

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Losartan e Idroclorotiazide Dr. Reddy's 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Losartan e Idroclorotiazide Dr. Reddy's 100 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Losartan e Idroclorotiazide Dr. Reddy's 50 mg/12,5 mg:
ogni compressa contiene 50 mg di losartan (come sale di potassio) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Losartan e Idroclorotiazide Dr. Reddy's 100 mg/25 mg:
ogni compressa contiene 100 mg di losartan (come sale di potassio) e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti

Losartan e Idroclorotiazide Dr. Reddy's 50 mg/12,5 mg
Ogni compressa contiene 96 mg di lattosio monoidrato.

Losartan e Idroclorotiazide Dr. Reddy's 100 mg/25 mg
Ogni compressa contiene 192 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Losartan e Idroclorotiazide Dr. Reddy's 50 mg/12,5 mg
Compressa gialla, ovale, biconvessa, rivestita con film, con inciso "LSH" su di un lato ed "2" sull'altro lato.

Losartan e Idroclorotiazide Dr. Reddy's 100 mg/25 mg
Compressa gialla, ovale, biconvessa, rivestita con film, con inciso "LSH" su di un lato e "1" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

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

Ipertensione

Losartan e Idroclorotiazide Dr. Reddy's non deve essere usato come terapia iniziale, ma in pazienti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente controllata da losartan o idroclorotiazide da soli.

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

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

La dose usuale e di mantenimento di Losartan e Idroclorotiazide Dr. Reddy's è di 1 compressa di Losartan e Idroclorotiazide Dr. Reddy's 50/12,5 mg al giorno.

Nei pazienti che non rispondono adeguatamente ad 1 compressa di Losartan e Idroclorotiazide Dr. Reddy's 50/12,5 mg, la dose può essere aumentata a 1 compressa di Losartan e Idroclorotiazide Dr. Reddy's 100/25 mg. La dose massima è di 1 compressa di Losartan e Idroclorotiazide Dr. Reddy's 100 mg/25 mg. In genere l'effetto antiipertensivo viene ottenuto entro tre o quattro settimane dall'inizio della terapia.

Uso in pazienti con compromissione renale ed emodialisi:

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 ed idroclorotiazide non sono raccomandate nei pazienti in emodialisi. Le compresse di Losartan e Idroclorotiazide Dr. Reddy's 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 intravascolare del volume:

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

Uso in pazienti con compromissione epatica:

Losartan/Idroclorotiazide è controindicato nei pazienti con grave compromissione 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/idroclorotiazide 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.
- Ipotassiemia o ipercalcemia resistente a terapia
- 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 di viso, labbra, gola e/o lingua) devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.8).

Ipotensione e deplezione vascolare del volume

Ipotensione sintomatica può comparire specialmente dopo la prima dose nei pazienti con deplezione del volume o del sodio, a causa di un'intensa terapia diuretica, restrizioni dietetiche del sale, diarrea o vomito. Tale condizione deve essere corretta prima di somministrare Losartan e Idroclorotiazide Dr. Reddy's 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 identificati. Pertanto le concentrazioni plasmatiche del potassio e della creatinina devono essere attentamente monitorate specialmente nei pazienti con insufficienza cardiaca e concentrazioni plasmatiche 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 Dr. Reddy's 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 Dr. Reddy's 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 funzionalità renale (in particolare in pazienti il cui funzionalità renale è dipendente dal sistema renina-angiotensina-aldosterone, come quelli con grave insufficienza cardiaca o pregressa disfunzionalità renale).

Come con altri farmaci 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 ai farmaci antipertensivi che agiscono mediante l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto l'uso di Losartan e Idroclorotiazide Dr. Reddy's compresse non è raccomandato.

Malattie coronariche e cerebrovascolari:

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

Insufficienza cardiaca

In pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza compromissione renale, vi è come con altri farmaci 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 sanguigna nelle persone di razza nera, probabilmente a causa della maggior prevalenza di condizioni di renina bassa nella popolazione ipertesa di razza nera.

Gravidanza

Il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II non deve iniziare durante la gravidanza. A meno che la terapia continua con antagonisti del recettore dell'angiotensina II non sia considerato essenziale, le pazienti che prevedono una gravidanza, devono passare ad altri trattamenti antipertensivi che abbiano un riconosciuto profilo di sicurezza nell'uso in gravidanza. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Idroclorotiazide

Ipotensione e squilibri elettroliti/liquidi

Come per tutte le terapie antipertensive, ipotensione sintomatica può comparire in alcuni pazienti. I pazienti devono esser tenuti sotto osservazione per quanto riguarda i segni clinici di squilibrio dei liquidi o degli elettroliti, ad es. deplezione del volume, iposodiemia, alcalosi ipocloremica, ipomagnesia o ipopotassiemia, che possono comparire durante diarrea o vomito intercorrenti. In tali pazienti deve essere eseguita una determinazione periodica degli elettroliti sierici, ad intervalli appropriati. Iposodiemia causata da diluizione, può comparire in pazienti edematosi in climi caldi.

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 con le tiazidi.

La terapia con tiazidi 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 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 Dr. Reddy's è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica (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.

Avvertenze speciali

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

Eccipienti

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Losartan

E' stato riportato che rifampicina e fluconazolo riducono i livelli dei metaboliti attivi. Le conseguenze cliniche di queste interazioni non sono state valutate.

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

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 con FANS (cioè inibitori selettivi del 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 diuretico 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 si deve prendere in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e poi successivamente.

In alcuni pazienti con compromissione della funzionalità renale in trattamento con farmaci 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 sanguigna come effetto principale, può aumentare il rischio di ipotensione.

Idroclorotiazide

Quando co-somministrati i seguenti farmaci possono interagire con i diuretici tiazidici:

Alcool, barbiturici, narcotici o antidepressivi:

Può comparire potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Prodotti 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 agenti antipertensivi

Effetto additivo

Colestiramina e resine di colestipol

L'assorbimento dell'idroclorotiazide è alterato dalla presenza di resine a scambio anionico. Dosi singole di colestiramina o di resine di colestipol legano l'idroclorotiazide e riducono l'assorbimento dal tratto gastrointestinale, rispettivamente fino al 85% e 43%.

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 depolarizzanti (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 usati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfinpirazone ed allopurinolo)

Può essere necessario un aggiustamento della dose dei medicinali uricourici, 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, biperiden)

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

Vi sono stati rapporti isolati di anemia emolitica comparsa con l'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

Ciclosporine

Il trattamento concomitante con ciclosporine può aumentare il rischio di iperuricemia e di complicazioni di tipo gottoso.

Glicosidi della digitale

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

Prodotti medicinali influenzati da disturbi del potassio sierico

Il monitoraggio periodico del potassio sierico e dell'ECG sono raccomandati quando losartan/idroclorotiazide viene somministrato con medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico (ad es. glicosidi della digitale ed antiaritmici) e con i seguenti medicinali (inclusi alcuni antiaritmici) che inducono torsioni di punta (tachicardia ventricolare) essendo l'ipopotassiemia un fattore predisponente alla torsioni 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 a causa di una diminuita 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

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

4.6. Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Losartan

L'uso di antagonisti del recettore dell'angiotensina II non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3). L'uso di antagonisti del recettore dell'angiotensina II è controindicato durante il 2° e 3° trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica relativa al rischio di teratogenicità a seguito di esposizione agli ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non è stata conclusiva; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Mentre non vi sono dati epidemiologici controllati sul rischio con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, un simile rischio esiste per questa classe di farmaci. A meno che la continuazione della terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II non sia considerata essenziale, le pazienti che prevedono una gravidanza devono passare a trattamenti antipertensivi alternativi che abbiano un profilo di sicurezza definito per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

L'esposizione alla terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza è nota per indurre fetotossicità umana (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnio, ritardo dell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, ipopotassiemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se a partire dal secondo trimestre si è verificata un'esposizione agli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati, le cui madri hanno assunto antagonisti del recettore dell'angiotensina II devono essere attentamente osservati per la comparsa di ipotensione (vedere anche 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 altro trattamento può essere usato.

Allattamento

Losartan

Poiché non sono disponibili informazioni relative all'uso di Losartan e Idroclorotiazide Dr. Reddy's durante l'allattamento, Losartan e Idroclorotiazide Dr. Reddy's 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 pre-termine.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide viene escreta in piccole quantità nel latte umano. Le tiazidi a dosi elevate causano intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. Se Losartan e Idroclorotiazide Dr. Reddy's viene usato durante l'allattamento, le dosi devono essere tenute le più basse possibili.

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

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare ed usare macchine. Tuttavia, quando si guida o si usano macchine, si deve tenere in mente che possono occasionalmente comparire vertigini o sonnolenza durante il trattamento con farmaci antipertensivi, particolarmente all'inizio della terapia o quando la dose viene aumentata.

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)

In studi clinici con il sale potassico di losartan e con l'idroclorotiazide, non sono stati osservati eventi avversi peculiari di questa associazione di sostanze. Gli eventi avversi sono limitati a quelli precedentemente osservati con losartan potassico e/o idroclorotiazide.

In studi clinici controllati nell'ipertensione essenziale, i capogiri sono stati gli unici eventi avversi correlati alla sostanza riportati con un'un'incidenza maggiore del placebo, in almeno l'1% dei pazienti trattati con losartan ed idroclorotiazide.

Oltre a questi effetti, vi sono altre reazioni avverse riportate dopo l'introduzione del prodotto nel mercato come segue:

Patologie epatobiliari

Rari: epatite.

Esami diagnostici

Rari: iperpotassiemia, aumento delle transaminasi.

Altri eventi avversi che sono stati osservati con uno dei costituenti dell'associazione e possono essere potenziali eventi avversi 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/fitte 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 delle vie aeree superiori, 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.

Disturbi muscolo-scheletrici 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.

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'ematocrito 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 emolinfopietico

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

Comuni: insonnia.

Patologie del sistema nervoso

Comuni: cefalalgia.

Patologie oculari

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.

Disturbi gastrointestinali

Non comuni: sialoadenite, spasmi, irritazione gastrica, nausea, vomito, diarrea, stipsi.

Patologie epatobiliari

Non comuni: ittero (colestasi intraepatica), pancreatite.

Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: fotosensibilità, orticaria, necrosi 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, capogiri.

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 Dr. Reddy's 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 i suoi metaboliti attivi 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-Idroclorotiazide

I componenti di Losartan/Idroclorotiazide hanno mostrato di possedere un effetto additivo sulla riduzione delle pressione sanguigna, 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 e Idroclorotiazide Dr. Reddy's è prolungato per 24 ore. In studi clinici della durata di almeno un anno, l'effetto antipertensivi si è mantenuto con la continuazione del trattamento. Nonostante la significativa diminuzione della pressione sanguigna, Losartan e Idroclorotiazide Dr. Reddy's 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 maschi e femmine, neri e non ed in pazienti più giovani (< 65 anni) e più anziani (\geq 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 *d 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 (PRA). Un aumento del PRA 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, il PRA ed i valori di 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 4131 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 sanguigna 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 sanguigna alla fine dell'intervallo tra le 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 (rebound). Nonostante la marcata riduzione della pressione sanguigna, il losartan potassico non ha un effetto clinicamente significativo sulla frequenza cardiaca.

Losartan è ugualmente efficace in maschi e femmine e nei più giovani (con meno di 65 anni) rispetto ai più anziani.

Studio LIFE

Lo studio Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) è stato uno studio randomizzato in triplo cieco controllato in 9193 pazienti ipertesi di età da 55 a 80 anni con ipertrofia ventricolare sinistra documentata con ECG. I pazienti sono stati randomizzati al losartan 50 mg una volta al giorno o all'atenololo 50 mg. Se non veniva raggiunta la pressione prevista (< 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 sanguigna 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. Ciò 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 tiazidici. Il meccanismo dell'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici non è completamente conosciuto. 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 ad invertire 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 dopo 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 condotti sui ratti dimostrano che il passaggio di losartan attraverso la barriera ematoencefalica è scarso o nullo.

Idroclorotiazide:

L'idroclorotiazide attraversa la placenta ma non la barriera emato-encefalica ed è 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 C^{14} , 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. Circa il 4% della dose orale di losartan viene escreto immodificato con le urine, e il 6% circa sotto forma di metabolita attivo. Le cinetiche di losartan e del suo metabolita attivo, hanno un andamento lineare fino ad un dosaggio orale massimo di losartan di 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 eliminato 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 immodificata 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 degli ipertesi giovani.

Losartan

Dopo somministrazione orale in pazienti affetti da cirrosi epatica alcolica lieve/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 alle cellule rosse (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 teratogenesi 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

- lattosio monoidrato
- amido di mais pregelatinizzato
- cellulosa microcristallina
- idrossipropilcellulosa
- magnesio stearato

Rivestimento

- idrossipropilcellulosa
- ipromellosa
- biossido di titanio (E171)
- pigmento di chinolina gialla ed alluminio (E104)

6.2. Incompatibilità

Non applicabile.

6.3. Periodo di validità

24 mesi.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperature inferiore a 30°C. Conservare i blister nella scatola di cartone per proteggerli dalla luce.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio.

Confezioni da 28, 56, 98 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dr. Reddy's S.r.l., Via F. Wittgens 3, 20123 Milano (Mi), Italia.

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister AL/AL - AIC:
040336012

"50 mg /12,5 mg compresse rivestite con film " 56 compresse in blister AL/AL - AIC:
040336024

"50 mg /12,5 mg compresse rivestite con film " 98 compresse in blister AL/AL – AIC:
040336036

"100 mg /25 mg compresse rivestite con film " 28 compresse in blister AL/AL – AIC:
040336048

"100 mg /25 mg compresse rivestite con film " 56 compresse in blister AL/AL – AIC:
040336051

"100 mg /25 mg compresse rivestite con film " 98 compresse in blister AL/A – AIC: 040336063

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

05/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO