

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Losartan Idroclorotiazide Almus 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film

Losartan Idroclorotiazide Almus 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di Losartan Idroclorotiazide Almus 50 mg + 12,5 mg contiene 50 mg di losartan potassico e 12,5 mg di idroclorotiazide (HCTZ) come principi attivi.

Ogni compressa di Losartan Idroclorotiazide Almus 100 mg + 25 mg contiene 100 mg di losartan potassico e 25 mg di idroclorotiazide (HCTZ) come principi attivi.

Ogni compressa di Losartan Idroclorotiazide Almus 50 mg + 12,5 mg contiene 30 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa di Losartan Idroclorotiazide Almus 100 mg + 25 mg contiene 60 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Losartan Idroclorotiazide Almus 50 mg + 12,5 mg: compresse gialle, rotonde, rivestite con film, con linea di incisione su un lato.

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

Losartan Idroclorotiazide Almus 100 mg + 25 mg: compresse gialle, oblunghe, rivestite con film, con linea di incisione su un lato.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Losartan Idroclorotiazide Almus è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti in cui la pressione sanguigna non è adeguatamente controllata con losartan o idroclorotiazide da soli.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Iipertensione

Losartan/HCT non si deve usare come terapia iniziale, ma in pazienti in cui la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con losartan potassico o con idroclorotiazide da soli.

È raccomandata la titolazione del dosaggio con i singoli principi attivi (losartan e idroclorotiazide).

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

La dose abituale di mantenimento di Losartan Idroclorotiazide Almus è di una compressa da 50 mg + 12,5 mg (losartan 50 mg + idroclorotiazide 12,5 mg) una volta al giorno. Per i pazienti che non rispondono adeguatamente a Losartan Idroclorotiazide Almus 50 mg + 12,5 mg, il dosaggio può essere aumentato ad una compressa di Losartan Idroclorotiazide Almus 100 mg + 25 mg (losartan 100 mg + idroclorotiazide 25 mg) una volta al giorno. Il dosaggio massimo è di una compressa di Losartan Idroclorotiazide Almus 100 mg + 25 mg una volta al giorno. In generale l'effetto antiipertensivo viene raggiunto entro tre-quattro settimane dall'inizio della terapia. Losartan Idroclorotiazide Almus 100 + 12,5 (losartan 100 mg + idroclorotiazide 12,5 mg) è disponibile per quei pazienti titolati a 100 mg di Losartan che richiedono un ulteriore controllo pressorio.

Uso in pazienti con compromissione della funzione renale e pazienti emodializzati

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio iniziale in pazienti con compromissione moderata della funzione renale (cioè clearance della creatinina 30-50 ml/min). Losartan e idroclorotiazide compresse non è raccomandato nei pazienti in emodialisi. Losartan Idroclorotiazide Almus compresse non deve essere usato in pazienti con compromissione grave 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 di Losartan Idroclorotiazide Almus compresse.

Uso in pazienti con compromissione della funzione epatica

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

Uso negli anziani

Solitamente non è necessario un aggiustamento del dosaggio negli anziani.

Uso nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni di età)

Non c'è esperienza nei bambini e negli adolescenti. Losartan/idroclorotiazide non deve pertanto essere somministrato a bambini e adolescenti.

Modo di somministrazione

Losartan Idroclorotiazide Almus può essere somministrato con altri farmaci antiipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Le compresse di Losartan Idroclorotiazide Almus devono essere ingerite con un bicchiere di acqua.

Losartan Idroclorotiazide Almus può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a losartan, ai sulfonamide-derivati (come idroclorotiazide) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Ipokalemia 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 (cioè clearance della creatinina <30 ml/min)
- Anuria
- L'uso concomitante di Losartan Idroclorotiazide Almus con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare VFG < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Losartan

Angioedema

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

Ipotensione e deplezione del volume intravascolare

Può verificarsi ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose, in pazienti volume e/o sodio-depleti da forte terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. Queste condizioni devono essere corrette prima della somministrazione di Losartan Idroclorotiazide Almus compresse (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Squilibri elettrolitici

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

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

Compromissione della funzione epatica

In base a dati di farmacocinetica che dimostrano significativi aumenti delle concentrazioni plasmatiche di losartan nei pazienti cirrotici, Losartan Idroclorotiazide Almus deve essere usato con cautela in pazienti con anamnesi di compromissione epatica da lieve a moderata. Non c'è esperienza terapeutica con losartan in pazienti con compromissione epatica grave. Losartan Idroclorotiazide Almus è pertanto controindicato in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Compromissione della funzione renale

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

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

Trapianto renale

Non c'è esperienza in pazienti con recente trapianto renale.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono alle terapie antipertensive che agiscono tramite inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto l'uso delle compresse di Losartan Idroclorotiazide Almus non è raccomandato.

Patologia cardiaca coronarica e patologia cerebrovascolare

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

Insufficienza cardiaca

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

Stenosi della valvola mitralica e aortica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

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

Differenze etniche

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

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti 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 viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

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

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

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Idroclorotiazide

Ipotensione e squilibrio idroelettrolitico

Come con tutte le terapie antiipertensive, può verificarsi ipotensione sintomatica in alcuni pazienti. Si devono osservare i pazienti per la comparsa di segni clinici di squilibrio idroelettrolitico, come ad esempio deplezione del volume, iponatremia, alcalosi ipocloremica, ipomagnesemia, o ipokalemia che può verificarsi nel corso di diarrea o vomito intercorrenti. In questi pazienti deve essere effettuata la determinazione periodica degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati. Iponatremia da diluizione può verificarsi in pazienti edematosi nella stagione calda.

Effetti endocrini e metabolici

La terapia con i tiazidi può alterare la tolleranza al glucosio. Può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio dei farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina (vedere paragrafo 4.5). Diabete mellito latente può diventare manifesto durante la terapia con tiazidi.

I tiazidi possono diminuire l'escrezione di calcio urinario e possono causare un aumento lieve ed intermittente del calcio sierico. Un'ipercalcemia marcata può evidenziare un iperparatiroidismo latente. I tiazidi devono essere interrotti prima di effettuare test della funzione paratiroidea.

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

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

Compromissione della funzione epatica

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

Losartan Idroclorotiazide Almus è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Cancro della pelle non melanoma

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

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

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 insorgenza acuta di diminuita acuità visiva o dolore oculare e in genere si manifestano da poche ore fino a settimane dall'inizio della somministrazione del medicinale. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso se non trattato può portare a una perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nel sospendere la somministrazione del medicinale il prima possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico. Un'anamnesi di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline può considerarsi fattore di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Tossicità respiratoria acuta

Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (*acute distress respiratory syndrome*, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide. All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, Losartan Idroclorotiazide Almus deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide.

Altri

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

Eccipienti

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Losartan

È stato identificato che la rifampicina e il fluconazolo riducono i livelli di metabolita attivo. Le conseguenze cliniche di queste interazioni non sono state valutate.

Come con altri farmaci che bloccano l'angiotensina II o i suoi effetti, l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad es., spironolattone, triamterene, amiloride), integratori di potassio, o

sostituiti del sale contenenti potassio, possono portare ad un aumento del potassio sierico. La somministrazione concomitante non è consigliata.

Come con altri medicinali che agiscono sull'escrezione di sodio, l'escrezione di litio può essere ridotta. Pertanto, i livelli sierici di litio devono essere attentamente monitorati se i sali di litio devono essere somministrati insieme agli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

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

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa trattati con farmaci antinfiammatori non steroidei, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2, la somministrazione concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina II può dare luogo ad un ulteriore deterioramento della funzione renale. Questi effetti sono di solito 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 come antidepressivi triciclici, antipsicotici, baclofene, amifostine: l'uso concomitante con questi farmaci che abbassano la pressione sanguigna, come effetto indesiderato o principale, possono aumentare il rischio di ipotensione.

Idroclorotiazide

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

Alcool, barbiturici, narcotici o antidepressivi

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Farmaci antidiabetici (per via orale ed insulina)

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

Altri farmaci antiipertensivi

Effetto additivo.

Colestiramina e resine del colestipolo

La presenza di resine a scambio anionico interferisce con l'assorbimento dell'idroclorotiazide. Singole dosi delle resine colestiramina o colestipolo legano l'idroclorotiazide e ne riducono l'assorbimento dal tratto gastrointestinale fino all'85% ed al 43%, rispettivamente.

Corticosteroidi, ACTH

Aumento della deplezione elettrolitica, in particolare ipokaliemia.

Amine pressorie (ad es., adrenalina)

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

Miorilassanti, non depolarizzanti (ad es., tubocurarina)

Possibile aumento della risposta ai miorilassanti.

Litio

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

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

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

Agenti anticolinergici (ad es., atropina, biperidina)

Aumento della biodisponibilità ai diuretici simil-tiazidici attraverso una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco.

Agenti citotossici (ad es., ciclofosfamide, metotrexato)

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

Salicilati

In caso di alti dosaggi di salicilati, l'idroclorotiazide può aumentare l'effetto tossico dei salicilati sul sistema nervoso centrale.

Metildopa

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

Ciclosporina

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

Glucosidi digitalici

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

Medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico

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

- Antiaritmici di classe Ia (ad es., chinidina, idrochinidina, disopiramide).
- Antiaritmici di classe III (ad es., amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide).
- Alcuni antipsicotici (ad es., tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo).
- Altri (ad es., bepridil, cisapride, difemanil, ertiromicina IV, alofantrin, mizolastin, pentamidine, terfenadine, vincamine IV).

Sali di calcio

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli di calcio sierico a causa di una diminuzione dell'escrezione. Se devono essere prescritti supplementi di calcio, i livelli di calcio sierico devono essere monitorizzati ed il dosaggio di calcio aggiustato di conseguenza.

Interazioni con i test di laboratorio

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

Carbamazepina

Rischio di iponatremia sintomatica. È necessario il 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 stimolanti o glicirrizina (contenuta nella liquirizia)

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA):

L'uso degli Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il 2° e 3° trimestre di gravidanza (vedi paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica riguardo il rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza, non ha dato risultati conclusivi; comunque, non si può escludere un piccolo aumento del rischio. Pur in assenza di dati epidemiologici controllati sul rischio con gli Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), rischi simili possono esistere per questa classe di medicinali. 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 il proseguimento della terapia con AIIRA non sia considerata essenziale. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, deve essere intrapresa una terapia alternativa.

È noto che nella donna, l'esposizione ad AIIRA durante il secondo e terzo trimestre induce fetotossicità (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nella ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

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

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere posti sotto attenta osservazione per l'ipotensione (vedi anche i paragrafi 4.3 e 4.4).

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

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione fetoplacentare e può causare effetti fetali e neonatali quali ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usato per l'edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia a causa del rischio di diminuzione del volume plasmatico e ipoperfusione placentare, senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per l'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza, eccetto in rare situazioni nelle quali non può essere utilizzato alcun trattamento alternativo.

Allattamento

Non essendo disponibili informazioni sull'uso di Losartan Idroclorotiazide durante l'allattamento al seno, l'uso di Losartan Idroclorotiazide Almus non è raccomandato e sono da preferire trattamenti

alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

Idroclorotiazide viene escreto nel latte materno in piccole quantità. I tiazidici ad alte dosi provocano intensa diuresi, che può inibire la produzione di latte. L'uso di Losartan Idroclorotiazide Almus durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se Losartan Idroclorotiazide Almus è usato durante l'allattamento, deve essere assunto alle dosi 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 o di usare macchinari.

Deve tuttavia essere tenuto in considerazione il fatto che si possono occasionalmente verificare capogiri o sonnolenza quando si guidano veicoli o si usano macchinari durante la terapia antiipertensiva, in particolare all'inizio del trattamento o con l'aumento del dosaggio.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi di seguito sono riportati, dove appropriato, secondo la classificazione per sistemi e organi, e le frequenze secondo le seguenti convenzioni:

Molto comuni ($\geq 1/10$); Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto rari ($< 1/10.000$) Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Negli studi clinici condotti con losartan potassico e idroclorotiazide non sono state osservate reazioni avverse specifiche per questa associazione di farmaci. Gli effetti indesiderati sono stati limitati a quelli riportati in precedenza con losartan potassico e/o idroclorotiazide.

Negli studi clinici controllati sull'ipertensione essenziale, il capogiro è stato l'unico effetto indesiderato riportato come correlato al farmaco, che si è verificato con un'incidenza più elevata di quella osservata con placebo nell'1% o più dei pazienti trattati con losartan e idroclorotiazide.

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

Patologie epatobiliari

Rari: epatite

Esami diagnostici

Rari: iperkalemia, aumento delle ALT

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

Losartan

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Non nota: trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Rari: Ipersensibilità: reazioni anafilattiche, angioedema, che comprende gonfiore della laringe e della glottide e causa dell'ostruzione delle vie aeree e/o gonfiore del viso, delle labbra, della faringe e/o della lingua. In alcuni di questi pazienti era già stato segnalato in passato angioedema con altri medicinali, compresi gli ACE-inibitori.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comuni: anoressia, gotta

Disturbi psichiatrici

Comuni: insonnia

Non comuni: ansia, disturbi legati all'ansia, panico, confusione, depressione, sogni anomali, disturbi del sonno, sonnolenza, alterazione della memoria

Patologie del sistema nervoso

Comuni: cefalea, capogiro

Non comuni: nervosismo, parestesia, neuropatia periferica, tremore, emicrania, sincope

Non nota: disgeusia

Patologie dell'occhio

Non comuni: visione offuscata, bruciore/prurito nell'occhio, congiuntivite, diminuzione dell'acuità visiva

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comuni: vertigini, tinnito

Patologie cardiache

Non comuni: ipotensione, ipotensione ortostatica, sternalgia, angina pectoris, blocco atrio-ventricolare di grado II, eventi cerebrovascolari, infarto del miocardio, palpitazioni, aritmie (fibrillazioni atriali, bradicardia sinusale, tachicardia, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare)

Patologie vascolari

Non comuni: vasculite

Non nota: effetti ortostatici dose-dipendenti

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comuni: tosse, infezioni del tratto respiratorio superiore, congestione nasale, sinusite, disturbi sinusali

Non comuni: fastidio faringeo, faringite, laringite, dispnea, bronchite, epistassi, rinite, congestione respiratoria

Patologie gastrointestinali

Comuni: dolore addominale, nausea, diarrea, dispepsia

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

Non nota: pancreatite

Patologie epatobiliari

Non nota: anormalità della funzione epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: alopecia, dermatite, cute secca, eritema, arrossamento, fotosensibilità, prurito, eruzione cutanea, orticaria, sudore.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

Non comuni: dolore alle braccia, gonfiore alle articolazioni, dolore alle ginocchia, dolore muscoloscheletrico, dolore alle spalle, intorpidimento, artralgia, artrite, coxalgia, fibromialgia, debolezza muscolare.

Non nota: rabdomiolisi

Patologie renali ed urinarie

Comuni: danno renale, insufficienza renale

Non comuni: nicturia, elevata frequenza della minzione, infezione del tratto urinario

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comuni: diminuzione della libido, disfunzione erettile/impotenza

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: astenia, affaticamento, dolore al torace

Non comuni: edema facciale, edema, febbre

Non nota: sintomi simil-influenzali, malessere

Indagini diagnostiche

Comuni: iperkalemia, lieve riduzione dell'ematocrito e dell'emoglobina, ipoglicemia

Non comuni: lieve aumento dei livelli di urea e creatinina sierica

Molto rari: aumento degli enzimi epatici e della bilirubina

Non nota: iponatremia

Idroclorotiazide

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

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Patologie del sistema immunitario

Rari: reazioni anafilattiche

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comuni: anoressia, iperglicemia, iperuricemia, ipokalemia, iponatremia

Disturbi psichiatrici

Non comuni: insonnia

Patologie del sistema nervoso

Comuni: cefalalgia

Patologie dell'occhio

Non comuni: visione offuscata transitoria, xantopsia

Non nota: effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma acuto secondario ad angolo chiuso

Patologie vascolari

Non comuni: angite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comuni: sindrome da distress respiratorio inclusa polmonite ed edema polmonare

Molto rari: sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4)

Patologie gastrointestinali

Non comuni: scialoadenite, spasmi, irritazione allo stomaco, nausea, vomito, diarrea, stipsi

Patologie epatobiliari

Non comuni: ittero (colestasi intraepatica), pancreatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: fotosensibilità, orticaria, necrolisi epidermica tossica

Non nota: lupus eritematoso cutaneo

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comuni: crampi muscolari

Patologie renali ed urinarie

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comuni: febbre, capogiro

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).

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con Losartan Idroclorotiazide Almus. Il trattamento è sintomatico e di supporto. La terapia con Losartan Idroclorotiazide Almus deve essere interrotta ed il paziente posto sotto stretta osservazione. Misure suggerite includono induzione dell'emesi in caso di ingestione recente, e correzione della disidratazione, dello squilibrio elettrolitico, del coma epatico e dell'ipotensione tramite procedure validate.

Losartan

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

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

Idroclorotiazide

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: associazione contenente un antagonista del recettore (tipo AT₁) dell'angiotensina II ed un diuretico tiazidico, antiipertensivi Codice ATC: C09DA01

Losartan-Idroclorotiazide

I principi attivi di Losartan Idroclorotiazide Almus hanno mostrato di avere un effetto additivo sulla riduzione della pressione arteriosa, riducendo la pressione arteriosa in misura superiore ai due singoli principi attivi da soli. Si ritiene che questo effetto sia il risultato dell'azione complementare di entrambi i principi attivi. Inoltre, come risultato del suo effetto diuretico, l'idroclorotiazide aumenta l'attività della renina plasmatica, aumenta la secrezione di aldosterone, diminuisce 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 di aldosterone tenderebbe ad attenuare la perdita di potassio associata al diuretico.

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

L'effetto antiipertensivo di Losartan Idroclorotiazide Almus perdura per un periodo di 24 ore. In studi clinici di almeno un anno di durata, l'effetto antiipertensivo è stato mantenuto con il trattamento continuato. Nonostante la diminuzione significativa di pressione arteriosa, la somministrazione di Losartan Idroclorotiazide Almus non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla frequenza cardiaca. Negli 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 fino a 13,2 mmHg.

Losartan Idroclorotiazide Almus è efficace nel ridurre la pressione arteriosa 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

Losartan è un antagonista recettoriale dell'angiotensina II (tipo AT₁) di sintesi per via orale. L'angiotensina II, un potente vasocostrittore, è l'ormone attivo primario del sistema renina/angiotensina ed è un fattore determinante nella fisiopatologia dell'ipertensione. L'angiotensina II si lega al recettore AT₁ presente in molti tessuti (ad es., muscolatura liscia vascolare, ghiandole surrenali, reni e cuore) e stimola diversi importanti processi biologici, tra cui la vasocostrizione e il rilascio dell'aldosterone. Inoltre, l'angiotensina II stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce. Il losartan blocca selettivamente il recettore AT₁. *In vitro* ed *in vivo*, sia il losartan che il suo metabolita acido carbossilico farmacologicamente attivo E-3174 bloccano ogni attività fisiologicamente rilevante dell'angiotensina II, indipendentemente dall'origine e dal processo di sintesi.

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

Durante la somministrazione di losartan, la rimozione del feedback negativo dell'angiotensina II sulla secrezione della renina porta ad un aumento dell'attività reninica del plasma (ARP). Un aumento dell'ARP dà luogo ad un aumento dell'angiotensina II nel plasma. Nonostante questi aumenti, l'attività antiipertensiva e la soppressione della concentrazione dell'aldosterone plasmatico vengono mantenute, indicando un blocco efficace dei recettori dell'angiotensina II. Dopo l'interruzione di losartan, i valori dell'ARP e dell'angiotensina II tornano al basale entro tre giorni.

Sia losartan che 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 di losartan.

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

In pazienti non diabetici ipertesi con proteinuria, la somministrazione di losartan potassico ha ridotto significativamente la proteinuria, l'escrezione frazionata di albumina e IgG. Losartan mantiene il tasso di filtrazione glomerulare e riduce la frazione di filtrazione. Generalmente losartan causa una diminuzione nell'acido urico sierico (normalmente <0,4 mg/dl) che di solito è persistente nella terapia cronica.

Losartan non ha effetti sui riflessi autonomi e non ha effetti sostanziali sulla norepinefrina plasmatica.

In pazienti con insufficienza ventricolare sinistra, dosaggi di losartan 25 mg e 50 mg hanno dato luogo a effetti emodinamici e neuroormonali positivi, caratterizzati da un aumento dell'indice cardiaco e da diminuzioni nella pressione capillare polmonare di cuneo, della resistenza sistemica vascolare, della pressione arteriosa media sistemica e della frequenza cardiaca e da una riduzione dei livelli dell'aldosterone e della noradrenalina circolanti, rispettivamente. Il verificarsi di ipotensione è risultato essere correlato alla dose in questi pazienti con insufficienza cardiaca.

Studi sull'ipertensione

Negli studi clinici controllati, la monosomministrazione giornaliera di Losartan a pazienti con ipertensione essenziale lieve-moderata ha prodotto riduzioni statisticamente significative della pressione arteriosa sistolica e diastolica. 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. La riduzione della pressione alla fine dell'intervallo di dosaggio 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 aumento brusco della pressione arteriosa (rebound). Nonostante il marcato decremento della pressione arteriosa, losartan non ha avuto effetti clinici significativi sulla frequenza cardiaca.

Losartan ha uguale efficacia in entrambi i sessi, e nei pazienti ipertesi più giovani (sotto i 65 anni) e più anziani.

Studio LIFE

Lo studio Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension [studio LIFE] è stato uno studio randomizzato in triplo cieco, controllato in attivo, condotto su 9193 pazienti ipertesi dai 55 agli 80 anni con ipertrofia ventricolare sinistra documentata all'ECG. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere Losartan 50 mg in monosomministrazione giornaliera o atenololo 50 mg in monosomministrazione giornaliera. 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 in monosomministrazione giornaliera. 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 stata di 4,8 anni.

L'endpoint primario era un composito di mortalità e morbilità cardiovascolare misurate dalla riduzione dell'incidenza combinata di morte cardiovascolare, ictus e infarto del miocardio. La pressione arteriosa è stata diminuita significativamente a livelli simili nei due gruppi. 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 stato attribuibile principalmente ad una riduzione del rischio di ictus. Il trattamento con losartan ha ridotto il rischio di ictus del 25% rispetto ad atenololo ($p=0,001$ intervallo di confidenza al 95% 0,63-0,89). I tassi di morte cardiovascolare e di infarto del miocardio non sono risultati significativamente differenti fra i gruppi di trattamento.

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

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 dell'effetto antiipertensivo dei diuretici tiazidici non è del tutto noto. I tiazidi agiscono sul meccanismo di riassorbimento degli elettroliti del tubulo renale distale, aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità all'incirca uguali. L'azione diuretica di 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 tende a far regredire la 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, e l'effetto antiipertensivo persiste fino a 24 ore.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71 533 casi di BCC e 8 629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa $\geq 50\,000$ 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, 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 sistemica del losartan in compresse è di circa il 33%. Il losartan e il suo metabolita attivo raggiungono picchi medi di concentrazione in 1 ora e in 3-4 ore, rispettivamente. Non è stato osservato nessun effetto di rilevanza clinica sul profilo di concentrazione plasmatica del losartan quando il farmaco è stato somministrato con un pasto standard.

Distribuzione

Losartan

Sia losartan che 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. Studi nei ratti indicano un passaggio di losartan attraverso la barriera emato-encefalica scarso, se non nullo.

Idroclorotiazide

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

Biotrasformazione

Losartan

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

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

Eliminazione

Losartan

Le clearance plasmatiche del losartan e del suo metabolita attivo sono di circa 600 ml/min e 50 ml/min, rispettivamente. Le clearance renali del losartan e del suo metabolita sono circa 74 ml/min e 26 ml/min, rispettivamente. Quando losartan viene somministrato per via orale, circa il 4% della dose viene escreta invariata nelle urine e circa il 6% della dose viene escreta nelle urine in forma di metabolita attivo. Le farmacocinetiche del losartan e del suo metabolita attivo hanno un andamento lineare con dosaggi orali di losartan potassico fino a 200 mg.

Dopo somministrazione orale, le concentrazioni plasmatiche del losartan e del suo metabolita attivo si riducono in modo poliesponenziale, con un'emivita terminale di circa 2 ore e 6-9 ore, rispettivamente. Con un dosaggio di 100 mg in monosomministrazione giornaliera non si verifica accumulo significativo nel plasma né del losartan né del suo metabolita attivo.

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 ^{14}C , la radioattività viene ritrovata per il 35% circa nelle urine e per il 58% nelle feci.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide non viene metabolizzata ma è eliminata rapidamente per via renale. Quando i livelli plasmatici sono stati seguiti per almeno 24 ore, l'emivita plasmatica è stata vista variare tra 5,6 e 14,8 ore. Almeno il 61% della dose orale viene eliminata immodificata nelle urine 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

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

Studi di farmacocinetica hanno mostrato che l'AUC di losartan nei soggetti maschi sani giapponesi e non giapponesi non è differente. Tuttavia, l'AUC del metabolita acido carbossilico (E-3174) sembra

essere differente tra i due gruppi, con un'esposizione di circa 1,5 volte più alta nei soggetti giapponesi rispetto ai soggetti non giapponesi. Non è noto il significato clinico di questi risultati.

Né losartan né il metabolita attivo possono essere rimossi con l'emodialisi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non hanno rivelato particolari pericoli per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia generale, genotossicità e potenziale cancerogeno. 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 c'è stata evidenza di teratogenicità in ratti o conigli trattati con l'associazione di losartan/idroclorotiazide. Tossicità fetale in ratti, come evidenziato da un lieve aumento di coste soprannumerarie nella generazione F1, è stata osservata quando le femmine venivano trattate prima e durante la gestazione. 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

Ogni compressa contiene i seguenti eccipienti:

Cellulosa microcristallina (E460)

Lattosio monoidrato

Amido di mais pregelatinizzato

Magnesio stearato (E572)

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E171)

Macrogol

Ossido di ferro giallo (E172)

Indigotina (E132)

Losartan Idroclorotiazide Almus 50 mg + 12,5 mg contiene potassio nelle seguenti quantità: 4,2 mg (0,107 mEq)

Losartan Idroclorotiazide Almus 100 mg + 25 mg contiene potassio nelle seguenti quantità: 8,4 mg (0,215 mEq)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Losartan Idroclorotiazide Almus 50 mg + 12,5 mg:

Blister in alluminio e PVC/PE/PVDC contenente 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98 compresse rivestite con film.

Losartan Idroclorotiazide Almus 100 mg + 25 mg:

Blister in alluminio e PVC/PE/PVDC contenente 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Almus S.r.l.
Via Cesarea 11/10
16121 Genova
Italia

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

Losartan Idroclorotiazide Almus 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film:

7 compresse: 039909015

10 compresse: 039909027

14 compresse: 039909039

28 compresse: 039909041

30 compresse: 039909054

50 compresse: 039909066

56 compresse: 039909078

98 compresse: 039909080

Losartan Idroclorotiazide Almus 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film:

7 compresse: 039909092

10 compresse: 039909104

14 compresse: 039909116

28 compresse: 039909128

30 compresse: 039909130

50 compresse: 039909142

56 compresse: 039909155

98 compresse: 039909167

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13/10/2010

Data del rinnovo più recente: 04/03/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

|

|

Agenzia Italiana del Farmaco