

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LOSARTAN e IDROCLOROTIAZIDE GERMED 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film.

LOSARTAN e IDROCLOROTIAZIDE GERMED 100 mg/25 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

LOSARTAN e IDROCLOROTIAZIDE GERMED 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: 70,31 mg di lattosio monoidrato/compressa rivestita con film

LOSARTAN e IDROCLOROTIAZIDE GERMED 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: 140,61 mg di lattosio monoidrato/compressa rivestita con film

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

LOSARTAN e IDROCLOROTIAZIDE GERMED 50 mg/12,5 mg compressa: compressa gialla, rotonda, rivestita con film (diametro 8,1 mm).

LOSARTAN e IDROCLOROTIAZIDE GERMED 100 mg/25 mg compressa: compressa gialla, rotonda, rivestita con film (diametro 10,7 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

LOSARTAN e IDROCLOROTIAZIDE GERMED 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti la cui pressione sanguigna non viene adeguatamente controllata con idroclorotiazide o losartan in monoterapia.

LOSARTAN e IDROCLOROTIAZIDE GERMED 100 mg/25 mg compresse rivestite con film

Trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti la cui pressione sanguigna non viene adeguatamente controllata da losartan 50 mg/idroclorotiazide 12,5 mg una volta al giorno.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione

LOSARTAN e IDROCLOROTIAZIDE GERMED 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Si raccomanda, dove possibile, la titolazione con i singoli componenti (losartan e idroclorotiazide).

Nei pazienti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente controllata, può essere preso in considerazione, quando clinicamente appropriato, il passaggio dalla monoterapia con losartan 50 mg o con idroclorotiazide 12,5 mg alla terapia in associazione fissa.

Il consueto dosaggio iniziale e di mantenimento, per la maggior parte dei pazienti, è di 1 compressa una volta al giorno. Nei pazienti che non rispondono adeguatamente, la dose può essere aumentata a 2 compresse una volta al giorno. La dose massima è di 2 compresse una volta al giorno. Generalmente, l'effetto antipertensivo viene raggiunto nell'arco di tre o quattro settimane dall'inizio della terapia.

LOSARTAN e IDROCLOROTIAZIDE GERMED 100 mg/25 mg compresse rivestite con film

L'associazione 100 mg di losartan potassico/25 mg di idroclorotiazide non è consigliata come terapia iniziale. Si consiglia una compressa di losartan potassico / idroclorotiazide una volta al giorno per quei pazienti che non rispondono adeguatamente all'associazione 50 mg losartan potassico/12,5 mg idroclorotiazide somministrata una volta al giorno. Generalmente, l'effetto antipertensivo si manifesta nell'arco di tre o quattro settimane dall'inizio della terapia.

Popolazioni speciali

Uso nei pazienti anziani: non è necessario un aggiustamento del dosaggio iniziale. L'esperienza è limitata in questo gruppo di pazienti.

Uso nei pazienti con alterata funzionalità renale e pazienti emodializzati: non è necessario un aggiustamento del dosaggio iniziale in pazienti con alterate funzionalità renali lievi o moderate (clearance della creatinina di 30-50 ml/min). Losartan potassico e idroclorotiazide non è consigliato per pazienti emodializzati. Le compresse di Losartan/ Idroclorotiazide non devono essere usate in pazienti con alterata funzionalità renale grave (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Uso nei pazienti con deplezione del volume intravascolare:

Losartan / Idroclorotiazide non deve essere usato in pazienti con deplezione del volume intravascolare (es. quelli trattati con alti dosaggi di diuretici).

Uso nei pazienti con alterata funzionalità epatica:

Losartan / Idroclorotiazide è controindicato in pazienti con alterata funzionalità epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

Uso nei bambini e negli adolescenti (<18 anni): Losartan potassico / Idroclorotiazide non è consigliato per l'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni in quanto i dati sulla sicurezza e sull'efficacia non sono sufficienti.

Metodo di somministrazione

La compressa deve essere ingerita con una quantità sufficiente di liquido (es. un bicchiere d'acqua). Losartan potassico/Idroclorotiazide può essere somministrato con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al losartan, ad altri derivati sulfonamidici (come idroclorotiazide) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- ipopotassiemia o ipercalcemia resistenti alla terapia
- grave compromissione epatica; colestasi e ostruzione biliare
- iponatremia refrattaria
- iperuricemia sintomatica/gotta
- secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- grave alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min)
- anuria
- l'uso concomitante di LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE GERMED con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml /min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Losartan

Angioedema

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

Ipotensione e deplezione del volume intravascolare

Può verificarsi ipotensione sintomatica, soprattutto dopo la prima somministrazione, in pazienti con deplezione volemica e/o sodio in seguito ad una energica terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. Tali disturbi devono essere corretti prima della somministrazione delle compresse di losartan potassico e idroclorotiazide compresse (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Squilibri elettrolitici

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

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

Compromissione della funzione epatica

In base a dati di farmacocinetica che dimostrano aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche di losartan nei pazienti cirrotici, LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE GERMED deve essere usato con cautela in pazienti con anamnesi di compromissione epatica da lieve a moderata. Non vi è esperienza terapeutica dell'uso di losartan in pazienti con compromissione epatica grave. Pertanto LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE GERMED non deve essere somministrato a pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Compromissione della funzione renale

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

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

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

Trapianto renale

Non ci sono dati disponibili in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono alle terapie antipertensive che agiscono tramite inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto l'uso di LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE GERMED compresse non è raccomandato.

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

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

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

Patologia cardiaca coronarica e patologia cerebrovascolare

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

Insufficienza cardiaca

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

Stenosi della valvola mitralica e aortica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

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

Differenze etniche

Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, il losartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nell'abbassare la pressione sanguigna in persone di razza nera rispetto a quelle di razza non-nera, probabilmente

a causa di una maggiore prevalenza di livelli di bassa renina nella popolazione ipertesa nera.

Gravidanza

Il trattamento con gli inibitori del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziato durante la gravidanza. Le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono 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 gli Inibitori del Recettore dell'Angiotensina II (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, in alcuni pazienti può verificarsi ipotensione sintomatica. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per rilevare i segni clinici di squilibrio idroelettrolitico, ad esempio deplezione del volume, iponatremia, alcalosi ipocloremica, ipomagnesemia, o ipokalemia che possono verificarsi in caso di diarrea o vomito intercorrenti. In questi pazienti deve essere effettuata la determinazione periodica degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati. Iponatremia da diluizione può verificarsi in pazienti edematosi in condizioni di clima caldo.

Effetti endocrini e metabolici

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

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

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

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

Compromissione della funzione epatica

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

LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE GERMED è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Cancro della pelle non melanoma

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

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

Altro

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

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Losartan

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

Come per altri farmaci che bloccano l'angiotensina II o i suoi effetti, l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad es., spironolattone, triamterene, amiloride), integratori di potassio, o sostituti del sale contenenti potassio, possono portare ad un aumento del potassio sierico. La somministrazione concomitante non è consigliata. Come con altri medicinali che influiscono sull'escrezione di sodio, l'escrezione di litio può essere ridotta. Pertanto, in caso di somministrazione concomitante di sali di litio e antagonisti del recettore dell'angiotensina II, i livelli sierici di litio devono essere attentamente monitorati.

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

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

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

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

Idroclorotiazide

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

Alcool, barbiturici, narcotici o antidepressivi

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Farmaci antidiabetici (per via orale ed insulina)

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

Altri farmaci antiipertensivi

Effetto additivo

Resine colestiramina e colestipolo

L'assorbimento di idroclorotiazide è alterato in presenza di resine a scambio anionico.

Singole dosi delle resine colestiramina o colestipolo legano l'idroclorotiazide e ne riducono l'assorbimento da parte del tratto gastrointestinale fino all'85% ed al 43%, rispettivamente.

Corticosteroidi, ACTH

Aumento della deplezione elettrolitica, in particolare ipokaliemia.

Amine pressorie (ad es.: adrenalina)

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

Miorilassanti, non depolarizzanti (ad es.: tubocurarina)

E' possibile un aumento della risposta ai miorilassanti.

Litio

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

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

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

Agenti anticolinergici (ad es., atropina, biperidina)

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

Agenti citotossici (ad es., ciclofosfamide, metotrexato)

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

Salicilati

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

Metildopa

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

Ciclosporina

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

Glucosidi digitalici

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

Medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico

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

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

Sali di calcio

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

Interazioni con i test di laboratorio

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

Carbamazepina

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

Mezzi di contrasto iodati

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

Amfotericina B (per via parenterale), corticosteroidi, ACTH o lassativi stimolanti o glicirizina (che si trova nella liquirizia)

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

Agenzia Italiana del Farmaco

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Inibitori del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA)

L'uso degli AIIRA non è consigliato durante il primo trimestre di gravidanza (vedi sezione 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato nel corso del 2° e del 3° trimestre di gravidanza (vedi sezioni 4.3 e 4.4)

L'evidenza epidemiologica relativa al rischio di teratogenicità in seguito all'esposizione agli ACE-inibitori nel corso del primo trimestre di gravidanza non è stata conclusiva; comunque un lieve aumento del rischio non può essere escluso. Sebbene non esistano dati epidemiologici controllati sul rischio con gli Inibitori del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di farmaci. A meno che la continuazione della terapia AIIRA non sia considerata essenziale, le pazienti che hanno in progetto una gravidanza devono passare a trattamenti antipertensivi alternativi che abbiano un comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata la gravidanza, il trattamento con gli AIIRA va interrotta immediatamente, e, se indicato, va iniziata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione alla terapia con AIIRA durante il secondo e terzo trimestre causa, nell'uomo, tossicità per il feto (diminuzione della funzionalità renale, oligoidraminosi, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkalemia) (vedi anche paragrafo 5.3).

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

I neonati le cui madri hanno assunto AIIRA devono essere tenuti sotto stretto controllo per ipotensione (vedi anche paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide

Le esperienze relative all'assunzione di idroclorotiazide durante la gravidanza sono limitate, soprattutto nel primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. A causa del suo meccanismo d'azione farmacologico, l'uso di idroclorotiazide nel secondo e terzo trimestre potrebbe compromettere la perfusione feto-placentare, nonché provocare effetti fetali e neonatali quali ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usato in casi di edema e ipertensione gestazionale o preeclampsia, a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e ipoperfusione placentare, e dell'assenza di benefici sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usato in casi di ipertensione essenziale durante la gravidanza, fatta eccezione per le rare situazioni in cui non è possibile utilizzare nessun'altra terapia.

Allattamento

Inibitori del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA)

Poichè non sono disponibili dati riguardanti l'uso di LOSARTAN e IDROCLOROTIAZIDE GERMED durante l'allattamento, l'assunzione di LOSARTAN e IDROCLOROTIAZIDE GERMED in tale stato non è raccomandata; sono invece preferibili terapie alternative con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, soprattutto nel caso di neonati o nati prematuri.

Idroclorotiazide:

Idroclorotiazide viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I diuretici tiazidici ad alte dosi provocano intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di LOSARTAN e IDROCLOROTIAZIDE GERMED durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se LOSARTAN e IDROCLOROTIAZIDE GERMED viene assunto 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 sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Comunque, quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari si deve tener presente che occasionalmente possono manifestarsi capogiri o sonnolenza quando si è sottoposti ad una terapia antipertensiva, in particolare all'inizio del trattamento o quando viene aumentato il dosaggio.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati elencati di seguito sono raggruppati per organo/sistema e classificati in base alla frequenza secondo la seguente convenzione:

Molto comune:	$\geq 1/10$
Comune:	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Raro:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Molto raro:	$< 1/10.000$, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Negli studi clinici con losartan potassico e idroclorotiazide, non si sono osservati effetti indesiderati peculiari di questa associazione di

sostanze. Gli effetti indesiderati si sono limitati a quelli già osservati con losartan potassico e/o idroclorotiazide.

In studi clinici controllati per l'ipertensione essenziale, il capogiro è stato l'unico effetto indesiderato, riferito come dipendente dalla sostanza, che si è manifestato con un'incidenza maggiore rispetto al placebo nell'1% o più dei pazienti trattati con losartan e idroclorotiazide.

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

Patologie epatobiliari

Raro: Epatite

Esami diagnostici

Raro: Iperkalemia, innalzamento delle ALT

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

Losartan

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: Anemia, porpora di Henoch-Schonlein, ecchimosi, emolisi

Disturbi del sistema immunitario

Raro: Reazioni anafilattiche, angioedema, orticaria

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Anoressia, gotta

Disturbi psichiatrici

Comune: Insonnia

Non comune: Ansia, disturbo d'ansia, disturbi da panico, confusione mentale, depressione, sogni anomali, disturbo del sonno, sonnolenza, indebolimento della memoria

Patologie del sistema nervoso

Comune: Mal di testa, capogiro

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

Patologie dell'occhio

Non comune: Visione offuscata, bruciore/sensazione di puntura agli occhi, congiuntivite, diminuzione dell'acuità visiva

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Vertigini, tinnito

Patologie cardiache

Non comune: Ipotensione, ipotensione ortostatica, sternalgia, angina pectoris, blocco AV di II grado, accidente cerebrovascolare, infarto del miocardio, palpitazioni, aritmia (fibrillazioni atriali, bradicardia sinusale, tachicardia, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare)

Patologie vascolari

Non comune: Vasculite

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: Tosse, infezione delle vie respiratorie superiori, congestione nasale, sinusite, alterazioni sinusali

Non comune: Disturbi faringei, faringite, laringite, dispnea, bronchite, epistassi, rinite, congestione respiratoria

Patologie gastrointestinali

Comune: Dolori addominali, nausea, diarrea, dispepsia

Non comune: Stitichezza, mal di denti, secchezza delle fauci, flatulenza, gastrite, vomito

Patologie epatobiliari

Non nota: Anomalie della funzionalità epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Alopecia, dermatite, secchezza cutanea, eritema, rossore, fotosensibilità, prurito, eruzione cutanea, orticaria, sudorazione

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: Spasmi muscolari, dolori alla schiena, dolori alle gambe, mialgia

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

Non nota: rabdomiolisi

Patologie renali e urinarie

Non comune: Nicturia, frequenza urinaria, infezioni del tratto urinario

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: Diminuzione della libido, impotenza

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Astenia, stanchezza, dolore al torace

Non comune: Edema facciale, febbre

Esami diagnostici

Comune: Iperkalemia, lieve riduzione dell'ematocrito e dell'emoglobina
Non comune: Lieve innalzamento dell'urea e dei livelli di creatinina sierica
Molto raro: Innalzamento degli enzimi epatici e della bilirubina

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, ipokalemia, iponatremia

Disturbi psichiatrici

Non comune: Insonnia

Patologie del sistema nervoso

Comune: Cefalgia

Patologie dell'occhio

Non comune: Transitoria visione offuscata, xantopsia

Patologie vascolari

Non comune: Angite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Difficoltà respiratorie incluse polmonite ed edema polmonare

Patologie gastrointestinali

Non comune: Sialoadenite, spasmi, irritazione dello stomaco, nausea, vomito, diarrea, stitichezza

Patologie epatobiliari

Non comune: Ittero (colestasi intraepatica), pancreatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Fotosensibilità, orticaria, necrolisi epidermica tossica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: Spasmi 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, capogiro

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

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

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

Losartan

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

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

Idroclorotiazide

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II e diuretici, codice ATC: C 09 DA 01.

Associazione Losartan potassico / Idroclorotiazide

Losartan potassico / idroclorotiazide è una combinazione di un antagonista del recettore dell'angiotensina II, il losartan potassico, e di un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide. L'associazione di questi componenti ha un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione in misura maggiore di quanto avvenga con ogni singolo componente usato da solo.

L'effetto antipertensivo dell'associazione losartan / idroclorotiazide si protrae per un periodo di 24 ore.

Losartan

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

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

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

Durante 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 del PRA causa un incremento dell'angiotensina II nel plasma. Nonostante questi aumenti, vengono mantenute l'attività antipertensiva e la soppressione della concentrazione di aldosterone plasmatico, che indica un blocco efficace del recettore dell'angiotensina II. Dopo l'interruzione del losartan, i valori del PRA e dell'angiotensina II scendono ai valori base in tre giorni.

Sia losartan potassico che il suo principale metabolita attivo hanno una maggior affinità con il recettore AT₁ rispetto al recettore AT₂. In base al peso, il metabolita attivo è da 10 a 40 volte più efficace del losartan.

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).

Studi sull'ipertensione

In studi clinici controllati, una somministrazione giornaliera monodose di losartan potassico a pazienti con ipertensione essenziale da lieve a moderata ha prodotto riduzioni statisticamente significative della pressione arteriosa sistolica e diastolica. Misurazioni della pressione, a 24 ore dall'assunzione della dose e a 5-6 ore dall'assunzione della dose, mostrano una riduzione della pressione nell'arco delle 24 ore. È stato conservato il naturale andamento quotidiano. La riduzione della pressione arteriosa alla fine dell'intervallo tra le dosi è stata di circa il 70-80% dell'effetto riscontrato a 5-6 ore dopo l'assunzione della dose.

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

Losartan potassico ha la stessa efficacia nei pazienti ipertesi maschi e femmine, nei giovani (età al di sotto dei 65 anni) e negli anziani.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici non è completamente noto. I tiazidici influiscono sui meccanismi dei tubuli renali di riassorbimento degli elettroliti, aumentando 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, aumenta la secrezione di aldosterone, con conseguente aumento della perdita del potassio e bicarbonato urinario ed una diminuzione del potassio sierico. Il legame renina-aldosterone viene mediato dall'angiotensina II. Pertanto, la concomitante somministrazione di un antagonista del recettore dell'angiotensina II tende a rovesciare la perdita di potassio associata con i diuretici tiazidici.

Sintomi di diuresi si presentano in 1-2 ore. L'effetto diuretico persiste per 10 - 12 ore, in base alla dose, l'effetto antipertensivo persiste fino a 24 ore.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa ≥ 50.000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~ 25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~ 100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Losartan:

Assorbimento:

In seguito a somministrazione orale, il losartan potassico viene ben assorbito e sottoposto ad un metabolismo di primo passaggio, da cui si formano un metabolita attivo carbossilico e altri metaboliti inattivi. Il losartan potassico e il suo metabolita attivo raggiungono i picchi di concentrazione rispettivamente in 1 ora e in 3-4 ore.

La biodisponibilità sistemica del losartan potassico è di circa il 33%.

Distribuzione:

Entrambi, il losartan potassico e il suo metabolita attivo, si legano alle proteine plasmatiche $\geq 99\%$, principalmente all'albumina. Il volume di distribuzione del losartan potassico è di 34 litri.

Biotrasformazione:

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

Eliminazione:

La clearance plasmatica del losartan potassico e del suo metabolita attivo è di circa 600 ml/minuto e 50 ml/minuto, rispettivamente. Dopo somministrazione orale, le concentrazioni plasmatiche del losartan potassico e del suo metabolita attivo si riducono in modo poliesponenziale, con un'emivita terminale di circa 2 ore e 6-9 ore rispettivamente.

La clearance renale del losartan potassico e del suo metabolita è di circa 74 ml/minuto e 26 ml/minuto, rispettivamente. Quando il losartan potassico viene somministrato per via orale, circa il 4% della dose viene escreta invariata nelle urine e circa il 6% in forma di metabolita attivo. Entrambe le escrezioni, biliare e urinaria, contribuiscono all'eliminazione del losartan potassico e dei suoi metaboliti. In seguito a somministrazione orale di losartan potassico marcato con ¹⁴C nell'uomo, circa il 35% della radioattività viene ritrovata nelle urine e il 58% nelle feci. In seguito a somministrazione endovenosa di losartan potassico marcato con ¹⁴C, circa il 43% della radioattività viene ritrovata nelle urine e il 50% nelle feci.

Linearità:

La farmacocinetica del losartan potassico e del suo metabolita attivo è lineare con dosi orali di losartan potassico fino a 200 mg. Con un dosaggio di una singola somministrazione giornaliera, né losartan potassico né il suo metabolita attivo si accumulano in modo significativo nel plasma.

Caratteristiche nei pazienti:

Nei pazienti anziani ipertesi le concentrazioni plasmatiche del losartan potassico e del suo metabolita attivo non differiscono in modo significativo da quelle osservate in pazienti ipertesi giovani.

Nelle pazienti ipertese femmine i livelli plasmatici di losartan potassico erano fino al doppio di quelli riscontrati nei pazienti maschi ipertesi, mentre i livelli plasmatici del metabolita attivo non hanno mostrato differenze tra uomini e donne.

Dopo somministrazione orale, in pazienti con cirrosi epatica di origine alcolica lieve-moderata, le concentrazioni plasmatiche di losartan potassico e del suo metabolita attivo sono state rispettivamente 5 volte e 1,7 volte maggiori di quelle osservate in volontari giovani di sesso maschile (si vedano le sezioni 4.2 e 4.4).

Le concentrazioni plasmatiche di losartan potassico non sono alterate in pazienti con clearance della creatinina superiore ai 10 ml/minuto. In confronto ai pazienti con funzionalità renale normale, l'AUC per losartan potassico è di circa due volte maggiore nei pazienti emodializzati.

Le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo non sono alterate nei pazienti con disfunzioni renali o in pazienti emodializzati.

Né il losartan potassico né il metabolita attivo possono essere rimossi dalla emodialisi.

Idroclorotiazide:

Assorbimento:

In seguito a somministrazione orale l'idroclorotiazide viene assorbito dal tratto gastrointestinale per circa l'80%. La disponibilità sistemica è di circa il 70%. Le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono generalmente dopo 2-5 ore.

Distribuzione:

Il legame alle proteine plasmatiche dell'idroclorotiazide è il 64%; il relativo volume di distribuzione va da 0,5 a 1,1 l/kg.

Biotrasformazione:

In volontari normali l'idroclorotiazide viene escreto per via renale per più del 95% immutato.

Eliminazione:

L'emivita di eliminazione è di circa 6-8 ore con una funzionalità renale normale. Essa aumenta con funzionalità renale compromessa ed è di circa 20 ore con insufficienza renale terminale.

Biodisponibilità:

La concomitante somministrazione di idroclorotiazide e losartan non sembra avere effetto sulla farmacocinetica di entrambi i principi attivi nei soggetti sani.

I parametri farmacocinetici AUCinf e Cmax per il losartan ed il suo metabolita attivo E-3174 e AUCinf, Cmax e recupero urinario 0-24 per l'idroclorotiazide si sono dimostrati bioequivalenti quando i singoli preparati sono stati confrontati al prodotto in associazione fissa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non mostrano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia generale, genotossicità e potenziale cancerogeno. La potenziale tossicità dell'associazione losartan / idroclorotiazide è stata valutata in studi sulla tossicità cronica della durata di sei mesi, condotti sui ratti e sui cani dopo somministrazione orale, e i cambiamenti osservati in questi studi sull'associazione furono principalmente dovuti al componente losartan. La somministrazione dell'associazione losartan /

idroclorotiazide produce una diminuzione nei parametri dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito), un aumento dell'urea-N nel siero, una diminuzione del peso cardiaco (senza correlazione istologica) e alterazioni gastrointestinali (lesioni delle membrane mucose, ulcere, erosioni, emorragie). Non si è avuta evidenza di teratogenicità nei ratti o nei conigli trattati con l'associazione losartan / idroclorotiazide. La tossicità fetale nei ratti, come mostrato da un lieve aumento delle costole in soprannumero nella generazione F₁, si è osservata quando le femmine erano state trattate prima e durante tutta la gestazione. Come osservato negli studi sul losartan usato singolarmente, effetti fetali e neonatali avversi, inclusa tossicità renale e morte fetale, si sono presentati quando i ratti erano stati trattati con l'associazione losartan / idroclorotiazide durante l'ultimo periodo di gestazione e/o durante l'allattamento.

Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

- Cellulosa microcristallina
- Amido di mais pregelatinizzato
- Lattosio monoidrato
- Magnesio stearato

Rivestimento:

- Idrossipropilcellulosa
- Ipromellosa
- Titanio Diossido (E171)
- Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

LOSARTAN e IDROCLOROTIAZIDE GERMED 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

2 anni

LOSARTAN e IDROCLOROTIAZIDE GERMED 100 mg /25 mg compresse rivestite con film

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di Alluminio trasparente-PVC/PE/PVDC.

[DK/H/1025/001-002/DC]

LOSARTAN e IDROCLOROTIAZIDE GERMED 50mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Misura delle confezioni: 7, 28, 30, 50, 56, 50x1 (confezione singola), 90, 98 (confezione ospedaliera), e 100 (confezione ospedaliera) compresse rivestite con film.

LOSARTAN e IDROCLOROTIAZIDE GERMED 100mg /25 mg compresse rivestite con film

Misura delle confezioni: 7, 28, 30, 50, 56, 90, 98 (confezione ospedaliera), 100 (confezione ospedaliera) e 280 (confezione ospedaliera) compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

[DK/H/1026/001-002/DC]

LOSARTAN e IDROCLOROTIAZIDE GERMED 50mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Misura delle confezioni: 28 e 98 (confezione ospedaliera) compresse rivestite con film.

LOSARTAN e IDROCLOROTIAZIDE GERMED 100mg /25 mg compresse rivestite con film

Misura delle confezioni: 28e 98 (confezione ospedaliera) compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

[DK/H/1027/001-002/DC]

LOSARTAN e IDROCLOROTIAZIDE GERMED 50mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Misura delle confezioni: 14, 28, 30, 56 e 98 (confezione ospedaliera) compresse rivestite con film.

LOSARTAN e IDROCLOROTIAZIDE GERMED 100mg/25 mg compresse rivestite con film

Misura delle confezioni: 14, 28, 30, 56 e 98 (confezione ospedaliera) compresse rivestite con film.

E' 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

GERMED Pharma S.r.l.
Via Venezia 2,
20834 Nova Milanese (MB)

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

50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister
AL/PVC/PE/PVDC, AIC n. 038318010

50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister
AL/PVC/PE/PVDC, AIC n. 038318022

50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister
AL/PVC/PE/PVDC, AIC n. 038318034

50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister
AL/PVC/PE/PVDC, AIC n. 038318046

50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 50X1 compresse in blister
AL/PVC/PE/PVDC, AIC n. 038318059

50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister
AL/PVC/PE/PVDC, AIC n. 038318061

50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister
AL/PVC/PE/PVDC, AIC n. 038318073

100 mg/25 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister
AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 038318085

100 mg/25 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister
AL/PVC/PE/PVDC, AIC n. 038318097

100 mg/25 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister
AL/PVC/PE/PVDC, AIC n. 038318109

100 mg/25 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister
AL/PVC/PE/PVDC, AIC n. 038318111

100 mg/25 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister
AL/PVC/PE/PVDC, AIC n. 038318123

100 mg/25 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister
AL/PVC/PE/PVDC, AIC n. 038318135

100 mg/25 mg compresse rivestite con film 280 compresse in blister
AL/PVC/PE/PVDC, AIC n. 038318147

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

23/02/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco