

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IPERSART 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film.

IPERSART 100 mg/25 mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 50 mg di losartan potassico e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 100 mg di losartan potassico e 25 mg di idroclorotiazide.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

IPERSART 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film: bianche, rotonde, biconvesse, da 8 mm, con linea di frattura su entrambi i lati e incisioni laterali. Contrassegnate con la dicitura LH1 su un lato.

La linea d'incisione serve soltanto per agevolare la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

IPERSART 100 mg/25 mg compresse rivestite con film: bianche, rotonde, biconvesse, da 10 mm, con linea di incisione su entrambi i lati e incisioni laterali. Contrassegnate con la dicitura LH2 su un lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

IPERSART è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale nei pazienti in cui la pressione arteriosa non sia controllata adeguatamente con losartan o idroclorotiazide in monoterapia.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Losartan e idroclorotiazide non sono indicati come terapia iniziale, ma solo in pazienti la cui pressione arteriosa non risulti adeguatamente controllata con losartan potassico o idroclorotiazide in monoterapia.

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

Laddove risulti clinicamente appropriato, si può considerare la possibilità di un passaggio diretto dalla monoterapia alla combinazione fissa nei pazienti con controllo inadeguato della pressione arteriosa.

La dose di mantenimento abituale di IPERSART è una compressa di IPERSART da 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/HCTZ 12.5 mg) una volta al giorno. Per i pazienti che non rispondono adeguatamente a IPERSART 50 mg/12,5 mg il dosaggio può essere aumentato a una compressa di IPERSART da 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/HCTZ 25 mg) una volta al giorno. La dose massima è una compressa di IPERSART da 100 mg/25 mg una volta al giorno. In generale, l'effetto antipertensivo si consegue entro tre-quattro settimane dall'inizio della terapia. Altre compresse contenenti losartan 100 mg/HCTZ 12,5 mg sono disponibili per quei pazienti titolati a 100 mg di losartan che necessitano di un ulteriore controllo della pressione arteriosa.

#### *Uso in pazienti con alterazione della funzione renale ed emodializzati*

Nei pazienti con moderata alterazione della funzione renale (clearance della creatinina compresa tra 30 e 50 ml/min) non è necessaria alcuna correzione della dose iniziale. L'uso delle compresse di losartan e idroclorotiazide non è raccomandato nei pazienti emodializzati. Le compresse di losartan/HCTZ non devono essere usate in pazienti con grave alterazione della funzione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

#### *Uso in pazienti con deplezione del volume intravascolare*

La deplezione di volume e/o di sodio deve essere corretta prima della somministrazione delle compresse di losartan/HCTZ.

#### *Uso in pazienti con alterazione della funzione renale*

Losartan/HCTZ è controindicato nei pazienti con grave alterazione della funzione epatica (vedere paragrafo 4.3).

#### *Uso nell'anziano*

Non è generalmente necessaria alcuna correzione del dosaggio nell'anziano.

#### *Popolazione pediatrica*

Non vi è esperienza sull'uso nei bambini e negli adolescenti. Pertanto, losartan/idroclorotiazide non deve essere somministrato a bambini e adolescenti.

#### Modo di somministrazione

IPERSART può essere somministrato con altri agenti antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Le compresse di IPERSART devono essere ingerite con un bicchiere d'acqua.

IPERSART può essere somministrato con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ad uno qualsiasi dei principi attivi, ai derivati sulfonamidici (come idroclorotiazide) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipokaliemia o ipercalcemia resistenti al trattamento
- Grave alterazione della funzione epatica, colestasi e disturbi di tipo ostruttivo biliare
- Iponatremia refrattaria
- Iperuricemia sintomatica/gotta
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Grave alterazione della funzione renale (clearance della creatinina <30 ml/min)
- Anuria
- L'uso concomitante di IPERSART con prodotti contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare VFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafo 4.5 e 5.1).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### Losartan

###### *Angioedema*

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

###### *Ipotensione e deplezione del volume intravascolare*

Ipotensione sintomatica può manifestarsi, specialmente dopo la prima dose, nei pazienti con deplezione del volume intravascolare o del sodio causata da una rigida terapia diuretica, restrizione di sale nella dieta, diarrea o vomito. Queste condizioni devono essere corrette prima della somministrazione delle compresse di IPERSART (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

###### *Squilibrio degli elettroliti*

La presenza di squilibri degli elettroliti è comune nei pazienti con disfunzione renale, associata o meno a diabete, e deve essere corretta. Per questo motivo è necessario monitorare attentamente le concentrazioni plasmatiche di potassio e la clearance della creatinina, specialmente nei pazienti che presentano insufficienza cardiaca e un valore della clearance della creatinina compreso tra 30 e 50 ml/min.

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

###### *Alterazione della funzione epatica*

Sulla base di dati farmacocinetici che dimostrano concentrazioni plasmatiche di losartan significativamente aumentate nei pazienti cirrotici, IPERSART deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con anamnesi di disfunzione epatica da lieve a moderata. Non vi è esperienza terapeutica sull'uso di losartan nei pazienti con disfunzione epatica grave. L'uso di IPERSART è pertanto controindicato nei pazienti con grave disfunzione epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

###### *Alterazione della funzione renale*

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono state segnalate alterazioni della funzione renale, inclusa insufficienza renale (in particolare in pazienti con funzione renale dipendente dal sistema renina-angiotensina-aldosterone, ad esempio pazienti con insufficienza cardiaca grave o disfunzione renale preesistente).

Come con altri farmaci che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono stati inoltre riferiti incrementi dell'urea ematica e della creatinina sierica in pazienti con stenosi bilaterale delle arterie renali o stenosi arteriosa in presenza di un solo rene; tali alterazioni della funzione renale possono essere reversibili interrompendo la terapia. Losartan deve essere impiegato con cautela nei pazienti con stenosi bilaterale delle arterie renali o stenosi arteriosa in presenza di un solo rene.

###### *Trapianto renale*

Non vi è esperienza in pazienti sottoposti a recente trapianto renale.

###### *Iperaldosteronismo primario*

I pazienti affetti da aldosteronismo primario in genere non rispondono ai farmaci antipertensivi che agiscono inibendo il sistema renina-angiotensina. L'uso delle compresse di IPERSART non è pertanto raccomandato.

###### *Cardiopatía coronarica e malattie cerebrovascolari*

Come con gli altri agenti antipertensivi, una diminuzione eccessiva della pressione arteriosa in pazienti con patologie cardiovascolari ischemiche e cerebrovascolari può portare a infarto del miocardio o ictus.

### *Insufficienza cardiaca*

In pazienti affetti da insufficienza cardiaca, associata o meno a disfunzione renale, esiste, come per altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, il rischio di grave ipotensione arteriosa e disfunzione renale (spesso acuta).

### *Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva*

Come per altri vasodilatatori, è opportuno osservare la debita cautela nei pazienti che presentano stenosi aortica o mitralica, oppure cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

### *Differenze etniche*

Come già osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, losartan e altri antagonisti dell'angiotensina sono palesemente meno efficaci nel ridurre la pressione arteriosa nei soggetti neri rispetto ai non neri, probabilmente per la maggior prevalenza di stati di basso livello della renina nella popolazione nera ipertesa.

### *Gravidanza*

La terapia con IPERSART non deve essere iniziata in gravidanza. Salvo nei casi in cui la terapia con losartan/idroclorotiazide sia ritenuta essenziale, le pazienti che pianificano una gravidanza devono passare a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando la gravidanza è accertata, il trattamento con IPERSART deve essere interrotto immediatamente e, se opportuno, deve essere istituita una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

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

Vi sono evidenze che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumentino il rischio di ipotensione, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso associato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafo 4.5 e 5.1).

Se la terapia con duplice blocco è ritenuta assolutamente necessaria, questa deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzione renale, degli elettroliti e della pressione arteriosa.

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

### Idroclorotiazide

#### *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).

#### *Ipotensione e squilibrio di elettroliti/fluidi*

Come per tutte le terapie antipertensive, alcuni pazienti possono manifestare ipotensione sintomatica. Si devono tenere sotto osservazione i pazienti per la comparsa di segni clinici di squilibrio idroelettrolitico, quali deplezione del volume, iponatremia, alcalosi ipocloremica, ipomagnesemia o ipokaliemia, che possono manifestarsi durante episodi

intercorrenti di diarrea o vomito. In questi pazienti deve essere effettuata la determinazione periodica degli elettroliti sierici a intervalli adeguati. Durante la stagione calda nei pazienti edematosi può verificarsi iponatremia diluizionale.

#### *Effetti metabolici ed endocrini*

La terapia con tiazidici può pregiudicare la tolleranza al glucosio. Può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio degli agenti antidiabetici, inclusa l'insulina (vedere paragrafo 4.5). Un diabete mellito latente può manifestarsi durante la terapia con tiazidici.

I tiazidici possono ridurre l'escrezione urinaria di calcio e causare un rialzo intermittente e lieve del calcio sierico. Una marcata ipercalcemia può indicare un iperparatiroidismo latente.

I tiazidici devono essere interrotti prima dell'esecuzione di analisi per verificare la funzione delle paratiroidi.

La terapia diuretica con tiazidici può associarsi ad aumentati livelli di colesterolo e trigliceridi.

La terapia con tiazidici in alcuni pazienti può esacerbare l'iperuricemia e/o la gotta. Poiché il losartan riduce l'acido urico, l'associazione losartan-idroclorotiazide attenua l'iperuricemia indotta da diuretici.

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

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi comprendono rapida diminuzione della acuità visiva o dolore oculare e in genere si manifestano da poche ore a settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il trattamento principale è sospendere la somministrazione del farmaco il prima possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico. Storia di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline possono considerarsi fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso.

#### *Insufficienza epatica*

I tiazidici devono essere utilizzati con cautela nei pazienti che presentano una funzione epatica ridotta o un'epatopatia progressiva, poiché possono causare colestasi intraepatica e poiché alterazioni minori dell'equilibrio idroelettrolitico possono indurre un coma epatico.

L'uso di IPERSART è controindicato nei pazienti con grave disfunzione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

#### *Altro*

Nei pazienti in terapia con tiazidici possono verificarsi reazioni di ipersensibilità, a prescindere dall'eventuale anamnesi di allergia o asma bronchiale. Con l'uso di tiazidici sono state riferite riacutizzazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico.

#### Eccipienti:

**IPERSART contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente senza sodio.**

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Losartan

È stato riferito che rifampicina e fluconazolo riducono i livelli del metabolita attivo. Le conseguenze di queste interazioni sul piano clinico non sono state valutate.

Come per altri farmaci che bloccano l'angiotensina II o i suoi effetti, l'uso concomitante di diuretici risparmiatori del potassio (quali spironolattone, triamterene, amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio può determinare rialzi del potassio sierico. La somministrazione concomitante non è consigliabile.

Come per altri farmaci che influenzano l'escrezione di sodio, può manifestarsi una riduzione dell'escrezione di litio. I livelli di litio devono, pertanto, essere monitorati attentamente in caso di somministrazione concomitante di sali di litio e antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Quando gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II vengono somministrati in concomitanza con FANS (inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico a dosi antinfiammatorie) e FANS non selettivi, può verificarsi una riduzione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina II o diuretici e FANS può determinare un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, e un aumento del potassio sierico, specialmente nei pazienti con pre-esistente ridotta funzionalità renale. L'associazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nell'anziano. Dopo l'avvio della terapia concomitante, e successivamente a cadenza periodica, i pazienti devono essere idratati adeguatamente e occorre valutare l'opportunità di monitorare la funzione renale.

In alcuni pazienti che presentano una funzione renale alterata e sono trattati con farmaci antinfiammatori non steroidei, tra cui gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, la somministrazione contemporanea di antagonisti del recettore dell'angiotensina II può causare un ulteriore peggioramento della funzione renale. Tali effetti sono generalmente reversibili.

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

Dati dagli 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, iperkaliemia e ridotta funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente che agisce sul RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

### Idroclorotiazide

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

*Alcol, barbiturici, narcotici o antidepressivi:*  
può verificarsi un peggioramento dell'ipotensione ortostatica.

*Farmaci antidiabetici (agenti orali e insulina):*  
il trattamento con un tiazidico può influire sulla tolleranza al glucosio. Può rendersi necessaria una correzione posologica del farmaco antidiabetico. La metformina deve essere utilizzata con cautela in considerazione del rischio di acidosi lattica indotta dalla possibile insufficienza renale funzionale legata all'idroclorotiazide.

*Altri farmaci antipertensivi:*  
effetto additivo.

*Resine: colestiramina e colestipolo:*  
la presenza di resine a scambio anionico compromette l'assorbimento dell'idroclorotiazide. Dosi singole di colestiramina o resine di colestipolo si legano all'idroclorotiazide e ne riducono l'assorbimento da parte del tratto gastrointestinale rispettivamente fino all'85% e al 43%.

*Corticosteroidi, ACTH:*

intensificazione della deplezione degli elettroliti, in particolare ipokaliemia.

*Ammine pressorie (p.es. adrenalina):*

possibile riduzione della risposta alle ammine pressorie, sebbene insufficiente a precluderne l'uso.

*Miorilassanti scheletrici non depolarizzanti (p.es. tubocurarina):*

possibile aumento della risposta al miorilassante.

*Litio:*

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

*Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfpirazone e allopurinolo):*

poiché l'idroclorotiazide può aumentare il livello sierico di acido urico, può essere necessaria una correzione della dose dei farmaci uricosurici. Può essere necessario aumentare la dose di probenecid o sulfpirazone. La somministrazione concomitante di un tiazidico può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

*Agenti anticolinergici (p.es. atropina, biperiden):*

aumento della biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico a causa della riduzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento gastrico.

*Agenti citotossici (p.es. ciclofosfamide, metotressato):*

i tiazidici possono ridurre l'escrezione renale di farmaci citotossici e potenziarne gli effetti mielosoppressivi.

*Salicilati:*

in caso di alte dosi di salicilati, l'idroclorotiazide può aumentare l'effetto tossico dei salicilati sul sistema nervoso centrale.

*Metildopa:*

sono stati riferiti casi isolati di anemia emolitica associata all'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

*Ciclosporina:*

il trattamento concomitante con ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e di complicanze tipo gotta.

*Glicosidi digitalici:*

l'ipokaliemia o l'ipomagnesemia indotta dai tiazidici può favorire l'insorgenza di aritmie cardiache indotte da digitale.

*Medicinali influenzati da disordini del potassio sierico:*

si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico e dell'ECG quando l'associazione losartan/idroclorotiazide viene somministrata con farmaci influenzati da alterazioni del potassio sierico (p.es. glicosidici digitalici e antiaritmici) e con i seguenti farmaci induttori di *torsades de pointes* (tachicardia ventricolare), inclusi alcuni antiaritmici, poiché l'ipokaliemia è un fattore predisponente alla *torsades de pointes* (tachicardia ventricolare):

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

#### *Sali di calcio:*

i diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa della ridotta escrezione. Se si devono prescrivere integratori di calcio, i livelli sierici di calcio devono essere monitorati e il dosaggio del calcio aggiustato conseguentemente.

#### *Interazioni con le analisi di laboratorio:*

i tiazidici, a causa del loro effetto sul metabolismo del calcio, possono interferire con le analisi per la determinazione della funzione paratiroidea (vedere paragrafo 4.4).

#### *Carbamazepina:*

rischio di iponatriemia sintomatica. È richiesto il monitoraggio clinico e biologico.

#### *Mezzi di contrasto iodurati:*

in caso di disidratazione indotta da diuretici, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate del prodotto iodurato.

Prima della somministrazione i pazienti devono essere reidratati.

#### *Amfotericina B (parenterale), corticosteroidi, ACTH o lassativi stimolanti o glicirrizina (contenuta nella liquirizia):*

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

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

#### *Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA):*

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

Le evidenze epidemiologiche emerse sul rischio teratogeno conseguente a esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non sono state conclusive; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Anche se non esistono dati epidemiologici controllati sul rischio associato agli inibitori del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di farmaci. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi 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 la gravidanza è accertata, il trattamento con IPERSART deve essere interrotto immediatamente e, se opportuno, deve essere istituita una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (riduzione della funzione renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere anche paragrafo 5.3).

In caso di avvenuta esposizione a IPERSART a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda una valutazione ecografica della funzionalità renale e del cranio.

I neonati di madri esposte a IPERSART devono essere posti sotto stretta osservazione per rilevare un'eventuale ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Idroclorotiazide:*

Esiste una limitata esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente nel corso del primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.



L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e il terzo trimestre può compromettere la perfusione feto-placentare e causare effetti sul feto e sul neonato, quali ittero, disordini dell'equilibrio degli elettroliti e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere utilizzata per trattare edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia in considerazione del rischio di riduzione del volume plasmatico e ipoperfusione placentare, senza un reale effetto benefico sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per trattare l'ipertensione essenziale in donne in gravidanza, salvo nelle rare situazioni in cui non si possa utilizzare alcun trattamento alternativo.

#### Allattamento

##### Antagonisti del recettore dell'Angiotensina II (AIIRA):

Poiché non sono disponibili informazioni sull'uso di IPERSART durante l'allattamento, IPERSART non è raccomandato e sono da preferirsi trattamenti alternativi, con un comprovato migliore profilo di sicurezza nell'uso durante l'allattamento, soprattutto in caso di neonati o prematuri.

#### Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è escreta nel latte materno in piccole quantità. I tiazidici a dosi elevate causando intensa diuresi possono inibire la produzione di latte. L'uso di IPERSART durante l'allattamento non è raccomandato. Se IPERSART viene usato durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute le più basse possibili.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari è tuttavia opportuno ricordare che possono occasionalmente manifestarsi capogiri o sonnolenza in corso di terapia antipertensiva, in particolare nella fase di avvio della terapia o di aumento del dosaggio.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli eventi avversi riportati di seguito sono classificati per classe sistemico-organica e frequenza in base alla 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 ( $\leq 1/10.000$ )

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Negli studi clinici sull'uso di losartan sale di potassio e idroclorotiazide non è stato osservato alcun evento avverso peculiare di questa associazione di sostanze. Gli eventi avversi si sono limitati a quelli già osservati in precedenza con losartan sale di potassio e/o idroclorotiazide.

Negli studi clinici controllati sull'ipertensione essenziale, i capogiri hanno rappresentato l'unica esperienza avversa riferita come correlata alla sostanza che ha avuto un'incidenza superiore al placebo nell'1% o più dei pazienti trattati con losartan e idroclorotiazide.

Oltre a questi effetti, dopo l'immissione in commercio del prodotto sono state riferite le seguenti reazioni avverse:

*Patologie epatobiliari*

Raro: epatite

*Esami diagnostici*

Raro: iperkaliemia, aumento delle ALT

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

Losartan

*Patologie del sistema emolinfopoietico*

Non comune: anemia, porpora di Henoch-Schönlein, ecchimosi, emolisi

Non nota: trombocitopenia

*Disturbi del sistema immunitario*

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

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Non comune: anoressia, gotta

*Disturbi psichiatrici*

Comune: insonnia

Non comune: ansia, disturbo da ansia, disturbo da panico, confusione, depressione, sogni anomali, disturbi del sonno, sonnolenza, compromissione della memoria

*Patologie del sistema nervoso*

Comune: cefalea, capogiri

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

Non nota: disgeusia

*Patologie dell'occhio*

Non comune: visione sfocata, bruciore/fitte agli occhi, congiuntivite, riduzione 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, evento cerebrovascolare, infarto del miocardio, palpitazioni, aritmie (fibrillazione atriale, bradicardia sinusale, tachicardia, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare)

*Patologie vascolari*

Non comune: vasculite

Non nota: effetti ortostatici correlati alla dose

#### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Comune: tosse, infezione delle vie aeree superiori, congestione nasale, sinusite, disordini dei seni nasali

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

#### *Patologie gastrointestinali*

Comune: dolore addominale, nausea, diarrea, dispepsia

Non comune: stipsi, dolore ai denti, secchezza delle fauci, flatulenza, gastrite, vomito

Non nota: pancreatite

#### *Patologie epatobiliari*

Non nota: anomalie della funzione epatica

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Non comune: alopecia, dermatite, pelle secca, eritema, vampate, fotosensibilità, prurito, rash, orticaria, sudorazione

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

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

Non comune: dolore al braccio, rigonfiamento delle articolazioni, dolore muscoloscheletrico, dolore alle spalle, rigidità, artralgia, artrite, coxalgia, fibromialgia, debolezza muscolare

Non nota: rabdomiolisi

#### *Patologie renali e urinarie*

Comune: compromissione renale, insufficienza renale

Non comune: nocturia, aumento della frequenza urinaria, infezione delle vie urinarie

#### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

Non comune: riduzione della libido, impotenza

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comune: astenia, affaticamento, dolore toracico

Non comune: edema facciale, febbre

Non nota: sintomi simil-influenzali, malessere

#### *Esami diagnostici*

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

Non comune: lieve aumento dell'urea e dei livelli sierici di creatinina

Molto raro: aumento degli enzimi epatici e della bilirubina.

Non nota: iposodiemia

#### Idroclorotiazide

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

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 epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

#### *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, ipokaliemia, iponatriemia

*Disturbi psichiatrici*

Non comune: insonnia

*Patologie del sistema nervoso*

Comune: cefalalgia

*Patologie dell'occhio*

Non comune: visione sfocata transitoria, xantopsia

Non Nota: effusione coroidale

*Patologie vascolari*

Non comune: angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Non comune: distress respiratorio, inclusi polmonite ed edema polmonare

*Patologie gastrointestinali*

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

*Patologie epatobiliari*

Non comune: ittero (colestasi intraepatica), pancreatite

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Non comune: fotosensibilità, orticaria, necrolisi epidermica tossica

Non nota: lupus eritematoso cutaneo

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Non comune: crampi muscolari

*Patologie renali e urinarie*

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

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Non comune: febbre, capogiri

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

[www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse)

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con IPERSART. Il trattamento è sintomatico e di supporto. La terapia con IPERSART deve essere interrotta e il paziente deve essere strettamente monitorato. Fra le misure suggerite vi sono induzione del vomito se l'ingestione è recente, e correzione di disidratazione, squilibrio degli elettroliti, coma epatico e ipotensione mediante procedure validate.

### Losartan

Sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo. Le manifestazioni più probabili di sovradosaggio sono ipotensione e tachicardia; la bradicardia può manifestarsi per la stimolazione parasimpatica (vagale). In caso di ipotensione sintomatica si deve istituire un trattamento di supporto.

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

### Idroclorotiazide

I segni e i sintomi più comunemente osservati sono deplezione degli elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia, iponatriemia) e disidratazione causati dall'eccessiva diuresi. Se è stata ingerita anche digitale, l'ipokaliemia può esacerbare le aritmie cardiache.

Non è stato stabilito il grado di rimozione dell'idroclorotiazide mediante emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti del recettore dell'angiotensina II e diuretici, codice ATC: C09DA01

### Losartan/idroclorotiazide

È stato dimostrato che le componenti di IPERSART hanno un effetto additivo sulla riduzione della pressione arteriosa, diminuendo la pressione in misura molto maggiore rispetto alle singole componenti in monoterapia. Tale effetto è ritenuto un risultato delle azioni complementari delle due componenti. Inoltre, in conseguenza al suo effetto diuretico, l'idroclorotiazide aumenta l'attività plasmatica della renina, aumenta la secrezione di aldosterone, riduce il potassio sierico e aumenta i livelli di angiotensina II. La somministrazione di losartan blocca tutte le azioni fisiologicamente rilevanti dell'angiotensina II e attraverso l'inibizione dell'aldosterone tende ad attenuare la perdita di potassio associata al diuretico.

Losartan ha dimostrato di avere un effetto uricosurico lieve e transitorio. L'idroclorotiazide ha dimostrato di determinare modesti incrementi dell'acido urico; l'associazione losartan-idroclorotiazide tende ad attenuare l'iperuricemia indotta da diuretici.

L'effetto antipertensivo di IPERSART risulta sostenuto per un periodo di 24 ore. Negli studi clinici della durata di almeno un anno, l'effetto antipertensivo è stato mantenuto con la terapia continuativa. Malgrado la significativa riduzione della pressione arteriosa, la somministrazione di IPERSART non ha avuto un effetto clinicamente significativo sulla frequenza cardiaca. Negli studi clinici, dopo 12 settimane di terapia con losartan 50 mg/idroclorotiazide 12,5 mg, la pressione diastolica minima da seduti è stata ridotta in media di un valore fino a 13,2 mmHg.

IPERSART è efficace nel ridurre la pressione arteriosa in pazienti di ambo i sessi, di razza nera e non nera, più giovani (<65 anni) e più anziani (≥65 anni) ed è efficace in tutti i gradi di ipertensione.

## Losartan

Losartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II (di tipo AT<sub>1</sub>) derivato sinteticamente. L'angiotensina II, un potente vasocostrittore, è il principale ormone attivo del sistema renina-angiotensina e ha un ruolo importante nella fisiopatologia dell'ipertensione. L'angiotensina II si lega all'AT<sub>1</sub> presente in molti tessuti (p.es. muscolatura liscia vascolare, ghiandole surrenali, reni e cuore) e svolge diverse importanti azioni biologiche, tra cui vasocostrizione e rilascio di aldosterone. L'angiotensina II stimola inoltre la proliferazione delle cellule della muscolatura liscia.

Losartan blocca in modo selettivo il recettore di AT<sub>1</sub>. *In vitro* e *in vivo*, losartan e il suo metabolita farmacologicamente attivo, acido carbossilico E-3174, bloccano tutte le azioni fisiologicamente rilevanti dell'angiotensina II, a prescindere dalla fonte o dalla via della sua sintesi.

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

Durante la somministrazione di losartan, l'eliminazione del feedback negativo dell'angiotensina II sulla secrezione di renina determina un aumento dell'attività plasmatica della renina (PRA, *Plasma Renin Activity*). L'aumento della PRA determina un aumento dell'angiotensina II nel plasma. Malgrado tali aumenti, l'attività antipertensiva e la soppressione della concentrazione di aldosterone nel plasma sono mantenuti, a indicare un efficace blocco del recettore dell'angiotensina II. Una volta interrotta l'assunzione di losartan, la PRA e i valori dell'angiotensina II ritornano entro 3 giorni ai valori basali.

Sia losartan sia il suo principale metabolita attivo hanno un'affinità molto maggiore per il recettore AT<sub>1</sub> che per il recettore AT<sub>2</sub>. Il metabolita attivo è da 10 a 40 volte più attivo del losartan a parità di peso.

In uno studio specificamente disegnato per valutare l'incidenza di tosse in pazienti trattati con losartan rispetto a pazienti trattati con ACE-inibitori, l'incidenza di tosse riferita dai pazienti trattati con losartan o idroclorotiazide è stata simile e significativamente inferiore rispetto ai pazienti trattati con un ACE-inibitore. Inoltre, in un'analisi complessiva di 16 studi clinici in doppio cieco condotti su 4131 pazienti, l'incidenza di tosse riferita spontaneamente nei pazienti trattati con losartan è risultata simile (3,1%) a quella dei pazienti trattati con placebo (2,6%) o idroclorotiazide (4,1%), mentre l'incidenza con gli ACE-inibitori è stata dell'8,8%.

In pazienti ipertesi non diabetici affetti da proteinuria, la somministrazione di losartan potassico riduce significativamente la proteinuria, l'escrezione frazionata di albumina e le IgG. Losartan mantiene il tasso di filtrazione glomerulare e riduce la frazione di filtrazione. Generalmente il losartan determina una riduzione dell'acido urico sierico (abituamente <0,4 mg/dl) e tale riduzione è risultata persistere con la terapia cronica.

Losartan non ha alcun effetto sui riflessi autonomici e nessun effetto sostenuto sulla norepinefrina plasmatica.

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

In questi pazienti con insufficienza cardiaca lo sviluppo di ipotensione è stato correlato alla dose.

### *Studi sull'ipertensione*

In studi clinici controllati, la singola somministrazione giornaliera di losartan a pazienti affetti da ipertensione essenziale da lieve a moderata ha determinato riduzioni statisticamente significative della pressione arteriosa

sistolica e diastolica. Misurazioni della pressione arteriosa 24 ore post-dose, rispetto a 5-6 ore post-dose, hanno messo in evidenza una riduzione della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore; il naturale ritmo diurno è stato mantenuto. La riduzione della pressione arteriosa al termine dell'intervallo tra una dose e l'altra è stata del 70-80% dell'effetto osservato 5-6 ore dopo la dose.

La sospensione del losartan nei pazienti ipertesi non ha determinato un rialzo brusco della pressione arteriosa (*effetto rebound*). Malgrado la significativa riduzione della pressione arteriosa, la somministrazione di losartan non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla frequenza cardiaca.

Losartan è ugualmente efficace in pazienti ipertesi di sesso maschile e femminile, e in pazienti più giovani (sotto i 65 anni di età) e più anziani.

#### *Lo studio LIFE*

Lo studio LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*, ovvero intervento con losartan per la riduzione degli endpoint nell'ipertensione) è stato uno studio randomizzato, in triplo cieco e con controllo attivo, condotto su 9193 pazienti ipertesi di età compresa tra 55 e 80 anni, con ipertrofia ventricolare sinistra documentata dall'ECG. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere una volta al giorno 50 mg di losartan o una volta al giorno 50 mg di atenololo. In caso di mancato conseguimento della pressione bersaglio (<140/90 mmHg), il protocollo prevedeva dapprima l'aggiunta di idroclorotiazide (12,5 mg) e, se necessario, l'aumento della dose di losartan o di atenololo a 100 mg una volta al giorno. Per conseguire la pressione bersaglio era possibile aggiungere, se necessario, altri antiipertensivi, eccetto gli ACE-inibitori, gli antagonisti dell'angiotensina II o i beta bloccanti.

Il periodo medio di follow-up è stato di 4,8 anni.

L'endpoint primario è stato la combinazione di morbilità e mortalità cardiovascolare, attestati da una riduzione nell'incidenza combinata di morte cardiovascolare, ictus e infarto miocardico. La pressione arteriosa è stata ridotta significativamente e a livelli analoghi nei due gruppi. Il trattamento con losartan ha determinato una riduzione del rischio pari al 13,0% ( $p=0,021$ ; intervallo di confidenza del 95%: 0,77-0,98) rispetto all'atenololo nei pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario composito. Ciò è attribuibile principalmente a una riduzione dell'incidenza di ictus. Il trattamento con losartan ha ridotto il rischio di ictus del 25% rispetto all'atenololo ( $p=0,001$ ; intervallo di confidenza del 95%: 0,63-0,89). I tassi di morte cardiovascolare e infarto del miocardio non sono risultati significativamente diversi tra i gruppi di trattamento.

#### **Studi ONTARGET, VANEPHRON-D e ALTITUDE**

Due ampi studi randomizzati, controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VANEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso dell'associazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET era uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito di tipo 2 accompagnato da evidenze di danno d'organo. VANEPHRON-D era uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno mostrato alcun effetto benefico significativo sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumentato rischio di iperkaliemia, 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.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) era uno studio disegnato per testare i benefici dell'aggiunta di 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 terminato anticipatamente precocemente a causa dell'aumentato rischio di esiti avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più

frequenti nel gruppo trattato con aliskiren rispetto al gruppo trattato con placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati segnalati più frequentemente nel gruppo trattato con aliskiren rispetto al gruppo trattato con placebo.

### Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici non è del tutto noto. I tiazidici agiscono sui meccanismi tubulari renali di riassorbimento degli elettroliti, aumentando direttamente l'escrezione di sodio e cloruro in quantità sostanzialmente analoghe. L'azione diuretica dell'idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica e la secrezione di aldosterone, con conseguente incremento di perdita del potassio urinario e di bicarbonato, e riduzioni del potassio sierico. Il legame renina-aldosterone è mediato dall'angiotensina II e pertanto la somministrazione concomitante di un antagonista del recettore dell'angiotensina II tende ad annullare la perdita di potassio associata ai diuretici tiazidici.

Dopo somministrazione orale, la diuresi inizia nell'arco di 2 ore, raggiunge un picco entro 4 ore circa e dura dalle 6 alle 12 ore; l'effetto antipertensivo persiste per un periodo 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  $\geq 50\,000$  mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 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**

### Assorbimento

#### *Losartan*

In seguito a somministrazione orale losartan viene ben assorbito e sottoposto a un metabolismo di primo passaggio, formando un metabolita attivo, l'acido carbossilico, e altri metaboliti inattivi. La biodisponibilità sistemica di losartan compresse è all'incirca del 33%. Le concentrazioni di picco medie di losartan e del suo metabolita attivo si raggiungono rispettivamente in 1 ora e in 3-4 ore. Non è stato rilevato alcun effetto clinicamente significativo sul profilo di concentrazione plasmatica di losartan quando il farmaco è stato somministrato con un pasto standard.

### Distribuzione

#### *Losartan*

Sia losartan sia il suo metabolita attivo si legano per  $\geq 99\%$  alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina. Il volume di distribuzione del losartan è di 34 litri. Gli studi condotti nel ratto indicano che losartan attraversa in modo molto limitato o nullo la barriera ematoencefalica.

### *Idroclorotiazide*

L'idroclorotiazide attraversa la placenta, ma non la barriera ematoencefalica ed è escreta nel latte materno.



## Biotrasformazione

### *Losartan*

Il 14% circa di una dose di losartan somministrata per via endovenosa o orale viene convertito nel suo metabolita attivo. Dopo somministrazione orale ed endovenosa di losartan potassico marcato con  $^{14}\text{C}$ , la radioattività circolante nel plasma è attribuita principalmente al losartan e al suo metabolita attivo. Nell'1% circa dei soggetti studiati è stata osservata una conversione minima del losartan nel suo metabolita attivo.

Oltre al metabolita attivo si formano anche metaboliti inattivi, inclusi due metaboliti principali generati per idrossilazione della catena laterale butilica e un metabolita minore, un N-2 tetrazolo glucoronide.

## Eliminazione

### *Losartan*

La clearance plasmatica del losartan e del suo metabolita attivo è rispettivamente di circa 600 ml/min e 50 ml/min. La clearance renale del losartan e del suo metabolita attivo è rispettivamente di circa 74 ml/min e 26 ml/min. Quando il losartan viene somministrato oralmente, il 4% circa della dose è escreto invariato nell'urina e il 6% circa della dose è escreto nell'urina in forma di metabolita attivo. La farmacocinetica di losartan e del suo metabolita attivo è lineare con dosi di losartan potassico orale fino a 200 mg.

Dopo somministrazione orale, le concentrazioni plasmatiche di losartan e del suo metabolita attivo si riducono in modo poliesponenziale, con un'emivita terminale di circa 2 ore e 6-9 ore rispettivamente. Durante la terapia con singola somministrazione giornaliera di 100 mg, né losartan né il suo metabolita attivo si accumulano in modo significativo nel plasma.

Sia l'escrezione biliare sia l'escrezione urinaria contribuiscono all'eliminazione di losartan e dei suoi metaboliti.

Nell'uomo, in seguito alla somministrazione di una dose orale di losartan marcato con  $^{14}\text{C}$ , il 35% circa della radioattività si rinviene nell'urina e il 58% nelle feci.

### *Idroclorotiazide*

L'idroclorotiazide non viene metabolizzata, ma è eliminata rapidamente dai reni. Monitorando i livelli plasmatici per almeno 24 ore, è stato osservato che l'emivita plasmatica oscilla tra le 5,6 e le 14,8 ore. Almeno il 61% della dose orale è eliminato invariato entro 24 ore.

## Caratteristiche nei pazienti

### *Losartan/idroclorotiazide*

Le concentrazioni plasmatiche di losartan e del suo metabolita attivo e l'assorbimento di idroclorotiazide in pazienti ipertesi anziani non si discostano in modo significativo da quelli osservati nei giovani ipertesi.

### *Losartan*

In seguito a somministrazione orale in pazienti affetti da cirrosi alcolica del fegato di entità da lieve a moderata, le concentrazioni plasmatiche di losartan e del suo metabolita attivo sono risultate, rispettivamente, 5 e 1,7 volte maggiori rispetto a quelle osservate in volontari giovani di sesso maschile.

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia generale, genotossicità e potenziale cancerogeno. Il potenziale tossico dell'associazione losartan-idroclorotiazide è stato valutato in studi di tossicità cronica durati fino a 6 mesi nel ratto e nel cane dopo somministrazione orale e le alterazioni determinate in questi studi dall'associazione sono state principalmente causate dalla componente losartan. La somministrazione dell'associazione losartan-idroclorotiazide ha indotto una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), un rialzo dell'azoto ureico nel siero, una riduzione del peso cardiaco (senza correlato istologico) e alterazioni a livello gastrointestinale (lesioni, ulcere, erosioni, emorragie della membrana mucosa). Non vi è evidenza di teratogenicità nel ratto o nel coniglio trattati con l'associazione losartan-idroclorotiazide. Una tossicità fetale nel ratto, testimoniata da un lieve incremento delle coste soprannumerarie nella generazione F1, è stata rilevata trattando le femmine prima e durante la gestazione. Come rilevato negli studi sul solo losartan, trattando esemplari di ratte gravide con l'associazione losartan-idroclorotiazide durante l'ultima fase della gestazione e/o l'allattamento, si sono verificati effetti avversi fetali e neonatali, inclusa tossicità renale e morte fetale.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)  
Cellulosa microcristallina  
Sodio croscarmellosa  
Povidone (K-30)  
Magnesio stearato

#### Film di rivestimento

Ipromellosa (3cP, 50cP)  
Idrossipropilcellulosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 400

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezione blister (PVC/PVDC/Alluminio)

Blister: 28 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

S.F. GROUP SRL  
Via Tiburtina 1143  
00156 Roma  
Italia

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

AIC n. 039717018 - "50mg/12,5mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 039717020 - "100mg/25mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL

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

Data della prima autorizzazione: Novembre 2010  
Data del Rinnovo più recente: Febbraio 2017

#### **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**