

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

Losartan Idroclorotiazide Alter 100 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Losartan Idroclorotiazide Alter 50 mg/12,5 mg

Ogni compressa contiene 50 mg di losartan potassico, pari a 45,8 mg di losartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente:

ogni compressa rivestita con film contiene 61,50 mg di lattosio monoidrato.

losartan idroclorotiazide alter 100 mg/25 mg

Ogni compressa contiene 100 mg di losartan potassico, pari a 91,6 mg di losartan e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente:

ogni compressa rivestita con film contiene 123,00 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film

Losartan Idroclorotiazide Alter 50 mg/12,5 mg sono compresse bianche oblunghe biconvesse con una dimensione di circa 13,7 × 6,7 mm ed un segno di frattura su entrambi i lati.

Il segno di frattura ha il solo scopo di facilitarne il frazionamento e rendere più agevole l'assunzione e non di suddividerle in dosi uguali.

Losartan Idroclorotiazide Alter 100 mg/25 mg sono compresse bianche oblunghe biconvesse con una dimensione di circa 15,3 × 6,7 mm ed un segno di frattura su entrambi i lati.

La compressa può essere divisa in due parti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Losartan Idroclorotiazide Alter è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti in cui la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con il losartan o l'idroclorotiazide in monoterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Losartan/idroclorotiazide può essere somministrato insieme ad altri farmaci antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)

Le compresse di Losartan Idroclorotiazide Alter vanno assunte con un bicchiere di acqua.

Losartan idroclorotiazide può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Ipertensione

Il losartan e l'idroclorotiazide non sono intesi per l'uso come terapia iniziale, ma in pazienti in cui la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con il losartan potassico o l'idroclorotiazide in monoterapia.

Si consiglia la titolazione del dosaggio con i singoli principi attivi (losartan e idroclorotiazide).

Se opportuno da un punto di vista clinico, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa in pazienti in cui la pressione arteriosa non è controllata adeguatamente.

Il consueto dosaggio di mantenimento è una volta al giorno una compressa di losartan 50 mg/idroclorotiazide 12,5 mg (losartan 50mg/HCTZ 12,5 mg).

Per pazienti che non rispondono adeguatamente al dosaggio di 50mg/12,5 mg, lo stesso può essere aumentato a 1 compressa (losartan 100 mg/HCTZ 25 mg) 1 volta al giorno.

Il dosaggio massimo è 1 compressa 100mg/25 mg 1 volta al giorno.

In generale, l'effetto antipertensivo si ottiene entro 3-4 settimane dall'inizio della terapia. Per pazienti trattati con 100 mg LOSARTAN IDROCLOROTIAZIDE ALTER e in cui la pressione arteriosa necessita di ulteriore calo, è disponibile Kaliumlosartan+HCTZ LabAlter 100/12,5 (losartan 100 mg/HCTZ 12,5 mg).

Uso in pazienti con compromissione della funzione renale ed emodializzati

In pazienti con moderata compromissione della funzione renale (ovvero clearance della creatinina 30-50 ml/min) non è necessario modificare la dose iniziale. L'uso di compresse di losartan/idroclorotiazide non è raccomandato per pazienti in emodialisi. Le compresse di Losartan/idroclorotiazide non devono essere utilizzate in pazienti con grave compromissione della funzione renale (ovvero clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Uso in pazienti con deplezione del volume intravascolare

Correggere la deplezione di volume e/o di sodio prima di somministrare le compresse di Losartan/Idroclorotiazide.

Uso in pazienti con compromissione della funzione epatica

Losartan/Idroclorotiazide è controindicato in pazienti con grave compromissione della

funzione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Uso negli anziani

Per gli anziani è solitamente necessario adeguare il dosaggio.

Uso in bambini e adolescenti (< 18 anni)

Non vi sono esperienze sull'uso da parte di bambini e adolescenti. Il losartan/idroclorotiazide non può pertanto essere somministrato in bambini e adolescenti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al losartan, ai sulfonamide-derivati (come l'idroclorotiazide) o ad uno degli eccipienti
- Ipokaliemia o ipercalcemia resistenti alla terapia
- Grave compromissione epatica; colestasi e disturbi biliari ostruttivi
- Iponatremia refrattaria
- Iperuricemia sintomatica/gotta
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Grave compromissione renale (ovvero clearance della creatinina < 30 ml/min)
- Anuria

L'uso concomitante di LOSARTAN IDROCLOROTIAZIDE ALTER con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze particolari e precauzioni d'impiego

Losartan

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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

Angioedema

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

Ipotensione e deplezione del volume intravascolare

Ipotensione sintomatica, soprattutto dopo la prima dose, può riscontrarsi in pazienti affetti da deplezione di volume e/o sodio a seguito di forte terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito.

Simili disturbi devono essere corretti prima di somministrare le compresse di Losartan/Iidroclorotiazide (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Squilibri elettrolitici

Gli squilibri elettrolitici si riscontrano spesso in pazienti con compromissione della funzione renale, con o senza diabete, e devono essere curati. Vanno pertanto accuratamente monitorate le concentrazioni plasmatiche di potassio e la clearance della creatinina; in particolare, i pazienti con insufficienza cardiaca e clearance della creatinina tra 30-50 ml/min devono essere accuratamente monitorati. Si sconsiglia l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio e sostituti del sale contenenti potassio con il LOSARTAN IDROCLOROTIAZIDE ALTER (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione della funzione epatica

In base ai dati farmacocinetici, che indicano un significativo aumento della concentrazione plasmatica di losartan nei pazienti cirrotici, LOSARTAN IDROCLOROTIAZIDE ALTER deve essere somministrato con cautela in pazienti con un'anamnesi di compromissione epatica da lieve a moderata. Non vi è alcuna esperienza terapeutica con losartan in pazienti con compromissione epatica grave, pertanto LOSARTAN IDROCLOROTIAZIDE ALTER è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Compromissione della funzione renale

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina sono state riportate alterazioni della funzione renale, compresa l'insufficienza renale (in particolare in pazienti la cui funzione renale dipende dal sistema renina-angiotensina-aldosterone, quali quelli con grave insufficienza cardiaca o disfunzione renale preesistente). Come per 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 stenosi dell'arteria tributaria di un rene unico; dette alterazioni della funzione renale possono essere reversibili dopo l'interruzione della terapia.

In pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di un rene unico, il losartan va somministrato con cautela.

Trapianto renale

Non vi sono esperienze in pazienti con recente trapianto renale.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non rispondono generalmente alle terapie antipertensive che agiscono tramite inibizione del sistema renina-angiotensina.

Non si consiglia pertanto il trattamento con le compresse LOSARTAN IDROCLOROTIAZIDE ALTER .

Patologia cardiaca coronarica e patologia cerebrovascolare

Come con tutti gli antipertensivi, un calo eccessivo della pressione arteriosa in pazienti con patologia ischemica cardiovascolare e cerebrovascolare può provocare infarto del miocardio o ictus.

Insufficienza cardiaca

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

Stenosi della valvola mitralica e aortica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come con altri vasodilatatori, estrema cautela è necessaria in pazienti che soffrono di stenosi della valvola aortica o mitralica, o di cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Differenze etniche

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

Gravidanza

Una terapia con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina 2 non deve essere iniziata durante la gravidanza. Le pazienti che programmano una gravidanza devono passare ad una terapia antipertensiva alternativa con un profilo di sicurezza noto riguardo l'uso in gravidanza, a meno che il prosieguo della terapia con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina 2 non sia ritenuto essenziale.

In caso di gravidanza, interrompere immediatamente il trattamento con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina 2 e iniziare, se appropriata, una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Idroclorotiazide

Ipotensione e squilibrio idroelettrolitico

Come per tutte le terapie antipertensive, in alcuni pazienti può verificarsi ipotensione sintomatica. Tenere sotto osservazione i pazienti per individuare segnali clinici di squilibrio idroelettrolitico, ad esempio deplezione del volume, iponatremia, alcalosi ipocloremica, ipomagnesemia o ipokaliemia, che possono manifestarsi in caso di diarrea e vomito intercorrenti. In questi pazienti vanno eseguite ad intervalli regolari determinazioni degli elettroliti sierici. In pazienti edematosi, nei periodi caldi può manifestarsi iponatremia da diluizione.

Effetti metabolici ed endocrini

Il trattamento con i tiazidi può ridurre la tolleranza al glucosio. Potrebbe essere necessario adeguare il dosaggio dei farmaci antidiabetici, fra cui l'insulina (vedere paragrafo 4.5).

Durante il trattamento con i tiazidi può manifestarsi diabete mellito latente.

I tiazidi possono indurre un calo dell'escrezione di calcio nelle urine e provocare aumenti intermittenti e limitati di calcio nel siero. Una marcata ipercalcemia può indicare un iperparatiroidismo latente.

Prima di esaminare la funzione paratiroidea, interrompere la somministrazione di tiazide.

In concomitanza con una terapia diuretica con tiazidi, i valori di colesterolo e trigliceridi possono aumentare.

Il trattamento con tiazidi può sfociare in particolari pazienti in iperuricemia o gotta. Poiché il losartan riduce i livelli di acido urico, in associazione con l'idroclorotiazide attenua l'iperuricemia indotta da diuretici.

Compromissione della funzione epatica

Particolare cautela va adottata nell'uso dei tiazidi in pazienti con compromissione della funzione epatica o da epatopatie progressive, in quanto possono provocare colestasi intraepatica e perché piccole alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico possono indurre il coma epatico.

LOSARTAN IDROCLOROTIAZIDE ALTER è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Altro

In pazienti cui sono somministrati tiazidi possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità con o senza una storia di allergia o asma bronchiale. In caso di uso di tiazidi è stato riportato aggravamento o attivazione di lupus eritematoso sistemico.

Eccipiente

Il farmaco contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere il farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Losartan

Riguardo rifampicina e fluconazolo è stato riportato che riducono le concentrazioni di metabolita attivo. Non sono state definite le conseguenze cliniche di dette interazioni.

Come per altri farmaci che bloccano l'angiotensina II o i suoi effetti, l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (quali spironolattone, triameterene, amiloride), supplementi di potassio o sostituti del sale contenenti potassio può indurre un aumento del potassio sierico. Se ne sconsiglia la somministrazione concomitante.

Come con altri medicinali che agiscono sull'escrezione del sodio, può verificarsi una ridotta escrezione di litio. Pertanto, in caso di somministrazione concomitante di sali di litio e antagonisti del recettore dell'angiotensina II vanno accuratamente monitorati i valori di litio nel siero.

Quando gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II vengono somministrati contemporaneamente a FANS (ovvero inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico in dosaggi antinfiammatori e FANS non selettivi), l'effetto ipertensivo può essere attenuato. L'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II o diuretici e FANS può comportare un più elevato rischio di peggioramento della funzione renale, fra cui insufficienza renale acuta e aumento delle concentrazioni del potassio sierico, soprattutto in pazienti con ridotta funzione renale preesistente. L'associazione deve essere somministrata con estrema cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere sufficientemente idratati e va considerato il monitoraggio della funzione renale all'inizio dell'uso concomitante ed in seguito periodicamente.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa trattati con farmaci antinfiammatori non steroidei, fra cui gli inibitori selettivi di cicloossigenasi 2, la somministrazione concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina II può comportare una ulteriore riduzione della funzione renale. Simili effetti sono per lo più reversibili.

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

Altre sostanze che inducono ipotensione, quali antidepressivi triciclici, antipsicotici, baclofene, amifostine: l'uso concomitante di questi farmaci che hanno come effetto principale o indesiderato la riduzione della pressione arteriosa, può aumentare il rischio di ipotensione.

Idroclorotiazide

In caso di somministrazione concomitante con i farmaci di seguito indicati possono manifestarsi interazioni con i diuretici tiazidici.

Alcool, barbiturici, analgesici narcotici e antidepressivi

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Farmaci antidiabetici (per via orale e insulina)

Il trattamento con un tiazide può influenzare la tolleranza al glucosio. Potrebbe essere necessario adeguare il dosaggio dell'antidiabetico. La metformina deve essere somministrata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale connessa all'idroclorotiazide.

Altri farmaci antipertensivi
Effetto additivo.

Resine colestiramina e colestipolo
L'assorbimento dell'idroclorotiazide è ridotto in presenza di resine a scambio anionico. L'assorbimento dell'idroclorotiazide dal tratto intestinale viene ridotto con una semplice dose di colestiramina o colestipolo rispettivamente dell'85% e del 43%.

Corticosteroidi, ACTH
Deplezione elettrolitica, in particolare ipokaliemia.

Amine pressorie (ad es. adrenalina)
È possibile un effetto ridotto delle amine pressorie, ma non sufficiente per escluderne preliminarmente la somministrazione.

Miorilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti (ad es. tubocurarina)
L'effetto dei miorilassanti può essere potenziato.

Litio
I diuretici riducono la clearance renale del litio e aumentano il rischio di tossicità da litio; se ne sconsiglia l'uso concomitante.

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfipirazone e allopurinolo)
Un adeguamento del dosaggio dei farmaci uricosurici potrebbe essere necessario in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli di acido urico sierico. Può essere necessario un aumento del dosaggio di probenecide o sulfipirazone. La somministrazione concomitante di un tiazidico può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Anticolinergici (quali atropina, biperidene)
Aumento della biodisponibilità ai diuretici di tipo tiazidico attraverso una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco.

Citotossici (quali ciclofosfamide, metotressato)
I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale di medicinali citotossici e potenziare il loro effetto mielosoppressore.

Salicilati

In caso di elevati dosaggi di salicilati, l'idroclorotiazide può potenziare l'effetto tossico del salicilato sul sistema nervoso centrale.

Metildopa

Sporadici casi di anemia emolitica sono stati riportati in caso di uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

Ciclosporina

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

Glicosidi della digitale

L'ipokaliemia o l'ipomagnesiemia indotte dai tiazidi favoriscono l'insorgenza di aritmie cardiache indotte dalla digitale.

Medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico

Un monitoraggio periodico dei livelli di potassio nel siero e dell'ECG è raccomandato quando il losartan/idroclorotiazide è somministrato con medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico (es. glicosidi digitalici, antiaritmici) e con i seguenti farmaci che inducono torsione di punta (tachicardia ventricolare) (fra cui alcuni antiaritmici), essendo l'ipokaliemia un fattore predisponente alla torsione di punta (tachicardia ventricolare).

- antiaritmici di classe Ia (chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- antiaritmici di classe III (amiodarone, fofetilide, ibutilide)
- alcuni antipsicotici (tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)
- altri (bepridile, cisapride, difemanile, eritromicina IV, alofantrin, mizolastin, pentamidine, terfenadine, vincamine IV).

Sali di calcio

I diuretici tiazidici possono aumentare il calcio sierico a seguito di una ridotta escrezione. Se devono essere prescritti supplementi di calcio, i livelli di calcio sierico devono essere monitorati ed il dosaggio di calcio adeguato di conseguenza.

Influsso sui test di laboratorio

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

Carbamazepina

Rischio di iponatremia sintomatica. È necessario monitoraggio clinico e biologico.

Mezzi di contrasto iodati

In caso di disidratazione indotta da diuretici, c'è un aumentato rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con alte dosi di prodotto

iodato. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

Amfotericina B (per via parenterale), corticosteroidi, ACTH, lassativi che stimolano il transito intestinale o glicirrizina (contenuta nella liquirizia)

L'idroclorotiazide può aumentare lo squilibrio elettrolitico, soprattutto l'ipokaliemia.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina 2 è sconsigliato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di antagonisti del recettore dell'angiotensina 2 è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Dai risultati delle indagini epidemiologiche, non è stato possibile trarre conclusioni chiare circa il rischio di effetti teratogeni a seguito di esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza; non si può pertanto escludere un piccolo aumento del rischio. Per quanto non vi siano dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina 2, il rischio è paragonabile a quello di medicinali della stessa classe. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un antagonista del recettore dell'angiotensina 2. In caso di gravidanza, il trattamento con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina 2 deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione agli antagonisti del recettore dell'angiotensina 2 durante il secondo ed il terzo trimestre può indurre tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

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

I neonati le cui madri abbiano assunto antagonisti del recettore dell'angiotensina 2 devono essere attentamente monitorati per quanto concerne l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Vi sono scarse esperienze dell'uso dell'idroclorotiazide durante la gravidanza, in particolare nel primo trimestre. Gli studi sperimentali sugli animali non sono sufficienti.

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 quali ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usato 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 usato per il trattamento dell'ipertensione in donne in gravidanza, eccetto che in rare situazioni in cui nessun altro trattamento può essere usato.

Allattamento

Poiché non sono disponibili informazioni relative all'uso di LOSARTAN IDROCLOROTIAZIDE ALTER durante l'allattamento, LOSARTAN IDROCLOROTIAZIDE ALTER non è raccomandato e durante l'allattamento sono preferibili trattamenti alternativi con profili di sicurezza noti, in particolare quando si tratta di allattamento di neonati o di nati pre-termine.

L'idroclorotiazide viene escreto in piccole quantità nel latte materno. Elevati dosaggi di tiazidi provocano intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di LOSARTAN IDROCLOROTIAZIDE ALTER è sconsigliato durante l'allattamento. Se LOSARTAN IDROCLOROTIAZIDE ALTER viene usato durante l'allattamento, se ne consiglia il dosaggio più basso possibile.

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

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, quando si guida o si usano macchinari, si deve considerare che possono occasionalmente verificarsi capogiro o sonnolenza durante il trattamento con farmaci antipertensivi, in particolare all'inizio della terapia o quando il dosaggio viene aumentato.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi sono stati raggruppati, ove applicabile, secondo la classificazione per sistemi e organi e la frequenza è stata riportata secondo le seguenti convenzioni:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: $\geq 1/100$, $<1/10$

Non comune: $\geq 1/1000$, $<1/100$

Raro: $\geq 1/10.000$, $<1/1000$

Molto raro: $< 1/10.000$

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

In studi clinici con losartan potassico e idroclorotiazide non sono stati osservati effetti indesiderati specifici per questa associazione. Gli eventi indesiderati sono stati limitati a quelli precedentemente riportati con losartan potassico e/o idroclorotiazide.

In studi clinici controllati sull'ipertensione essenziale, il capogiro è stato l'unico effetto indesiderato riportato come correlato al medicinale, con un'incidenza maggiore rispetto al placebo nell'1% o più dei pazienti trattati con losartan ed idroclorotiazide.

Oltre a questi effetti, sono state riportate altre reazioni avverse dopo l'introduzione del prodotto sul mercato, come di seguito riportato:

Classificazione per sistemi e organi	Effetto indesiderato	Frequenza
Patologie epato-biliari	Epatite	Raro
Esami diagnostici	Iperkaliemia, aumento delle ALT	Raro

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

Losartan

Per il losartan, in studi clinici e dall'immissione in commercio del medicinale, sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati.

Classificazione per sistemi e organi	Effetto indesiderato	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia, porpora di Henoch-Schölein, ecchimosi, emolisi	Non comune
	Trombocitopenia	Non nota
Patologie cardiache	Ipotensione, ipotensione ortostatica, sternalgia, angina pectoris, blocco AV di grado II, eventi cerebrovascolari, infarto del miocardio, palpitazioni, aritmie (fibrillazione atriali, bradicardia sinusale, tachicardia, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare)	Non comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini, tinnito	Non comune
Patologie dell'occhio	Visione offuscata, bruciore all'occhio, congiuntivite, diminuzione dell'acutezza visiva	Non comune

Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, nausea, diarrea, dispepsia	Comune
	Stipsi, dolore dentale, secchezza del cavo orale, flatulenza, gastrite, vomito, stitichezza ostinata	Non Comune
	Pancreatite	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	astenia, affaticamento, dolore toracico	Comune
	Edema facciale, edema, febbre	Non comune
	Sintomi influenzali, malessere	Non nota
Patologie epatobiliari	Anormalità della funzione epatica	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	ipersensibilità: Reazioni anafilattiche, angioedema fra cui gonfiore di laringe e glottide e che induce ostruzione delle vie aeree e/o gonfiore del viso, delle labbra, della faringe e/o della lingua; in alcuni di questi pazienti l'angioedema si era già verificato in passato con la somministrazione di altri medicinali, compresi gli ACE-inibitori	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia, gotta	Non comune
Patologie sistema muscolo-scheletrici e del tessuto connettivo	Crampi muscolari, dolore alla schiena ed alle gambe, mialgia	Comune
	Dolore alle braccia, gonfiore alle articolazioni, dolore alle ginocchia, dolore	Non comune

	muscolo-scheletrico, dolore alle spalle, rigidità, artralgia, artrite, coxalgia, fibromialgia, debolezza muscolare	
	Rabdomiolisi	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri	Comune
	Nervosismo, parestesia, neuropatia periferica, tremore, emicrania, sincope	Non comune
	disgeusia	Non nota
Disturbi psichiatrici	Insomnia	Comune
	Ansia, disturbi ansiosi, attacchi di panico, confusione, depressione, sogni anormali, disturbi del sonno, sonnolenza, compromissione della memoria	Non comune
Patologie renali ed urinarie	Compromissione renale, Insufficienza renale	Comune
	Nicturia, minzione frequente, infezioni delle vie urinarie	Non comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Diminuzione della libido, disfunzione erettile/impotenza	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse, infezione delle vie aeree superiori, congestione nasale, sinusite, disturbi dei seni paranasali	Comune
	Dolore alla faringe, faringite, laringite, dispnea, bronchite, epistassi, rinite, congestione respiratoria	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia, dermatite, secchezza della pelle, eritema, vampate, fotosensibilità, prurito,	Non comune

	eruzione cutanea, orticaria, sudorazione	
Patologie vascolari	Vasculite	Non comune
	Effetti ortostatici dose-dipendenti	Non nota
Esami diagnostici	Iperkaliemia, lieve riduzione dell'ematokrito e dell'emoglobina, ipoglicemia	Comune
	Lieve aumento dei livelli sierici di urea e creatinina	Non comune
	Aumento degli enzimi epatici e della bilirubina	Molto raro
	Iponatriemia	Non nota

Idroclorotiazide

Classificazione per sistemi e organi	Effetto indesiderato	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emolitica, leucopenia, porpora, trombocitopenia	Non comune
Patologia del sistema immunitario	Reazione anafilattica	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia, iperglicemia, iperuricemia, ipopotassiemia, iponatriemia	Non comune
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalalgia	Comune
Patologie dell'occhio	Transitorio offuscamento della vista, xantopsia	Non comune
Patologie vascolari	Angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Sindrome da distress respiratorio incluse polmonite ed edema polmonare	Non comune
Patologie gastrointestinali	Sialoadenite, spasmi, irritazione gastrica, nausea, vomito,	Non comune

	diarrea, costipazione	
Patologie epato-biliari	Ictero (colestasi intraepatica), pancreatite	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Fotosensibilità, orticaria, necrolisi epidermica tossica	Non comune
	Lupus eritematoso cutaneo	Non nota
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari	Non comune
Patologie renali ed urinarie	Glicosuria, nefrite interstiziale, disfunzioni renali, insufficienza renale	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre, capogiri	Non comune

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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con Losartan Idroclorotiazide Alter. Il trattamento è sintomatico e di supporto. La terapia con Losartan Idroclorotiazide Alter deve essere interrotta ed il paziente attentamente monitorato.

Le misure suggerite comprendono induzione di emesi, se l'ingestione è recente, e correzione della disidratazione, dello squilibrio elettrolitico, del coma epatico e dell'ipotensione secondo procedure validate.

Losartan

Sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo. Le manifestazioni più probabili del sovradosaggio sono ipotensione e tachicardia; bradicardia potrebbe insorgere a seguito della stimolazione parasimpatica (vagale). Se si verificasse ipotensione sintomatica, occorre intraprendere un trattamento di supporto.

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

Idroclorotiazide

I segni e sintomi più comuni osservati sono quelli causati dalla deplezione di elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia, iponatriemia) e disidratazione risultante da diuresi eccessiva. Se è stata somministrata anche digitale, l'ipokaliemia può accentuare l'aritmia cardiaca. Non è stato stabilito il grado di rimozione dell'idroclorotiazide mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II e diuretici

Codice ATC: C09DA 01

Losartan-idroclorotiazide

I componenti di Losartan Idroclorotiazide Alter hanno mostrato di avere un effetto additivo sulla riduzione della pressione arteriosa, riducendola più dei principi attivi somministrati in monoterapia.

L'effetto viene attribuito all'azione complementare dei due principi attivi.

Inoltre, l'effetto diuretico dell'idroclorotiazide provoca un aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione di aldosterone e della concentrazione di angiotensina II, ed un calo del potassio sierico, mentre il losartan blocca tutti gli effetti rilevanti dal punto di vista fisiologico dell'angiotensina II, compresa l'inibizione della secrezione di aldosterone, tendendo così a limitare la perdita di potassio associata ai diuretici.

In generale, il losartan provoca un lieve calo dell'acido urico nelle urine.

L'idroclorotiazide provoca un moderato aumento dell'acido urico; la combinazione di losartan e idroclorotiazide tende ad attenuare l'iperuricemia indotta da diuretici.

L'effetto antipertensivo di LOSARTAN IDROCLOROTIAZIDE ALTER dura 24 ore. In studi clinici della durata di almeno un anno, l'effetto antipertensivo è stato mantenuto con il trattamento continuato. Nonostante il significativo calo della pressione arteriosa, la somministrazione di LOSARTAN IDROCLOROTIAZIDE ALTER non ha mostrato alcun effetto significativo dal punto di vista clinico sulla frequenza cardiaca.

In studi clinici, dopo 12 settimane di terapia con losartan 50 mg/idroclorotiazide 12,5 mg, la pressione diastolica di valle in posizione seduta è stata ridotta in media di 13,2 mmHg.

LOSARTAN IDROCLOROTIAZIDE ALTER è efficace nel ridurre la pressione in uomini e donne, in pazienti di razza nera e non, nei più giovani (<65 anni) e nei più anziani (>65 anni), ed è efficace in tutti i gradi di ipertensione.

Losartan

Il losartan è un antagonista orale del recettore dell'angiotensina II (tipo AT1) di sintesi. L'angiotensina II, potente vasocostrittore, è l'ormone attivo primario del sistema renina-angiotensina e svolge 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 surrenali, reni e cuore) e stimola diversi importanti meccanismi biologici, compresi 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. Tanto *in vitro* quanto *in vivo*, il losartan ed il suo metabolita acido carbossilico farmacologicamente attivo E-3174 bloccano ogni attività fisiologicamente importante dell'angiotensina II, indipendentemente dall'origine e dal processo di sintesi.

Il losartan non ha alcun effetto antagonista né blocca altri recettori ormonali o canali ionici importanti per la regolazione cardiovascolare. Inoltre, il losartan non inibisce l'ACE (chininasi II), l'enzima che degrada la bradichinina. Non vi è pertanto alcun potenziamento degli effetti mediati dalla bradichinina.

Durante la somministrazione del losartan, grazie alla rimozione del feedback negativo dell'angiotensina II sulla secrezione della renina, si registra un aumento dell'attività reninica del plasma (ARP). Un aumento dell'ARP porta ad un aumento dell'angiotensina II nel plasma. Nonostante questi aumenti, l'azione antipertensiva e la soppressione della concentrazione plasmatica dell'aldosterone sono preservate, indicando un blocco efficace del recettore dell'angiotensina II. Dopo l'interruzione del losartan, i valori dell'ARP e dell'angiotensina II ritornano ai valori di partenza entro tre giorni.

Tanto il losartan quanto il suo metabolita attivo principale hanno un'affinità molto maggiore per il recettore AT1 che per il recettore AT2. A parità di peso, il metabolita attivo è da 10 a 40 volte più attivo del losartan.

In uno studio condotto specificamente per valutare l'incidenza della tosse in pazienti trattati con losartan rispetto a pazienti trattati con ACE inibitori, l'incidenza di tosse riportata nei pazienti che ricevevano losartan o idroclorotiazide è risultata simile e significativamente minore che nei pazienti trattati con un ACE inibitore.

Inoltre, in un'analisi globale di 16 studi clinici in doppio cieco su 4131 pazienti, l'incidenza di 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 è stata dell'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 il tasso di filtrazione glomerulare e riduce la frazione di filtrazione. In generale, losartan

causa una diminuzione dell'acido urico sierico (generalmente < 0,4 mg/dl) che persiste in caso di terapia cronica.

Losartan non ha alcun effetto sui riflessi autonomi e nessun effetto prolungato sulla norepinefrina plasmatica.

In pazienti con insufficienza ventricolare sinistra, dosaggi 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 della pressione capillare polmonare di cuneo, della resistenza sistemica vascolare, della pressione arteriosa media sistemica e della frequenza cardiaca e da una riduzione dei livelli ematici di aldosterone e norepinefrina. Il verificarsi di ipotensione in questi pazienti con insufficienza cardiaca è risultato correlato alla dose.

Studi sull'ipertensione

In studi clinici controllati, la monosomministrazione giornaliera di losartan a pazienti con ipertensione essenziale da lieve a moderata ha prodotto riduzione staticamente significativa della pressione arteriosa e sistolica. La misurazione della pressione arteriosa 24 ore dopo la dose rispetto a 5-6 ore dopo la dose ha mostrato una riduzione della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore; il naturale ritmo diurno è stato mantenuto. Alla fine dell'intervallo di dosaggio, la riduzione della pressione è risultata pari al 70-80% dell'effetto osservato nelle 5-6 ore dopo la dose.

L'interruzione di losartan nei pazienti ipertesi non ha dato luogo ad un brusco aumento della pressione arteriosa (effetto di rimbalzo). Nonostante il marcato decremento della pressione arteriosa, losartan non ha avuto effetti clinici significativi sulla frequenza cardiaca.

Losartan ha un eguale effetto in uomini e donne e in pazienti ipertesi più giovani (< 65 anni) e più anziani.

Studio LIFE

Lo studio *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension* (studio LIFE) è stato uno studio randomizzato in triplo cieco, con controllo attivo, condotto su 9193 pazienti ipertesi dai 55 agli 80 anni con ipertrofia ventricolare sinistra documentata dall'ECG.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere losartan 50 mg 1 volta al giorno o atenololo 50 mg una volta al giorno.

In caso di mancato raggiungimento del livello pressorio desiderato (<140/90 mmHg), è stato aggiunto prima idroclorotiazide (12,5 mg) e, se necessario, il dosaggio di losartan o di atenololo è stato successivamente portato a 100 mg 1 una volta al giorno. Altri farmaci antipertensivi, ad eccezione degli ACE inibitori, antagonisti dell'angiotensina II o beta-bloccanti venivano aggiunti se necessario per raggiungere l'obiettivo pressorio.

La durata media del follow-up è stato di 4,8 anni.

L'endpoint primario era un composito di mortalità e morbilità cardiovascolare misurate dalla riduzione dell'incidenza combinata di decesso cardiovascolare, ictus e infarto del miocardio. In entrambi i gruppi la pressione arteriosa è stata diminuita significativamente a

livelli simili. Il trattamento con losartan ha dato luogo ad una riduzione del rischio del 13,0% ($p=0,021$, intervallo di confidenza al 95% 0,77-0,98) rispetto ad atenololo nei pazienti che hanno raggiunto l'endpoint composito primario.

Questo dato è attribuibile principalmente ad 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 al 95% 0,63-0,89). La frequenza di decesso cardiovascolare ed infarto del miocardio non è risultata significativamente differente fra i due gruppi.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo antipertensivo dei tiazidi non è del tutto noto. I tiazidi agiscono sul meccanismo di riassorbimento degli elettroliti nel tubulo renale distale, aumentando

direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità all'incirca uguali. L'azione diuretica dell'idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività reninica plasmatica e la secrezione di aldosterone, con conseguente aumento di potassio nelle urine e perdita di bicarbonato, e diminuzione di potassio sierico. Il legame renina-aldosterone è mediato dall'angiotensina II e pertanto la somministrazione concomitante di un antagonista del recettore dell'angiotensina II provoca la regressione della perdita di potassio associata ai diuretici tiazidici.

Dopo l'assunzione orale la diuresi inizia entro 2 ore, il picco viene raggiunto in circa 4 ore e dura circa da 6 a 12 ore; l'effetto antipertensivo persiste fino a 24 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Losartan

Dopo l'assunzione orale, il losartan viene ben assorbito e sottoposto ad un metabolismo di primo passaggio, da cui si formano un metabolita attivo acido carbossilico e altri metaboliti inattivi.

La biodisponibilità del losartan è circa il 33%. I picchi di concentrazione medi del losartan e del suo metabolita attivo vengono raggiunti rispettivamente dopo 1 ora e 3-4 ore. Non è stato rilevato alcun effetto di rilevanza clinica sul profilo di concentrazione plasmatica del losartan quando il farmaco è stato somministrato con un normale pasto.

Distribuzione

Losartan

Sia il losartan che il suo metabolita attivo si legano per > 99% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina. Il volume di distribuzione del losartan è 34 litri. Studi su ratti hanno indicato un passaggio di losartan attraverso la barriera emato-encefalica scarso o nullo.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide attraversa la placenta ma non la barriera emato-encefalica e viene escreta nel latte materno.

Biotrasformazione

Losartan

Circa il 14% della dose di losartan somministrata per via intravenosa o orale viene trasformata nel suo metabolita attivo. Dopo somministrazione orale e endovenosa di losartan marcato con ¹⁴C, la radioattività circolante nel plasma viene attribuita principalmente al losartan e al suo metabolita attivo. In circa l'1% dei soggetti che hanno partecipato agli studi, la conversione del losartan nel suo metabolita attivo è stata minima.

Oltre al metabolita attivo si formano anche metaboliti inattivi, fra cui due metaboliti principali formati dall'idrossilazione della catena laterale butilica, ed un metabolita minore, N-2 tetrazolo glucoronide.

Eliminazione

Losartan

La clearance plasmatica del losartan e del suo metabolita attivo è rispettivamente di circa 600 ml al minuto e 50 ml al minuto. La clearance renale del losartan e del suo metabolita attivo è rispettivamente di circa 74 ml al minuto e 26 ml al minuto.

Dopo la somministrazione orale del losartan, circa il 4% della dose viene escreta invariata dalle urine e circa il 6% della dose viene escreta nelle urine in forma di metabolita attivo. La farmacocinetica del losartan e del metabolita attivo è lineare fino a 200 mg di losartan potassico somministrato per via orale.

Dopo la somministrazione orale, le concentrazioni plasmatiche del losartan e del suo metabolita attivo si riducono in modo poliesponenziale, con un'emivita terminale rispettivamente di circa 2 ore e 6-9 ore. Con un dosaggio di 100 mg in monosomministrazione giornaliera non si verifica 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 ¹⁴C, la radioattività viene ritrovata per circa il 35% nelle urine e per il 58% nelle feci.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide non viene metabolizzato ma rapidamente eliminato dal rene. Quando i livelli plasmatici sono stati seguiti per almeno 24 ore, l'emivita plasmatica è risultata variare tra 5,6 ore e 14,8 ore. Almeno il 61% della dose orale viene eliminata immodificata entro 24 ore.

Caratteristiche dei pazienti

Losartan-idroclorotiazide

Le concentrazioni plasmatiche di losartan e del suo metabolita attivo e l'assorbimento di idroclorotiazide osservate negli anziani ipertesi non sono significativamente differenti da quelli osservati negli ipertesi giovani.

Losartan

Dopo somministrazione orale in pazienti con cirrosi alcolica da lieve a moderata, i livelli plasmatici di losartan e del suo metabolita attivo sono risultati rispettivamente di 5 e 1,7 volte più alti rispetto ai giovani volontari maschi.

Studi farmacocinetici dimostrano che la AUC di losartan in maschi giapponesi sani ed in maschi non giapponesi sani è la stessa. In realtà, l'AUC del metabolita acido carbossilico (E-3174) risulta essere diverso nei due gruppi, con un'esposizione di circa 1,5 volte più elevata nei maschi giapponesi rispetto ai maschi non giapponesi. Il significato clinico di questi risultati non è noto.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici ricavati da studi convenzionali di farmacologia generale, genotossicità e potenziale carcinogenico non hanno rivelato particolari pericoli per l'uomo. Il potenziale tossico dell'associazione di losartan/idroclorotiazide è stato valutato in studi di tossicità cronica fino a sei mesi di durata in ratti e cani dopo somministrazione orale, e gli effetti osservati in questi studi con l'associazione sono stati provocati principalmente dal losartan. La somministrazione dell'associazione losartan/idroclorotiazide ha indotto una diminuzione nei parametri dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito), un aumento di N-urea nel siero, una diminuzione del peso del cuore (senza un correlato istologico) e modifiche gastrointestinali (lesioni della membrana mucosa, ulcere, erosioni, emorragie). Non vi è stata evidenza di teratogenicità in ratti o conigli trattati con l'associazione di losartan/idroclorotiazide. In femmine di ratto trattate prima e durante la gestazione, è stata osservata tossicità fetale, come evidenziato da un lieve aumento di coste soprannumerarie nella generazione F1. Come osservato negli studi con losartan da solo, gli effetti avversi fetali e neonatali, inclusi tossicità renale e morte fetale, si sono verificati quando le ratte gravide erano state trattate con l'associazione di losartan/idroclorotiazide durante la fase tardiva della gestazione e/o l'allattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Cellulosa Microcristallina (E460a),
Lattosio Monoidrato,
Amido di Mais Pregelatinizzato,
Amido di Sodio Glicolato Tipo A,
Magnesio Stearato (E572)

Rivestimento:
Idrossi-propilcellulosa (E463),
Idrossi-propil-metilcellulosa 6cP (E464),
Diossido di Titanio (E171)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare Losartan Idroclorotiazide Alter al di sotto dei 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Le compresse sono confezionate in blister di PVC/PE/PVDC/alluminio.
Confezioni: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 112 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e altre istruzioni

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratori Alter srl
Via Egadi, 7
20144 Milano
Italia

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

Losartan Idroclorotiazide Alter- 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 039466014

Losartan Idroclorotiazide Alter- 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 039466026

Losartan Idroclorotiazide Alter- 100 mg/25 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 039466038

Losartan Idroclorotiazide Alter- 100 mg/25 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 039466040

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

25.03.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO