: 038028128

Confezioni ospedaliere 50 (50 x 1) compresse rivestite con film - AIC: 038028130

Confezioni ospedaliere 280 (10 x 28) compresse rivestite con film - AIC: 038028142

50 mg/12,5 mg compressa in blister PVC/ACLAR/AL

1 compressa rivestita con film - AIC: 038028155
14 compresse rivestite con film - AIC: 038028167
20 compresse rivestite con film - AIC: 038028179
28 compresse rivestite con film - AIC: 038028181
30 compresse rivestite con film - AIC: 038028193
56 compresse rivestite con film - AIC: 038028205
60 compresse rivestite con film - AIC: 038028217
84 compresse rivestite con film - AIC: 038028229
90 compresse rivestite con film - AIC: 038028231
98 compresse rivestite con film - AIC: 038028243
100 compresse rivestite con film - AIC: 038028256
Confezioni calendario: 28 compresse rivestite con film - AIC: 038028268
Confezioni ospedaliere 50 (50 x 1) compresse rivestite con film - AIC: 038028270
Confezioni ospedaliere 280 (10 x 28) compresse rivestite con film - AIC: 038028282

50 mg/12,5 mg flacone HDPE con tappo a vite antimanomissione

100 compresse rivestite con film - AIC: 038028635
250 compresse rivestite con film - AIC: 038028647

100 mg/25 mg compressa in blister PVC/PVDC/PE/AL

1 compressa rivestita con film - AIC: 038028294
7 compresse rivestite con film - AIC: 038028306
14 compresse rivestite con film - AIC: 038028318
20 compresse rivestite con film - AIC: 038028320
28 compresse rivestite con film - AIC: 038028332
30 compresse rivestite con film - AIC: 038028344
56 compresse rivestite con film - AIC: 038028357
60 compresse rivestite con film - AIC: 038028369
84 compresse rivestite con film - AIC: 038028371
90 compresse rivestite con film - AIC: 038028383
98 compresse rivestite con film - AIC: 038028395
100 compresse rivestite con film - AIC: 038028407
Confezioni calendario: 7 compresse rivestite con film - AIC: 038028419
Confezioni calendario: 28 compresse rivestite con film - AIC: 038028611
Confezioni ospedaliere 50 (50 x 1) compresse rivestite con film - AIC: 038028433
Confezioni ospedaliere 280 (10 x 28) compresse rivestite con film - AIC: 038028445

100 mg/25 mg compressa in blister PVC/ACLAR/AL

1 compressa rivestita con film - AIC: 038028458
7 compresse rivestite con film - AIC: 038028460
14 compresse rivestite con film - AIC: 038028472
20 compresse rivestite con film - AIC: 038028484
28 compresse rivestite con film - AIC: 038028496
30 compresse rivestite con film - AIC: 038028508
56 compresse rivestite con film - AIC: 038028510
60 compresse rivestite con film - AIC: 038028522
84 compresse rivestite con film - AIC: 038028534

90 compresse rivestite con film - AIC: 038028546
98 compresse rivestite con film - AIC: 038028559
100 compresse rivestite con film - AIC: 038028561
Confezioni calendario: 7 compresse rivestite con film - AIC: 038028573
Confezioni calendario: 28 compresse rivestite con film - AIC: 038028623
Confezioni ospedaliere 50 (50 x 1) compresse rivestite con film - AIC: 038028597
Confezioni ospedaliere 280 (10 x 28) compresse rivestite con film - AIC:
038028609

100 mg/25 mg flacone HDPE con tappo a vite antimanomissione

30 compresse rivestite con film - AIC: 038028650
100 compresse rivestite con film - AIC: 038028662

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 8 Febbraio 2010
Data del rinnovo più recente: 02 Marzo 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO