

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 100 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Losartan e Idroclorotiazide EG 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 50 mg di losartan potassico equivalente a 45,76 mg di losartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene 115,80 mg di lattosio monoidrato.

Losartan e Idroclorotiazide EG 100 mg/25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 100 mg di losartan potassico equivalente a 91,52 mg di losartan e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene 231,60 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Losartan e Idroclorotiazide EG 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Comprese rotonde di colore bianco.

Losartan e Idroclorotiazide EG 100 mg/25 mg compresse rivestite con film

Comprese di colore bianco, oblunghe con linea di frattura.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Losartan e Idroclorotiazide EG è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti la cui pressione arteriosa non viene adeguatamente controllata da losartan o idroclorotiazide quando somministrati da soli.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione

Losartan /idroclorotiazide non deve essere impiegata come terapia iniziale, ma in pazienti la cui pressione arteriosa non viene adeguatamente controllata con losartan potassico o idroclorotiazide quando somministrati da soli.

Si raccomanda la titolazione dei singoli componenti (losartan e idroclorotiazide).

Quando clinicamente indicato, si consideri il passaggio diretto dalla monoterapia alla combinazione fissa in quei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata.

L'usuale dose di mantenimento di losartan/idroclorotiazide è di una compressa da 50 mg/12,5 mg una volta al giorno.

Nei pazienti che non rispondono in maniera adeguata alla somministrazione di losartan/idroclorotiazide 50 mg/12,5 mg, il dosaggio può essere aumentato a una compressa di losartan/idroclorotiazide 100 mg/25 mg una volta al giorno. La dose massima è una compressa di losartan/idroclorotiazide 100 mg/25 mg una volta al giorno.

In generale, l'effetto antipertensivo viene raggiunto nell'arco di tre o quattro settimane dall'inizio della terapia.

Uso in pazienti con ridotta funzionalità renale ed in pazienti emodializzati

Non è necessario alcun iniziale adattamento posologico in pazienti con moderata compromissione della funzione renale (ad es. clearance della creatinina 30-50 ml/min). Si sconsiglia l'uso delle compresse di losartan/idroclorotiazide nei pazienti emodializzati. Losartan/idroclorotiazide compresse non deve essere impiegato in pazienti con grave compromissione della funzione renale (ad es. clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Uso in pazienti con deplezione di volume endovascolare

Le deplezioni di volume e/o di sodio devono essere corrette prima della somministrazione di losartan/idroclorotiazide compresse.

Uso in pazienti con compromissione epatica

Losartan/idroclorotiazide è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Uso negli anziani

Un adattamento posologico per gli anziani non è solitamente necessario.

Popolazione pediatrica

Non vi è esperienza con i bambini e gli adolescenti. Losartan/idroclorotiazide non deve pertanto essere somministrato a bambini ed adolescenti.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse rivestite con film di losartan/idroclorotiazide devono essere assunte intere (senza masticarle) una volta al giorno con un bicchiere d'acqua.

Losartan/idroclorotiazide può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Losartan/idroclorotiazide può essere usato contemporaneamente con altri antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ai derivati solfonamidici (come l'idroclorotiazide) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Ipotassiemia o ipercalcemia refrattarie alla terapia
- Grave compromissione epatica; colestasi e patologie biliari ostruttive
- Iponatriemia refrattaria
- Iperuricemia sintomatica/gotta
- 2° e 3° trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4.e 4.6)
- Grave compromissione renale (ad es. clearance della creatinina < 30 ml/min)
- Anuria
- L'uso concomitante di losartan/idroclorotiazide 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 d'impiego

Losartan

Angioedema

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

Ipotensione e deplezione di volume endovascolare

È possibile l'insorgenza di ipotensione sintomatica, soprattutto dopo la somministrazione della prima dose, nei pazienti ipovolemici ed iposodici in seguito ad una terapia diuretica vigorosa, ad una dieta iposodica, a

diarrea o vomito. Tali condizioni devono essere corrette prima della somministrazione di losartan/idroclorotiazide compresse (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Squilibri elettrolitici

Gli squilibri elettrolitici sono comuni nei pazienti con insufficienza renale, con o senza diabete, e devono essere corretti. È pertanto necessario monitorare con attenzione le concentrazioni plasmatiche di potassio ed i valori di clearance della creatinina; devono essere attentamente monitorati soprattutto i pazienti cardiopatici e le cui concentrazioni di creatinina plasmatica si collocano tra 30 - 50 ml/min.

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

Ridotta funzionalità epatica

Sulla base dei dati farmacocinetici che dimostrano un significativo aumento delle concentrazioni plasmatiche di losartan nei pazienti cirrotici, è richiesta cautela quando losartan/idroclorotiazide viene somministrato a pazienti con anamnesi di compromissione epatica da lieve a moderata. Non vi è esperienza terapeutica con losartan nei pazienti con insufficienza epatica grave. Losartan/idroclorotiazide è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Compromissione della funzione renale

Conseguentemente all'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 è dipendente dal sistema renina-angiotensina-aldosterone, quali quelli affetti da grave insufficienza cardiaca oppure preesistente disfunzione renale).

Come con altri farmaci che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, è stato osservato un aumento dell'azotemia e della creatinina sierica nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in rene funzionalmente unico; questi cambiamenti della funzione renale possono essere reversibili alla sospensione del trattamento. Losartan deve essere usato con cautela nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in rene funzionalmente unico.

Trapianto di rene

Non vi è esperienza in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti affetti da aldosteronismo primario non rispondono in genere a farmaci ipotensivi che agiscono tramite inibizione del sistema renina-angiotensina. Si sconsiglia pertanto la somministrazione di losartan/idroclorotiazide.

Malattia coronarica e cerebrovascolare

Come con qualsiasi altro farmaco antipertensivo un eccessivo calo della pressione arteriosa in pazienti con malattia cardiovascolare e cerebrovascolare ischemica può condurre a infarto del miocardio o ictus.

Insufficienza cardiaca

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

Stenosi delle valvole aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come con altri vasodilatatori, si richiede cautela nei pazienti affetti da stenosi delle valvole aortica e mitrale oppure da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Differenze etniche

Come si è potuto osservare con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, il losartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina sembrano essere meno efficaci nel diminuire la pressione arteriosa nei neri che nei non-neri, possibilmente a causa di una maggiore prevalenza di condizioni di bassa renina nella popolazione nera ipertesa.

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRAs) non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che la prosecuzione della terapia con AIIRA sia ritenuta essenziale, le pazienti che intendono avere una gravidanza devono passare ad una terapia antiipertensiva alternativa che abbia un documentato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata una gravidanza, il

trattamento con AIIAs deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, si deve iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Duplica 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 aumenti 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 idro/elettrolitico

Come con tutte le terapie antiipertensive, in alcuni pazienti può manifestarsi ipotensione sintomatica. I pazienti devono essere osservati per i segni clinici di squilibrio idrico o elettrolitico, ad es. deplezione di volume, iponatriemia, alcalosi ipocloremica, ipomagnesiemia o ipopotassiemia che possono presentarsi durante intercorrenti episodi di vomito o diarrea. In alcuni pazienti deve essere effettuato il controllo periodico degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati. Può verificarsi iponatriemia diluizionale in pazienti edematosi nella stagione calda.

Effetti metabolici ed endocrini

La terapia con diuretici tiazidici può compromettere la tolleranza del glucosio. Potrebbe essere necessario un adattamento del dosaggio dei farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina (vedere paragrafo 4.5). Un diabete mellito latente può diventare palese durante la terapia con tiazidici.

I tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e provocare l'incremento leggero e intermittente di calcio sierico. Un'ipercalcemia marcata può essere prova di latente iperparatiroidismo. I tiazidici devono venire sospesi prima di eseguire i test per la funzione paratiroidea.

Aumenti nei livelli di colesterolo e trigliceridi possono essere associati alla terapia diuretica a base di tiazidici. La terapia a base di tiazidici può precipitare l'iperuricemia e/o la gotta in alcuni pazienti. Poiché losartan riduce l'acido urico, la sua combinazione con idroclorotiazide comporta un'attenuazione dell'iperuricemia indotta dal diuretico.

Compromissione epatica

I tiazidici devono essere usati con prudenza in pazienti con ridotta funzione epatica o malattia epatica progressiva, in quanto può causare colestasi intraepatica e poiché minime alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono precipitare il coma epatico.

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

Altro

Si possono verificare reazioni di ipersensibilità nei pazienti in trattamento con tiazidici con o senza episodi di allergie o asma bronchiale in anamnesi. La possibilità di esacerbazione o attivazione di un lupus eritematoso sistemico è stata segnalata con l'uso di tiazidici.

Eccipiente

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 medicinali che bloccano l'angiotensina II o i suoi effetti, l'uso concomitante di diuretici

risparmiatori di potassio (es. spironolattone, triamterene, amiloride), integratori di potassio, o sostituti del sale contenenti potassio possono portare ad incrementi del potassio sierico. La co-somministrazione non è consigliabile.

Come con altri farmaci che influenzano l'escrezione di sodio, l'escrezione di litio può essere ridotta. Pertanto, i livelli sierici di litio devono essere monitorati attentamente se i sali di litio devono essere co-somministrati con antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II vengono somministrati simultaneamente con FANS (come inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico a dosaggi antinfiammatori) e FANS non selettivi, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antiipertensivo. La somministrazione concomitante di antagonisti dell'angiotensina II o diuretici e FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, e ad un incremento dei livelli sierici di potassio, specialmente nei pazienti con disfunzione renale preesistente. La somministrazione contemporanea deve essere effettuata con cautela, specialmente nelle persone anziane. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve prendere in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante, e tale monitoraggio deve poi essere effettuato periodicamente.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa che hanno iniziato un trattamento con un farmaco antiinfiammatorio non steroideo, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, la co-somministrazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II può risultare in un ulteriore peggioramento della funzione renale. Questi effetti sono generalmente reversibili.

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).

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

Idroclorotiazide

Quando assunti contemporaneamente, i seguenti farmaci possono interagire con i diuretici tiazidici:

Alcol, barbiturici, narcotici o antidepressivi

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Farmaci antidiabetici (agenti orali ed insulina)

Il trattamento con un tiazidico può influenzare la tolleranza al glucosio. Potrebbe essere necessario adattare il dosaggio del farmaco antidiabetico. La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta dalla possibile insufficienza renale secondaria all'uso dell'idroclorotiazide.

Altri farmaci antiipertensivi

Effetto additivo.

Resine di colestiramina e colestipolo

In presenza di resine a scambio anionico l'assorbimento dell'idroclorotiazide potrebbe risultare compromesso. Singole dosi delle resine colestiramina o colestipolo legano l'idroclorotiazide e riducono il suo assorbimento dal tratto gastrointestinale fino all'85% e al 43% rispettivamente.

Corticosteroidi, ACTH

Deplezione elettrolitica intensificata, in particolare ipopotassiemia.

Amine pressorie (ad es. noradrenalina)

Si potrebbe verificare una diminuzione dell'effetto delle amine pressorie, ma non sufficiente da precluderne l'uso.

Miorilassanti non depolarizzanti (per es. tubocurarina)

Possibile potenziamento dell'effetto del miorilassante.

Litio

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

Medicinali usati per il trattamento della gotta (probenecid, sulfipirazone e allopurinolo)

Può essere necessario riaggiustare il dosaggio dei farmaci uricosurici, in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfipirazone. La somministrazione contemporanea con diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Farmaci anticolinergici (ad es. atropina, biperiden)

Aumento della biodisponibilità dei diuretici tiazidici con risultante diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco.

Farmaci citotossici (ad es. ciclofosfamide, metotressato)

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

Salicilati

In caso di somministrazione di salicilati ad alte dosi, l'idroclorotiazide potrebbe potenziare l'effetto tossico dei salicilati sul sistema nervoso centrale.

Metildopa

Ci sono state segnalazioni isolate di anemia emolitica secondaria all'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

Ciclosporina

Il trattamento concomitante con ciclosporina potrebbe determinare un aumento del rischio di iperuricemia e di complicazioni di tipo gottoso.

Glicosidi digitalici

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

Farmaci influenzati da alterazioni del potassio sierico

Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico ed un ECG in caso di somministrazione contemporanea di losartan/idroclorotiazide e farmaci influenzati da disturbi del potassio sierico (per es. glicosidi digitalici e antiaritmici) ed i seguenti farmaci che inducono torsioni di punta (tachicardia ventricolare) (compresi alcuni antiaritmici), in quanto l'ipopotassiemia è un fattore predisponente le torsioni di punta (tachicardia ventricolare):

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

Sali di calcio

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio in seguito ad una diminuita escrezione. Se devono essere prescritti integratori di calcio, i livelli sierici di calcio devono essere monitorati e la dose di calcio deve essere aggiustata di conseguenza.

Interazioni con i test di laboratorio

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

Carbamazepina

Rischio di iponatriemia sintomatica. È richiesto un monitoraggio clinico e biologico.

Mezzi di contrasto iodati

In caso di disidratazione indotta dai diuretici, c'è il rischio di un'aumentata insufficienza renale acuta, soprattutto con elevate dosi di un prodotto iodato.

I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

Medicinali associati a perdita di potassio e ipopotassiemia, ad es. amfotericina B (parenterale), corticosteroidi, ACTH, lassativi stimolanti o glicirrizina (che si trova nella liquirizia)

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

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA):

L'uso degli 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).

Le evidenze epidemiologiche relative al rischio teratogeno in seguito all'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non sono risolutive; non è tuttavia possibile escludere un piccolo aumento del rischio. Non sono disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio connesso agli inibitori dei recettori dell'Angiotensina II (AIIRA), tuttavia la possibilità che esistano rischi simili per questa classe di farmaci non può essere esclusa. A meno che la continuazione della terapia con AIIRA non sia considerata essenziale, le pazienti che pianificano una gravidanza devono passare a trattamenti antiipertensivi alternativi, che abbiano un comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando la gravidanza viene accertata il trattamento con gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che un'esposizione a terapia con antagonisti dei recettori dell'angiotensina II durante il secondo e terzo trimestre induce fetotossicità (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3).

Nel caso in cui si sia verificata una esposizione agli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II a partire dal 2° trimestre di gravidanza si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri hanno assunto antagonisti dei recettori dell'Angiotensina II devono essere attentamente monitorati per ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide:

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

L'idroclorotiazide oltrepassa la barriera placentare. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide il suo utilizzo durante il secondo e il terzo trimestre può compromettere la perfusione feto-placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per trattare l'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la preeclampsia a causa del rischio di diminuzione del volume plasmatico e ipoperfusione placentare, senza un effetto positivo sul decorso della patologia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per trattare l'ipertensione essenziale in donne in gravidanza, ad eccezione di rare situazioni in cui non può essere utilizzato un altro trattamento.

Allattamento

Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA):

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di losartan/idroclorotiazide durante l'allattamento, losartan/idroclorotiazide 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:

Idroclorotiazide è escreto nel latte materno in piccole quantità.

I tiazidi, causando intensa diuresi ad alte dosi, possono inibire la produzione di latte. L'uso di losartan/idroclorotiazide durante l'allattamento non è raccomandato. Se losartan/idroclorotiazide viene usato durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute ai livelli più bassi possibili.

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

Non sono stati effettuati studi sulle reazioni relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. Tuttavia, quando si è alla guida di veicoli o si usano macchinari, si deve tenere in considerazione che, durante il trattamento con farmaci antipertensivi, ed in particolare all'inizio del trattamento o quando la dose viene aumentata, come pure in caso di interazione con alcol, si possono occasionalmente verificare vertigini o sonnolenza.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati di seguito definiti sono classificati, dove appropriato, da una classificazione per sistemi e organi e da una frequenza usando 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.

Nell'ambito di studi clinici con losartan sale potassico e idroclorotiazide, non sono stati osservati peculiari effetti indesiderati per questa combinazione di sostanze. Gli effetti indesiderati sono stati limitati a quelli precedentemente osservati con losartan sale potassico e/o idroclorotiazide.

In studi clinici controllati per l'ipertensione essenziale, i capogiri sono stati gli unici effetti indesiderati segnalati come sostanza-correlata che si sono verificati con un'incidenza maggiore al placebo nell'1% o più dei pazienti trattati con losartan e idroclorotiazide.

Oltre a questi effetti, ci sono ulteriori effetti indesiderati segnalati dopo la commercializzazione del medicinale:

Patologie epatobiliari

Raro: epatite

Esami diagnostici

Raro: iperpotassiemia, aumento di ALT

Gli effetti indesiderati che sono stati osservati con uno dei singoli componenti e che possono essere effetti indesiderati con losartan/idroclorotiazide sono i seguenti:

Losartan

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati per losartan negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing:

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Non nota: trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Raro: ipersensibilità: reazioni anafilattiche, angioedema incluso gonfiore alla laringe e alla glottide che causa ostruzione delle vie aeree e/o gonfiore di faccia, labbra, faringe e/o lingua; in alcuni di questi pazienti è stato segnalato in passato angioedema in relazione alla somministrazione di altri medicinali, inclusi gli ACE inibitori

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: anoressia, gotta

Disturbi psichiatrici

Comune: insonnia

Non comune: ansia, disturbi d'ansia, disturbi da panico, confusione, depressione, sogni anomali, disturbi del sonno, sonnolenza, difficoltà di memoria

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, capogiri

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

Non nota: disgeusia

Patologie dell'occhio

Non comune: visione offuscata, bruciore/sensazione di puntura nell'occhio, congiuntivite, riduzione dell'acutezza visiva

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: vertigini, tinnito

Patologie cardiache

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

Patologie vascolari

Non comune: vasculite

Non nota: effetti ortostatici correlati alla dose

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: tosse, infezione delle vie respiratorie superiori, congestione nasale, sinusite, disturbi del seno

Non comune: disagio alla faringe, faringite, laringite, dispnea, bronchite, epistassi, rinite, congestione respiratoria

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, nausea, diarrea, dispepsia

Non comune: stipsi, mal di denti, bocca secca, flatulenza, gastrite, vomito, stitichezza ostinata

Non nota: pancreatite

Patologie epatobiliari

Non nota: anomalie della funzionalità epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: alopecia, dermatite, pelle secca, eritema, vampate, fotosensibilità, prurito, eruzione cutanea, orticaria, sudorazione.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: crampi muscolari, mal di schiena, dolori alle gambe, mialgia

Non comune: dolori alle braccia, gonfiore alle giunture, dolori alle ginocchia, dolori muscoloscheletrici, dolori alle spalle, rigidità, artralgia, artrite, coxalgia, fibromialgia, debolezza muscolare

Non nota: raddomiolisi

Patologie renali e urinarie

Comune: compromissione renale, insufficienza renale

Non comune: nicturia, frequenza urinaria, infezione del tratto urinario

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: diminuzione della libido, disfunzione erettile/impotenza

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia, affaticamento, dolore al petto

Non comune: edema facciale, edema, febbre

Non nota: sintomi simil-influenzali, malessere

Esami diagnostici

Comune: iperpotassiemia, lieve riduzione dell'ematocrito e dell'emoglobina, ipoglicemia

Non comune: lieve aumento dell'urea e dei livelli della creatinina sierica

Molto raro: aumento dei livelli degli enzimi epatici e della bilirubina
Non nota: iponatriemia

Idroclorotiazide

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazione anafilattica

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: anoressia, iperglicemia, iperuricemia, ipopotassiemia, iponatriemia

Disturbi psichiatrici

Non comune: insonnia

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalalgia

Patologie dell'occhio

Non comune: transitoria visione offuscata, xantopsia

Patologie vascolari

Non comune: angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: distress respiratorio inclusi polmonite ed edema polmonare

Patologie gastrointestinali

Non comune: scialoadenite, spasmi, irritazione gastrica, nausea, vomito, diarrea, stipsi

Patologie epatobiliari

Non comune: ittero (colestatico intraepatico), pancreatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: fotosensibilità, orticaria, necrolisi epidermica tossica

Non nota: lupus eritematoso cutaneo

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: crampi muscolari

Patologie renali e urinarie

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: febbre, capogiri

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 e il paziente attentamente monitorato. Le misure suggerite consistono in induzione del vomito se l'ingestione è recente, correzione della disidratazione, dello squilibrio elettrolitico, dell'ipotensione e del coma epatico come da procedure stabilite.

Losartan

Sono disponibili dati limitati relativamente ad un sovradosaggio nell'uomo. Le manifestazioni più probabili di sovradosaggio sarebbero ipotensione e tachicardia; potrebbe verificarsi bradicardia da stimolazione (vagale) parasimpatica. Se dovesse verificarsi ipotensione sintomatica, deve essere istituito un trattamento di supporto.

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

Idroclorotiazide

I più comuni segni e sintomi osservati sono quelli causati dalla deplezione degli elettroliti (ipopotassiemia, ipocloremia, iponatriemia) e dalla disidratazione risultante da una eccessiva diuresi. Se sono stati somministrati anche digitalici, l'ipokaliemia può accentuare un'aritmia cardiaca.

Non è stato stabilito quanto idroclorotiazide venga rimosso tramite emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II e diuretici

Codice ATC: C09DA01

Losartan/idroclorotiazide

I componenti di losartan/idroclorotiazide hanno dimostrato di avere un effetto antiipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in modo nettamente superiore rispetto a quando agiscono da soli. Si ritiene che questo effetto sia il risultato delle azioni complementari di entrambi i componenti. Inoltre, l'idroclorotiazide, grazie al suo effetto diuretico, aumenta l'attività della renina plasmatica, aumenta la secrezione dell'aldosterone, riduce il potassio sierico ed aumenta i livelli dell'angiotensina II. La somministrazione di losartan blocca tutte le azioni fisiologicamente rilevanti dell'angiotensina II e tramite inibizione dell'aldosterone può tendenzialmente attenuare la perdita di potassio associata al diuretico.

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

L'effetto antipertensivo di losartan/idroclorotiazide è sostenuto per un periodo di 24 ore. In studi clinici della durata di almeno un anno, l'effetto antipertensivo era mantenuto con terapia continua. Nonostante la significativa riduzione della pressione sanguigna, la somministrazione di losartan/idroclorotiazide non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla frequenza cardiaca. In studi clinici, dopo 12 settimane di trattamento con losartan 50 mg/idroclorotiazide 12,5 mg, la pressione arteriosa diastolica in posizione seduta al termine dell'intervallo di dosaggio si riduceva in media fino a 13.2 mmHg.

Losartan/idroclorotiazide è efficace nella riduzione della pressione arteriosa nei pazienti di sesso maschile e femminile, nei pazienti neri e non neri, nei pazienti più giovani (<65 anni) e negli anziani (≥65 anni) ed è efficace in tutti i gradi di ipertensione.

Losartan

Losartan è un antagonista orale sintetico dei recettori (tipo AT₁) dell'angiotensina II. L'angiotensina II, un potente vasocostrittore, è il primario ormone attivo del sistema renina-angiotensina ed un importante determinante della patofisiologia dell'ipertensione. L'angiotensina II si lega al recettore AT₁ presente in molti tessuti (per es. muscolatura liscia vascolare, ghiandole surrenali, reni e cuore) e stimola diversi importanti processi biologici, tra cui ad esempio la vasocostrizione e il rilascio dell'aldosterone. L'angiotensina II stimola anche la proliferazione delle cellule della muscolatura liscia.

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

Losartan non esplica 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. Non si verifica quindi un aumento degli effetti indesiderati mediati dalla bradichinina.

Con la somministrazione di losartan, la soppressione del feedback negativo dell'angiotensina II sulla secrezione della renina porta ad un aumento dell'attività della renina plasmatica (PRA). Un aumento dell'attività della renina plasmatica comporta un aumento delle concentrazioni di angiotensina II nel plasma. Nonostante questi aumenti, vengono mantenute l'attività antipertensiva e la soppressione della concentrazione di aldosterone plasmatico, il che indica un blocco efficace del recettore dell'angiotensina II. Dopo la sospensione del losartan, i valori del PRA e dell'angiotensina II ritornano entro tre giorni ai valori di base.

Sia il losartan che il suo principale metabolita attivo mostrano un'affinità decisamente maggiore per il recettore AT₁ che per il recettore AT₂. In base al peso il metabolita attivo è da 10 a 40 volte più attivo di losartan.

In uno studio specificamente disegnato per valutare l'incidenza di tosse in pazienti trattati con losartan rispetto ai pazienti trattati con ACE inibitori, l'incidenza di tosse riportata dai pazienti che ricevevano losartan o idroclorotiazide è stata simile ed è stata significativamente inferiore nei pazienti trattati con un ACE inibitore. In aggiunta, in un'analisi globale in studi clinici in doppio-cieco in 4131 pazienti, l'incidenza riportata spontaneamente della tosse in pazienti trattati con losartan era simile (3,1%) a quella dei pazienti trattati con placebo (2,6%) o idroclorotiazide (4,1%), mentre l'incidenza con ACE inibitori era 8,8%.

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

Il losartan non ha alcun effetto sui riflessi autonomi e non ha effetti sostanziali sui livelli plasmatici di norepinefrina.

In pazienti con insufficienza ventricolare sinistra, dosi di 25 mg e 50 mg di losartan hanno prodotto positivi effetti emodinamici e neuroormonali caratterizzati da un incremento dell'indice cardiaco e da una riduzione della pressione capillare polmonare, della resistenza vascolare sistemica, della pressione arteriosa sistemica media e della frequenza cardiaca e una riduzione dei livelli circolanti di aldosterone e norepinefrina, rispettivamente.

La manifestazione di ipotensione è stata dose-correlata in questi pazienti con insufficienza cardiaca.

Studi sull'ipertensione

In studi clinici controllati la somministrazione di losartan potassico una volta al giorno a pazienti con ipertensione essenziale da lieve a moderata ha comportato riduzioni statisticamente significative della pressione sanguigna 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 ritmo naturale diurno è stato mantenuto. Al termine dell'intervallo di dosaggio, la riduzione della pressione arteriosa è stata approssimativamente il 70-80% dell'effetto rilevato 5-6 ore dopo la dose.

La sospensione del trattamento con losartan in pazienti ipertesi non ha causato un brusco aumento della pressione arteriosa (effetto "rebound"). Nonostante la significativa riduzione della pressione arteriosa, la somministrazione di losartan non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sulla frequenza cardiaca.

Losartan è efficace allo stesso modo sia nei pazienti di sesso maschile che nelle pazienti di sesso femminile che nei pazienti ipertesi più giovani (con meno di 65 anni) e meno giovani.

Studio LIFE

Lo studio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) era uno studio randomizzato, in triplo cieco, attivo-controllato su 9193 pazienti ipertesi in età tra 55 e 80 anni affetti da ipertrofia ventricolare sinistra documentata tramite esame. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere losartan 50 mg oppure atenololo 50 mg una volta al giorno. Al non raggiungimento della pressione arteriosa prevista (<140/90 mmHg) è stato innanzi tutto aggiunto idroclorotiazide (12.5 mg) e, se necessario, la dose di losartan o atenololo è stata poi aumentata a 100 mg una volta al giorno. In caso di necessità sono stati aggiunti altri antipertensivi, ad eccezione di ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II o beta-bloccanti per raggiungere la pressione arteriosa prevista.

La durata media di follow-up era 4.8 anni.

L'endpoint primario era il composito di morbidità e mortalità cardiovascolare misurate per riduzione nell'incidenza combinata di morte cardiovascolare, ictus ed infarto del miocardio. La pressione arteriosa è diminuita significativamente a livelli simili nei due gruppi. Il trattamento con losartan ha determinato una riduzione del rischio pari a 13,0% ($p=0.021$, 95% intervallo di confidenza 0.77-0.98) rispetto all'atenololo per pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario composito. Ciò era per lo più attribuibile alla riduzione dell'incidenza di ictus. Il trattamento con losartan ha ridotto il rischio di ictus del 25% rispetto ad atenololo ($p=0.001$ 95% intervallo di confidenza 0.63-0.89). Le percentuali di morte cardiovascolare ed infarto del miocardio non si sono rivelate significativamente diverse tra i gruppi di trattamento.

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

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 antipertensivo dei diuretici tiazidici non è completamente noto. I tiazidici influiscono sul meccanismo tubulare renale di riassorbimento elettrolitico, aumentando direttamente l'escrezione di sodio e cloruro in quantità approssimativamente equivalenti. L'azione diuretica dell'idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica ed aumenta la secrezione di aldosterone con conseguente aumento delle perdite urinarie di potassio e bicarbonato e riduzioni del potassio sierico. La connessione renina-aldosterone è mediata dall'angiotensina II: la co-somministrazione di un antagonista recettoriale dell'angiotensina II fa tendenzialmente regredire la perdita di potassio associata ai diuretici tiazidici.

Dopo somministrazione orale, la diuresi inizia entro 2 ore, con picchi di circa 4 ore e dura da 6 a 12 ore, mentre l'effetto antipertensivo si mantiene fino a 24 ore.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Losartan

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

Distribuzione

Losartan

Il losartan e il suo metabolita attivo si legano entrambi alle proteine plasmatiche ($\geq 99\%$), principalmente all'albumina. Il volume di distribuzione del losartan è 34 litri. Studi sui ratti indicano che il losartan attraversa in scarsa quantità la barriera ematoencefalica, se non affatto.

Idroclorotiazide

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

Biotrasformazione

Losartan

Circa il 14% di una dose di losartan somministrata per via endovenosa o orale viene trasformata nel suo metabolita attivo. Dopo somministrazione orale e endovenosa di losartan potassico marcato con ^{14}C , la radioattività presente nel plasma viene principalmente attribuita al losartan e al suo metabolita attivo. Una conversione minima di losartan nel suo metabolita attivo è stata osservata in circa 1% dei soggetti studiati.

Oltre al metabolita attivo si formano metaboliti inattivi, inclusi due metaboliti maggiori formati per idrossilazione della catena laterale butilica ed un metabolita minore, un N-2-glucuronide tetrazolico.

Eliminazione

Losartan

Le clearance plasmatiche del losartan e del suo metabolita attivo sono circa 600 ml/min e 50 ml/min, rispettivamente. Le clearance renali del losartan e del suo metabolita attivo 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% in forma di metabolita attivo. Le cinetiche di losartan e del suo metabolita attivo, fino ad un dosaggio orale massimo di 200 mg di losartan potassico hanno un andamento lineare.

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. A dosaggi di 100 mg somministrati una volta al dì, né il losartan né il suo metabolita attivo si accumulano in maniera significativa nel plasma.

Il losartan ed i suoi metaboliti vengono escreti sia per via biliare che renale. In seguito alla somministrazione orale nell'uomo di losartan marcato con ^{14}C , circa il 35% della radioattività viene recuperata nelle urine ed 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, l'emivita plasmatica è stata osservata variabile tra 5,6 e 14,8 ore. Almeno il 61% della dose orale viene eliminata immodificata entro le 24 ore.

Caratteristiche nei pazienti

Losartan/idroclorotiazide

Le concentrazioni plasmatiche di losartan e del suo metabolita attivo e l'assorbimento dell'idroclorotiazide nei soggetti anziani ipertesi non sono significativamente diverse rispetto a quelle dei pazienti giovani ipertesi.

Losartan

In seguito a somministrazione orale in pazienti con cirrosi epatica di grado da lieve a moderato, le concentrazioni plasmatiche di losartan e del suo metabolita attivo sono state rispettivamente 5 e 1.7 volte maggiori rispetto a quelle osservate nei giovani volontari di sesso maschile.

Gli studi di farmacocinetica hanno mostrato che l'AUC del losartan nei soggetti maschi sani giapponesi e non giapponesi non è differente. Tuttavia, l'AUC del metabolita acido carbossilico (E-3174) sembra essere differente tra i due gruppi, con un'esposizione circa 1,5 volte più alta nei soggetti giapponesi rispetto ai non giapponesi. Il significato clinico di questi risultati non è noto.

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

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici derivanti da studi convenzionali di farmacologia generale, genotossicità e potenziale carcinogeno non rivelano alcun rischio speciale per l'uomo. Il potenziale tossico dell'associazione losartan/idroclorotiazide è stato valutato nell'ambito di studi di tossicità cronica durati fino a 6 mesi condotti su ratti e cani dopo somministrazione orale e le modifiche osservate in questi studi erano per lo più causate dalla componente losartan. La somministrazione dell'associazione losartan/idroclorotiazide ha indotto una diminuzione dei parametri dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito), un aumento dell'urea-N nel siero, una diminuzione del peso del cuore (senza correlato istologico) e alterazioni del tratto gastrointestinale (lesioni alla mucosa, ulcere, erosioni, emorragie).

Non vi è stata evidenza di teratogenicità in ratti o conigli trattati con l'associazione losartan/idroclorotiazide. Come evidenziato dal leggero aumento di costole soprannumerarie nella generazione F₁, è stata osservata tossicità fetale in ratte trattate prima e durante la gestazione. Come osservato in studi con losartan da solo, gli effetti avversi a carico di feto e neonato, tra cui anche tossicità renale e morte fetale, si sono verificati quando le ratte gravide sono state trattate con l'associazione losartan/idroclorotiazide durante le fasi tardive della gestazione e/o durante l'allattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni compressa contiene i seguenti eccipienti:

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Amido di mais pregelatinizzato

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa

Macrogol 400

Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC alluminio

Losartan e Idroclorotiazide EG 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Confezioni da 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 112, 126, 154 e 196 compresse rivestite con film

Losartan e Idroclorotiazide EG 100 mg/25 mg compresse rivestite con film

Confezioni da 10, 28, 30, 56, 60, 98 e 112 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via Pavia, 6 - 20136 Milano

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

| | |
|---|------------------|
| Losartan e Idroclorotiazide EG "50 mg/12,5 mg cpr rivestite con film" 7 Cpr | AIC n. 038601011 |
| Losartan e Idroclorotiazide EG "50 mg/12,5 mg cpr rivestite con film" 14 Cpr | AIC n. 038601023 |
| Losartan e Idroclorotiazide EG "50 mg/12,5 mg cpr rivestite con film" 28 Cpr | AIC n. 038601035 |
| Losartan e Idroclorotiazide EG "50 mg/12,5 mg cpr rivestite con film" 30 Cpr | AIC n. 038601047 |
| Losartan e Idroclorotiazide EG "50 mg/12,5 mg cpr rivestite con film" 56 Cpr | AIC n. 038601050 |
| Losartan e Idroclorotiazide EG "50 mg/12,5 mg cpr rivestite con film" 60 Cpr | AIC n. 038601062 |
| Losartan e Idroclorotiazide EG "50 mg/12,5 mg cpr rivestite con film" 90 Cpr | AIC n. 038601074 |
| Losartan e Idroclorotiazide EG "50 mg/12,5 mg cpr rivestite con film" 98 Cpr | AIC n. 038601086 |
| Losartan e Idroclorotiazide EG "50 mg/12,5 mg cpr rivestite con film" 112 Cpr | AIC n. 038601086 |
| Losartan e Idroclorotiazide EG "50 mg/12,5 mg cpr rivestite con film" 126 Cpr | AIC n. 038601151 |
| Losartan e Idroclorotiazide EG "50 mg/12,5 mg cpr rivestite con film" 154 Cpr | AIC n. 038601163 |
| Losartan e Idroclorotiazide EG "50 mg/12,5 mg cpr rivestite con film" 196 Cpr | AIC n. 038601175 |
| Losartan e Idroclorotiazide EG "50 mg/12,5 mg cpr rivestite con film" 196 Cpr | AIC n. 038601187 |
| Losartan e Idroclorotiazide EG "100 mg/25 mg cpr rivestite con film" 10 Cpr | AIC n. 038601098 |
| Losartan e Idroclorotiazide EG "100 mg/25 mg cpr rivestite con film" 28 Cpr | AIC n. 038601100 |
| Losartan e Idroclorotiazide EG "100 mg/25 mg cpr rivestite con film" 30 Cpr | AIC n. 038601112 |
| Losartan e Idroclorotiazide EG "100 mg/25 mg cpr rivestite con film" 56 Cpr | AIC n. 038601124 |
| Losartan e Idroclorotiazide EG "100 mg/25 mg cpr rivestite con film" 60 Cpr | AIC n. 038601136 |
| Losartan e Idroclorotiazide EG "100 mg/25 mg cpr rivestite con film" 98 Cpr | AIC n. 038601148 |
| Losartan e Idroclorotiazide EG "100 mg/25 mg cpr rivestite con film" 112 Cpr | AIC n. 038601199 |

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

2 Febbraio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO