

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Losartan e Idroclorotiazide Mylan 50 mg/12,5 mg:

ogni compressa contiene 50 mg di losartan potassico e 12,5 mg di idroclorotiazide come principi attivi.

Losartan e Idroclorotiazide Mylan 100 mg/25 mg:

ogni compressa contiene 100 mg di losartan potassico e 25 mg di idroclorotiazide come principi attivi.

Eccipienti

Losartan e Idroclorotiazide Mylan 50 mg/12,5 mg
Ogni compressa contiene 120 mg di lattosio monoidrato.

Losartan e Idroclorotiazide Mylan 100 mg/25 mg
Ogni compressa contiene 240 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

Losartan e Idroclorotiazide Mylan 50 mg/12,5 mg
Compresa gialla, ovale, biconvessa, con bordo smussato, rivestita con film, con inciso "M" su di un lato ed "LH4" sull'altro lato.

Losartan e Idroclorotiazide Mylan 100 mg/25 mg
Compresa gialla, ovale, biconvessa, con bordo smussato, rivestita con film, con inciso "M" su di un lato ed "LH6" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Losartan e Idroclorotiazide Mylan è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti la cui pressione arteriosa non può essere adeguatamente controllata con losartan o idroclorotiazide da soli.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Per somministrazione orale.

Losartan e Idroclorotiazide Mylan può essere somministrato con altri agenti antipertensivi.
Losartan e Idroclorotiazide Mylan compresse deve essere deglutito con un bicchiere d'acqua.
Losartan e Idroclorotiazide Mylan può essere somministrato con o senza cibo.

Ipertensione

Losartan e Idroclorotiazide Mylan non deve essere usato come terapia iniziale, ma in pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata da losartan o idroclorotiazide da soli.

Si raccomanda la titolazione della dose con i singoli principi attivi (losartan ed idroclorotiazide).

Quando ritenuto appropriato dal punto di vista clinico, può essere considerato il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa, in pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata.

La dose abituale di mantenimento di Losartan e Idroclorotiazide Mylan è di una compressa di Losartan e Idroclorotiazide Mylan 50 mg/12,5 mg al giorno.

Nei pazienti che non rispondono adeguatamente ad una compressa di Losartan e Idroclorotiazide Mylan 50 mg/12,5 mg, la dose può essere aumentata ad una compressa di Losartan e Idroclorotiazide Mylan 100 mg/25 mg. La dose massima è di una compressa di Losartan e Idroclorotiazide Mylan 100 mg/25 mg. In genere l'effetto antiipertensivo viene ottenuto entro tre o quattro settimane dall'inizio della terapia.

Losartan e Idroclorotiazide Mylan 100 mg/25 mg è disponibile per quei pazienti titolati a 100 mg di losartan che richiedono un controllo addizionale della pressione arteriosa.

Uso in pazienti con compromissione della funzionalità renale ed in pazienti emodializzati:

Non è richiesto un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale moderata (cioè clearance della creatinina 30-50 ml/min). Le compresse di Losartan e Idroclorotiazide Mylan non sono raccomandate nei pazienti in emodialisi. Le compresse di Losartan e Idroclorotiazide Mylan non devono essere usate in pazienti con grave compromissione renale (cioè con clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3)

Uso in pazienti con deplezione del volume intravascolare:

La deplezione del volume e/o del sodio devono essere corrette prima della somministrazione di Losartan/Idroclorotiazide compresse.

Uso in pazienti con compromissione della funzionalità epatica:

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

Uso negli anziani:

Di solito non è necessario alcun aggiustamento della dose negli anziani.

Uso in bambini ed adolescenti (< 18 anni)

Non vi è esperienza in bambini ed adolescenti. Pertanto Losartan e Idroclorotiazide Mylan non deve essere somministrato a bambini ed adolescenti.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al losartan, ai derivati delle sulfonamidi (ad es. idroclorotiazide) o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Ipopotassiemia ed ipercalcemia resistenti al trattamento
- Grave compromissione epatica, colestasi e disturbi ostruttivi biliari
- Iposodiemia refrattaria
- Iperuricemia sintomatica/gotta

- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Grave compromissione renale (ad es. clearance della creatinina < 30 ml/min)
- Anuria.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Losartan

Angioedema

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

Ipotensione e deplezione del volume vascolare

Ipotensione sintomatica può comparire specialmente dopo la prima dose nei pazienti con deplezione del volume e/o del sodio, a causa di un'intensa terapia diuretica, restrizioni dietetiche del sale, diarrea o vomito. Tali condizioni devono essere corrette prima di somministrare Losartan e Idroclorotiazide Mylan compresse (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Squilibri degli elettroliti

Squilibri degli elettroliti sono comuni nei pazienti con compromissione renale, con o senza diabete e devono essere presi in considerazione. Pertanto le concentrazioni plasmatiche del potassio e i valori della clearance della creatinina devono essere attentamente monitorati specialmente nei pazienti con insufficienza cardiaca e e clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min.

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 della funzionalità epatica

Sulla base dei dati farmacocinetici che dimostrano un significativo aumento delle concentrazioni plasmatiche del losartan in pazienti cirrotici, Losartan e Idroclorotiazide Mylan deve essere usato con cautela in pazienti con anamnesi di compromissione epatica da lieve a moderata. Non vi è esperienza terapeutica con losartan in pazienti con grave compromissione epatica. Pertanto Losartan e Idroclorotiazide Mylan è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Compromissione della funzionalità renale

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono state riportate alterazioni della funzione renale (in particolare in pazienti il cui funzionalità renale è dipendente dal sistema renina-angiotensina-aldosterone, come quelli con grave insufficienza cardiaca o pregressa disfunzione renale).

Come con altri medicinali che influenzano il 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 dell'arteria in mono-rene; queste alterazioni della funzionalità renale possono essere reversibili dopo l'interruzione della terapia. Il losartan deve essere usato con cautela in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o dell'arteria in mono-rene.

Trapianto renale

Non vi è esperienza in pazienti con trapianto recente di rene.

Iperaldosteronismo primario

In genere i pazienti con iperaldosteronismo primario non rispondono alle terapie antipertensive che agiscono mediante l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto l'uso di Losartan e Idroclorotiazide Mylan compresse non è raccomandato.

Malattie coronariche e cerebrovascolari:

Come con gli altri agenti antipertensivi, un'eccessiva diminuzione della pressione arteriosa in pazienti con malattie ischemiche cardiovascolari e cerebrovascolari può provocare infarto del miocardio o ictus.

Insufficienza cardiaca

In pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza compromissione renale, vi è, come con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina, un rischio di grave ipotensione arteriosa e (spesso acuta) compromissione renale.

Stenosi delle valvole aortiche e mitraliche, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come con altri vasodilatatori, una speciale cautela è indicata in pazienti che soffrono di stenosi delle valvole aortiche e mitraliche, o di cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Differenze etniche

Come osservato con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, il losartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina, sono apparentemente meno efficaci nel diminuire la pressione arteriosa nelle persone di razza nera che in quelle di razza non nera, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di condizioni di bassa renina nella popolazione ipertesa di razza 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).

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 in pazienti edematosi nella stagione estiva.

Effetti metabolici ed endocrini

La terapia con tiazidi può alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento posologico degli agenti antidiabetici, inclusa l'insulina (vedere paragrafo 4.5). Un diabete mellito latente può rendersi manifesto durante la terapia con tiazidi.

Le tiazidi possono diminuire l'escrezione urinaria del calcio e possono causare lievi ed intermittenti aumenti del calcio sierico. Un marcata ipercalcemia può essere una manifestazione

di iperparatiroidismo. Le tiazidi devono essere sospese prima di eseguire test per la funzionalità delle paratiroidi.

Aumento del colesterolo e dei trigliceridi possono essere associati con la terapia diuretica tiazidica.

La terapia tiazidica può precipitare l'iperuricemia e/o la gotta in alcuni pazienti. Poiché il losartan diminuisce l'acido urico, l'associazione di losartan ed idroclorotiazide attenua l'iperuricemia indotta dai diuretici.

Compromissione della funzionalità epatica

Le tiazidi devono essere usate con cautela in pazienti con alterata funzionalità epatica o con malattie progressive del fegato, poiché minime alterazioni dell'equilibrio dei liquidi o degli elettroliti possono precipitare un coma epatico. Losartan e Idroclorotiazide Mylan è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Generali

In pazienti trattati con tiazidi, possono comparire reazioni da ipersensibilità con o senza anamnesi di allergia o asma bronchiale. Esacerbazioni o attivazione del lupus eritematoso sono state riportate con l'uso delle tiazidi.

Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza della lattasi di Lapp, malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale (vedere paragrafo 6.1).

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Losartan

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

Come con altri medicinali 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, può portare ad aumenti del potassio sierico. La co-somministrazione non è consigliata.

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

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

In alcuni pazienti con compromissione della funzionalità renale in trattamento con medicinali antinfiammatori non steroidei, inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2, la co-somministrazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II può causare un ulteriore deterioramento della funzionalità renale. Questi effetti sono di solito reversibili.

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

Idroclorotiazide

Quando co-somministrati i seguenti medicinali possono interagire con i diuretici tiazidici.

Alcool, barbiturici, narcotici o antidepressivi:

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Medicinali antidiabetici (agenti orali ed insulina)

La terapia con tiazidi può influenzare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento della dose degli antidiabetici. La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale correlata all'idroclorotiazide.

Altri medicinali antipertensivi

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

Aumentata deplezione degli elettroliti, in particolar ipopotassiemia.

Amine pressorie (ad es. adrenalina)

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

Miorilassanti scheletrici non polarizzanti (ad es. tubocurarina)

Possibile aumento della risposta ai miorilassanti.

Litio

Gli agenti diuretici riducono la clearance renale del litio ed aumentano il rischio di tossicità del litio; l'uso concomitante non è raccomandato.

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfonpirazone ed allopurinolo)

Può essere necessario un aggiustamento della dose dei medicinali uricosurici, poiché l'idroclorotiazide può aumentare il livello di acido urico nel siero. La co-somministrazione di una tiazide può aumentare l'incidenza di reazioni da ipersensibilità all'allopurinolo.

Agenti anticolinergici (es. atropina, biperidina)

Aumento della biodisponibilità ai diuretici di tipo tiazidico, con diminuzione della motilità intestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco.

Agenti citotossici (es. ciclofosfamide, metotrexato)

Le tiazidi possono ridurre l'escrezione renale di agenti citotossici e potenziare il loro effetto mielosoppressivo.

Salicilati

In caso di dosi elevate di salicilati, l'idroclorotiazide può aumentare l'effetto tossico dei salicilati sul SNC.

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 di complicanze di tipo gottoso.

Glicosidi della digitale

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

Prodotti medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico

Un monitoraggio periodico del potassio sierico e dell'ECG è raccomandato quando losartan/idroclorotiazide viene somministrato con medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico (ad es. glicosidi digitalici ed antiaritmici) e con i seguenti medicinali (inclusi alcuni antiaritmici) che inducono torsione di punta (tachicardia ventricolare) essendo l'ipopotassiemia un fattore predisponente alla torsione di punta (tachicardia ventricolare):

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

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, si deve monitorare i livelli sierici del calcio ed il dosaggio del calcio deve essere aggiustato di conseguenza.

Interazioni con gli esami di laboratorio

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

Carbamazepina

Rischio di ipopotassiemia sintomatica. E' richiesto un monitoraggio clinico e biologico.

Mezzi iodati di contrasto

In caso di disidratazione indotta da diuretici, vi è un rischio aumentato di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate di prodotti iodati. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

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

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

4.6. Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRAs):

L'uso di antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

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

L'evidenza epidemiologica relativa al rischio di teratogenicità a seguito di esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non è stata conclusiva; 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.

L'esposizione ad AIIRA durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza è nota per indurre fetotossicità umana (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo dell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, ipopotassiemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione a AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati, le cui madri hanno assunto AIIRA devono essere attentamente osservati per la comparsa di ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide

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

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Sulla base del meccanismo d'azione dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e 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 il trattamento dell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la pre-eclampsia, a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare senza un effetto benefico sul decorso della malattia. L'idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'ipertensione in donne in gravidanza eccetto che in rare situazioni dove nessun trattamento può essere usato.

Allattamento

Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRAs):

Poiché non sono disponibili informazioni relative all'uso di Losartan e Idroclorotiazide Mylan durante l'allattamento, Losartan Potassico/Idroclorotiazide non è raccomandato e durante l'allattamento sono preferibili trattamenti alternativi con profili di sicurezza meglio definiti, particolarmente durante l'allattamento di neonati o di nati prematuri.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è escreta nel latte umano in piccole quantità. Le tiazidi in dosi elevate causando una intensa diuresi possono inibire la produzione di latte. L'uso di Losartan Potassico/Idroclorotiazide durante l'allattamento non è raccomandato. Se Losartan Potassico/Idroclorotiazide è usato durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute più basse possibile.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare 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 sono stati classificati, quando appropriato, per classi di organi e sistemi e secondo la frequenza secondo la seguente convenzione:

Molto comuni $\geq 1/10$

Comuni $\geq 1/100$ e $< 1/10$

Non comuni $\geq 1/1000$ e $< 1/100$

Rari $\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$

Molto rari $< 1/10.000$

Non noti : la frequenza non può essere stimata dai 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, vi sono altre reazioni avverse riportate dopo l'introduzione del prodotto nel mercato.

Patologie epatobiliari

Rari: epatite.

Esami diagnostici

Rari: iperpotassiemia, aumento delle ALT.

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

Losartan

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comuni: anemia, porpora di Henoch-Schölein, 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 ansiosi, disturbi da panico, confusione, depressione, sogni anormali, disturbi del sonno, sonnolenza, alterazioni della memoria.

Patologie del sistema nervoso

Comuni: cefalea, capogiri

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

Patologie dell'occhio

Non comuni: visione offuscata, bruciore/dolore puntorio all'occhio, congiuntivite, diminuzione dell'acutezza visiva.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comuni: vertigini, tinnito.

Patologie cardiache

Non comuni: ipotensione, ipotensione ortostatica, dolore allo sterno, angina pectoris, blocco AV di grado II, eventi cerebrovascolari, infarto del miocardio, palpitazioni, aritmie (fibrillazione atriale, 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 dei seni paranasali.

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

Patologie gastrointestinali

Comuni: dolore addominale, nausea, diarrea, dispepsia.

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

Patologie epatobiliari

Frequenza non nota: anomalie della funzionalità epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: alopecia, dermatite, secchezza della pelle, eritema, vampate, fotosensibilità, prurito, rash, orticaria, sudorazione.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

Non comuni: dolore alle braccia, gonfiore alle articolazioni, dolore alle ginocchia, dolore muscolo-scheletrico, dolore alle spalle, rigidità, artralgia, artrite, fibromialgia, debolezza muscolare.

Frequenza non nota: rabdomiolisi.

Patologie renali ed urinarie

Non comuni: nicturia, aumentata frequenza della minzione, infezioni del tratto urinario.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comuni: diminuzione della libido, impotenza.

Disturbi generali e del sito di somministrazione

Comuni: astenia, affaticamento, dolore toracico.

Non comuni: edema facciale, febbre.

Esami diagnostici

Comuni: iperpotassiemia, lieve riduzione dell'ematokrito e dell'emoglobina.

Non comuni: lieve aumento dei livelli sierici dell'urea e della creatinina.

Molto rari: aumento degli enzimi epatici e della bilirubina.

Idroclorotiazide

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Disturbi del sistema immunitario

Rari: reazioni anafilattiche.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comuni: anoressia, iperglicemia, iperuricemia, ipopotassiemia, iposodiemia.

Disturbi psichiatrici

Non comune: insonnia.

Patologie del sistema nervoso

Comuni: cefalalgia.

Patologie dell'occhio

Non comuni: transitorio offuscamento della vista, xantopsia.

Patologie vascolari,

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comuni: distress respiratorio incluse polmonite ed edema polmonare.

Patologie gastrointestinali

Non comuni: sialoadenite, spasmi, irritazione gastrica, 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, disfunzioni renali, insufficienza renale.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comuni: febbre, capogiro.

4.9. Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con Losartan e Idroclorotiazide Dr. Reddy's. Il trattamento è sintomatico e di supporto. La terapia con Losartan e Idroclorotiazide Mylan deve essere sospesa ed il paziente deve essere attentamente monitorato. Le misure suggerite comprendono induzione dell'emesi se l'ingestione è recente e correzione dell'idratazione, dello squilibrio elettrolitico, del coma epatico e dell'ipotensione con le procedure previste.

Losartan

I dati disponibili relativi al sovradosaggio nell'uomo sono limitati. Le manifestazioni più probabili del sovradosaggio sono ipotensione e tachicardia, bradicardia può comparire a seguito della stimolazione parasimpatica (vagale). Se compare ipotensione sintomatica, si deve istituire un trattamento di supporto.

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

Idroclorotiazide

I segni e sintomi più comunemente osservati sono quelli causati dalla deplezione degli elettroliti (ipopotassiemia, ipocloremia, iposodiemia) e disidratazione risultante dalla diuresi eccessiva. Se è stata somministrata anche digitale, l'ipopotassiemia può accentuare le aritmie cardiache.

Il grado di rimozione della idroclorotiazide mediante emodialisi non è stato stabilito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antagonisti dell'angiotensina II e diuretici.

Codice ATC: C09DA01.

Losartan potassico/Idroclorotiazide

I componenti di Losartan/Idroclorotiazide hanno mostrato di possedere un effetto additivo sulla riduzione della pressione arteriosa, riducendola più dei componenti da soli. Si ritiene che questo effetto sia il risultato di un'azione complementare di entrambi i componenti. Inoltre, come conseguenza dell'effetto diuretico, l'idroclorotiazide aumenta l'attività delle renina plasmatica,

aumenta la secrezione di aldosterone, diminuisce il potassio sierico ed aumenta i livelli di angiotensina II. La somministrazione di losartan blocca tutte le relative azioni fisiologiche dell'angiotensina II e mediante l'inibizione dell'aldosterone può tendere ad attenuare la perdita di potassio associata ai diuretici.

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

L'effetto antipertensivo di Losartan/Idroclorotiazide è prolungato per 24 ore. In studi clinici della durata di almeno un anno, l'effetto antipertensivo si è mantenuto con la continuazione del trattamento. Nonostante la significativa diminuzione della pressione arteriosa, Losartan e Idroclorotiazide Mylan non ha un effetto clinicamente significativo sulla frequenza cardiaca. In studi clinici, dopo 12 settimane di terapia con losartan 50 mg/idroclorotiazide 12,5 mg, la pressione diastolica da seduto si è ridotta di un valore medio di 13,2 mmHg.

Losartan/Idroclorotiazide si è dimostrato efficace nel ridurre la pressione in uomini e donne, neri e non ed in pazienti più giovani (< 65 anni) e più anziani (≥ 65 anni) ed è efficace in tutti i gradi dell'ipertensione.

Losartan

Il losartan è un antagonista orale del recettore dell'angiotensina II (tipo AT₁) prodotto per sintesi. L'angiotensina II, un potente vasocostrittore è l'ormone attivo primario del sistema renina-angiotensina ed ha un importante ruolo nella fisiopatologia dell'ipertensione.

L'angiotensina II si lega al recettore AT₁ presente in molti tessuti (ad es. muscoli lisci vascolari, ghiandole adrenali, reni e cuore) e svolge diverse importanti azioni biologiche, inclusa la vasocostrizione ed il rilascio dell'aldosterone. Inoltre l'angiotensina II stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce.

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

Il losartan non possiede un'azione antagonista ed inoltre non vi è un blocco di altri recettori ormonali o di canali ionici importanti per la regolazione cardiovascolare. Inoltre il losartan non inibisce l'ACE (kinasi II), l'enzima che degrada la bradichinina. Pertanto non vi è un aumento di effetti indesiderati mediati dalla bradichinina.

Durante la somministrazione del losartan, la rimozione del feedback negativo dell'angiotensina II sulla secrezione della renina, porta ad un aumento dell'attività plasma-renina (ARP). Un aumento dell'ARP porta ad un aumento dell'angiotensina II nel plasma. Nonostante questi aumenti, l'azione antipertensiva e la soppressione della concentrazione plasmatica dell'aldosterone sono mantenute, indicando un effettivo blocco del recettore dell'angiotensina II. Dopo la sospensione del losartan i valori dell'ARP e dell'angiotensina II ritornano ai valori basali entro 3 giorni.

Sia il losartan, sia il suo principale metabolita attivo hanno un'affinità molto maggiore per il recettore AT₁ che per il recettore AT₂. In relazione al loro peso, il metabolita attivo è da 10 a 40 volte più attivo del losartan.

In uno studio disegnato specificamente per valutare l'incidenza della tosse in pazienti trattati con losartan rispetto ai pazienti trattati con ACE-inibitori, l'incidenza della tosse riportata dai pazienti che ricevevano losartan o idroclorotiazide era simile e significativamente minore che

nei pazienti trattati con un ACE-inibitore. Inoltre in un'analisi globale di 16 studi clinici in doppio cieco in 1431 pazienti, l'incidenza della tosse riportata spontaneamente era simile (3,1%) a quella dei pazienti trattati con placebo (2,6%) o idroclorotiazide (4,1%), mentre l'incidenza con gli ACE-inibitori era del 8,8%.

In pazienti ipertesi non-diabetici con proteinuria, la somministrazione di losartan potassico riduce significativamente proteinuria, escrezione frazionata di albumina ed IgG. Losartan mantiene la velocità di filtrazione glomerulare e riduce la frazione di filtrazione. In genere losartan causa una diminuzione dell'acido urico sierico (di solito < 0,4 mg/dl) che è persistente con la terapia cronica.

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

In pazienti con insufficienza del ventricolo sinistro, dosi di 25 mg e 50 mg di losartan hanno prodotto effetti emodinamici e neuro-ormonali positivi, caratterizzati da un aumento dell'indice cardiaco e dalla diminuzione di: pressione capillare di incuneamento polmonare, resistenze vascolari sistemiche, pressione arteriosa sistemica media e frequenza cardiaca e da una riduzione dei livelli ematici rispettivamente di aldosterone ed adrenalina. In questi pazienti con insufficienza cardiaca, la comparsa di ipotensione è risultata correlata alla dose.

Studi nell'ipertensione

In studi clinici controllati, la somministrazione una volta al giorno di losartan potassico a pazienti con ipertensione essenziale da lieve a moderata, ha prodotto riduzioni statisticamente significative della pressione sistolica e diastolica. La misurazione della pressione arteriosa 24 ore dopo la dose rispetto a 5-6 ore dopo la dose, ha dimostrato una riduzione della pressione nelle 24 ore; il ritmo naturale diurno è stato mantenuto. La riduzione della pressione arteriosa alla fine dell'intervallo tra 2 dosi è stata di circa il 70-80% dell'effetto osservato 5-6 ore dopo la dose.

L'interruzione del losartan in pazienti ipertesi non ha portato ad un improvviso aumento della pressione arteriosa (rebound). Nonostante la marcata riduzione della pressione arteriosa, il losartan potassico non ha un effetto clinicamente significativo sulla frequenza cardiaca.

Losartan è ugualmente efficace 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 (LIFE)" è stato uno studio randomizzato in triplo cieco controllato in attivo, condotto in 9193 pazienti ipertesi di età da 55 a 80 anni con ipertrofia ventricolare sinistra documentata con ECG. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere losartan 50 mg una volta al giorno o atenololo 50 mg. In monosomministrazione in caso di mancato raggiungimento del livello pressorio desiderato (<140/90 mmHg) prima veniva aggiunta l'idroclorotiazide (12,5 mg) e poi, se necessario, la dose di losartan o atenololo veniva aumentata a 100 mg una volta al giorno. Altri antipertensivi, con l'eccezione di ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II o beta-bloccanti, venivano aggiunti se necessario per raggiungere la pressione prevista. La durata media del follow-up è stata di 4,8 anni.

L'endpoint primario era un indice composito di morbilità e mortalità cardiovascolari misurato dalla riduzione dell'incidenza combinata di morte cardiovascolare, ictus ed infarto del

miocardio. La pressione arteriosa è scesa a livelli simili nei 2 gruppi. Il trattamento con losartan ha portato ad una riduzione del 13,0% del rischio ($p=0,021$, intervallo fiduciale del 95% 0,77-0,98) rispetto all'atenololo nei pazienti che hanno raggiunto l'endpoint composito primario. Questo dato è stato principalmente attribuibile ad una riduzione dell'incidenza dell'ictus. Il trattamento con losartan ha ridotto il rischio di ictus del 25% rispetto all'atenololo ($p=0,001$, intervallo fiduciale del 95%; 0,63-0,89). L'incidenza delle morti cardiovascolari e degli infarti del miocardio non sono risultate significativamente diverse nei 2 gruppi di trattamento.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici non è del tutto noto. Le tiazidi influenzano il meccanismo renale tubulare del riassorbimento degli elettroliti, direttamente aumentando l'escrezione del sodio e del cloro all'incirca nella stessa entità. L'azione diuretica dell'idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica, aumenta la secrezione di aldosterone, con conseguente aumento della perdita del potassio e del bicarbonato urinario e diminuzione del potassio sierico. Il legame renina-aldosterone è mediato dall'angiotensina II e pertanto la co-somministrazione di un antagonista del recettore dell'angiotensina II tende a far regredire la perdita di potassio associata ai diuretici tiazidici.

Dopo somministrazione orale, l'insorgenza della diuresi compare entro 2 ore, il picco in circa 4 ore, l'effetto diuretico persiste per 6-12 ore, l'effetto antipertensivo persiste fino a 24 ore.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Losartan

Dopo somministrazione orale, il losartan viene bene assorbito e viene sottoposto a metabolismo di "primo passaggio", formando un metabolita attivo carbossilico e altri metaboliti inattivi. La biodisponibilità sistemica del losartan in compresse è di circa il 33%. Il losartan ed 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

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 di 34 litri. Studi nei ratti dimostrano che il passaggio di losartan attraverso la barriera ematoencefalica è scarso, se non nullo.

Idroclorotiazide:

L'idroclorotiazide attraversa la placenta 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 convertito nel metabolita attivo. Dopo somministrazione endovenosa o orale di losartan marcato con C¹⁴, la radioattività plasmatica viene attribuita principalmente al losartan e al suo metabolita attivo. In circa l'1% dei soggetti che hanno partecipato agli studi è stata osservata una conversione minima del losartan nel suo metabolita attivo.

Oltre al metabolita attivo, si formano anche dei metaboliti inattivi, inclusi 2 metaboliti principali formati per idrossilazione del lato butilico della catena ed in metabolita secondario, un N-2-tetrazolo-glucuronide.

Eliminazione:

Losartan:

Le clearance plasmatiche del losartan e del suo metabolita attivo sono pari rispettivamente a circa 600 ml/min e 50 ml/min. 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 orale di losartan viene escreto immutato con le urine e il 6% circa sotto 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 un 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 C¹⁴, la radioattività viene ritrovata per il 35% circa nelle urine e per il 58% nelle feci.

Idroclorotiazide

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

Caratteristiche dei Pazienti:

Losartan-idroclorotiazide

Negli ipertesi anziani, le concentrazioni plasmatiche del losartan e dei suoi metaboliti attivi e l'assorbimento dell'idroclorotiazide non sono significativamente diverse da quelle osservate negli ipertesi giovani.

Losartan

Dopo somministrazione orale in pazienti affetti da cirrosi epatica alcolica da lieve a moderata, sono state rilevate concentrazioni plasmatiche di losartan e del suo metabolita attivo pari rispettivamente a 5 volte e a 1,7 volte quella osservata in volontari giovani di sesso maschile.

Né il losartan né il suo metabolita attivo vengono rimossi dal circolo con l'emodialisi.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non hanno rivelato particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia, genotossicità e potenziale carcinogenetico. Il potenziale tossico dell'associazione losartan/idroclorotiazide è stato valutato in studi di tossicità cronica fino a 6 mesi di durata, in ratti e cani, dopo somministrazione orale. Le modificazioni osservate in questi studi con la combinazione erano principalmente prodotti del losartan. La somministrazione dell'associazione losartan/idroclorotiazide ha indotto una diminuzione dei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito), un aumento dell'urea nel siero, una diminuzione del peso del cuore (senza correlazioni istologiche) e cambiamenti gastrointestinali (lesioni delle membrane mucose, ulcere, erosioni, emorragie).

Non vi è stata evidenza di teratogenicità in ratti o conigli trattati con l'associazione losartan/idroclorotiazide. Tossicità fetale nei ratti, evidenziata da un lieve aumento delle costole soprannumerarie nella prima generazione, è stata osservata quando le femmine erano trattate prima o durante la gestazione. Come osservato in studi con losartan somministrato da solo, gli effetti avversi fetali e neonatali, inclusa la tossicità renale e la morte fetale, compaiono quando ratte gravide vengono trattate con l'associazione losartan/idroclorotiazide durante l'ultimo periodo di gestazione e/o l'allattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo delle compresse

Cellulosa microcristallina (PH113)
Lattosio monoidrato
Amido di mais pregelatinizzato
Magnesio stearato.

Losartan e Idroclorotiazide Mylan 50 mg/12,5 mg

Film di rivestimento (OPADRY Giallo 20A82674):

Idrossipropilcellulosa (E463)
biossido di titanio (E171)
Ipromellosa 6cP (E464)
Chinolina gialla (E104)
Cera carnauba.

Losartan e Idroclorotiazide Mylan 100mg/25 mg

Film di rivestimento (OPADRY Giallo 20A82794):

Idrossipropilcellulosa (E463)
Biossido di titanio (E171)
Ipromellosa 6cP (E464)
Chinolina gialla (E104)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

2 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister bianco opaco in PVC/PE/PVdC con foglio di alluminio in confezioni da 14 e 28 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna richiesta particolare. Il prodotto inutilizzato ed il materiale di scarto devono essere smaltiti secondo le normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Generics Italia S.p.a.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040925012/M "50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
040925024/M "50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
040925036/M "100 mg/25 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL
040925048/M "100 mg/25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC-AL

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO