

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetto noto: ogni compressa rivestita con film contiene 112,50 mg di lattosio e 0,150 mg di soia.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa di colore giallo, rotonda, biconvessa, rivestita con film, con impresso "LH1" su un lato e liscia sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Losartan e Idroclorotiazide SUN non si deve usare come terapia iniziale, ma nei pazienti in cui la pressione sanguigna non è adeguatamente controllata con losartan potassico o idroclorotiazide da soli.

È raccomandata la titolazione della dose con i singoli principi attivi (losartan e idroclorotiazide).

Nei pazienti in cui la pressione sanguigna non è controllata adeguatamente, quando ritenuto appropriato dal punto di vista clinico, può essere preso in considerazione un cambiamento diretto dalla monoterapia all'associazione fissa.

La dose abituale di mantenimento di Losartan e Idroclorotiazide SUN è una compressa da 50 mg/12,5 mg una volta al giorno. Per i pazienti che non rispondono adeguatamente, il dosaggio può essere aumentato ad una compressa di Losartan e Idroclorotiazide SUN 100 mg + 25 mg una volta al giorno. La dose massima è una compressa di Losartan e Idroclorotiazide SUN 100 mg + 25 mg una volta al giorno. Generalmente, l'effetto antipertensivo si ottiene entro tre/quattro settimane dall'inizio della terapia.

Uso nei pazienti con compromissione renale e in emodialisi:

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio iniziale nei pazienti con compromissione moderata della funzionalità renale (ad esempio clearance della creatinina 30-50 ml/min). Losartan e Idroclorotiazide SUN compresse rivestite con film non è raccomandato nei pazienti in emodialisi. Losartan e Idroclorotiazide SUN compresse rivestite con film non deve essere usato nei pazienti con compromissione grave della funzionalità renale (ad esempio clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Uso nei pazienti con deplezione del volume intravascolare:

La deplezione di volume e/o di sodio deve essere corretta prima della somministrazione di Losartan e Idroclorotiazide SUN compresse rivestite con film.

Uso nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica:

Losartan e Idroclorotiazide SUN è controindicato nei pazienti con compromissione grave della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.3).

Anziani:

Solitamente non è necessario un aggiustamento della dose negli anziani.

Popolazione pediatrica:

Non ci sono dati nei bambini e negli adolescenti. Pertanto, losartan potassico/idroclorotiazide non deve essere somministrato a bambini e adolescenti.

Metodo di somministrazione:

La compressa deve essere deglutita con una sufficiente quantità di liquidi (per esempio un bicchiere d'acqua).

La compressa può essere assunta con o senza cibo.

Terapia concomitante:

Losartan e Idroclorotiazide SUN può essere somministrato con altri farmaci antipertensivi.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al losartan, ai sulfonamide-derivati (come l'idroclorotiazide), all'olio di arachidi o di soia o ad uno qualsiasi degli altri componenti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipokaliemia o ipercalcemia resistenti alla terapia.
- Grave compromissione epatica; colestasi e disturbi biliari ostruttivi.
- Iponatriemia refrattaria.
- Iperuricemia sintomatica/gotta.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave compromissione renale (ad esempio clearance della creatinina <30 ml/min).
- Anuria
 - L'uso concomitante di Losartan e Idroclorotiazide SUN con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (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 attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.8).

Ipotensione e deplezione del volume intravascolare

Nei pazienti ipovolemici e/o con deplezione di sodio, a seguito di forte terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito, può verificarsi ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Queste condizioni devono essere corrette prima della somministrazione di Losartan e Idroclorotiazide SUN compresse rivestite con film (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Squilibrio elettrolitico

Devono essere presi in considerazione gli squilibri elettrolitici che sono comuni nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, con o senza diabete. Pertanto, le concentrazioni plasmatiche di potassio e i valori di clearance della creatinina devono essere strettamente monitorati specialmente nei pazienti con insufficienza cardiaca e clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min.

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

Compromissione della funzionalità epatica

In base a dati di farmacocinetica che dimostrano significativi aumenti delle concentrazioni plasmatiche del losartan nei pazienti cirrotici,

Losartan e Idroclorotiazide SUN deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di compromissione epatica da lieve a moderata. Non vi è esperienza terapeutica con il losartan nei pazienti con compromissione epatica grave. Pertanto, Losartan e Idroclorotiazide SUN è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Compromissione della funzionalità renale

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono stati riportati cambiamenti della funzionalità renale, inclusa insufficienza renale, (in particolare, nei pazienti la cui funzionalità renale dipende dal sistema renina-angiotensina-aldosterone come quelli con insufficienza cardiaca grave o con disfunzione renale pre-esistente). Come per altri farmaci che hanno effetti sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono stati riportati anche aumenti dell'urea ematica e della creatinina sierica nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria tributaria di un rene unico; queste alterazioni della funzionalità renale possono essere reversibili con l'interruzione della terapia. Il losartan deve essere usato con cautela nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria tributaria di un solo rene.

Trapianto di rene

Non vi è esperienza nei pazienti con trapianto di rene recente.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario generalmente non rispondono ai farmaci antipertensivi che agiscono tramite inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di Losartan e Idroclorotiazide SUN compresse non è raccomandato.

Cardiopatía coronarica e malattia cerebrovascolare

Come con altri farmaci antipertensivi, una riduzione eccessiva della pressione sanguigna nei pazienti con ischemia cardiovascolare e malattia cerebrovascolare può causare infarto del miocardio o ictus.

Insufficienza cardiaca

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

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come con altri farmaci vasodilatatori, si deve prestare particolare cautela nei pazienti con stenosi della valvola aortica o mitralica, o con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Differenze etniche

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

Gravidanza

La terapia con gli AIIRA non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che la prosecuzione della terapia con gli AIIRA sia ritenuta essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono passare ad una terapia antipertensiva alternativa che abbia un documentato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con gli AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, si deve iniziare 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

Cancro della pelle non melanoma

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

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure

preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

Ipotensione e squilibrio elettrolitico

Come con tutte le terapie antipertensive, in alcuni pazienti può verificarsi ipotensione sintomatica. Si devono controllare i pazienti per la comparsa di segni clinici di squilibrio idroelettrolitico, come ad esempio deplezione del volume, iponatriemia, alcalosi ipocloremica, ipomagnesiemia o ipokaliemia 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. Iponatriemia da diluizione può verificarsi in pazienti edematosi con acqua calda.

Effetti endocrini e metabolici

La terapia con i tiazidi può alterare la tolleranza al glucosio. Può essere richiesto un aggiustamento della dose dei farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina (vedere paragrafo 4.5). Il diabete mellito latente può diventare manifesto durante la terapia con i 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 funzionalità paratiroidea.

Con la terapia diuretica tiazidica possono essere associati aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi.

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

Compromissione della funzionalità epatica

I tiazidi devono essere usati con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica o epatopatia progressiva, in quanto possono causare colestasi intraepatica e poiché alterazioni minori dell'equilibrio idroelettrolitico possono precipitare un coma epatico. Losartan e Idroclorotiazide SUN è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma acuto 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 una diminuzione dell'acutezza visiva a insorgenza

acuta o dolore oculare e in genere si manifestano entro ore fino a settimane dall' inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nel sospendere la somministrazione del farmaco 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 ad angolo acuto.

Altri

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

Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale (vedere paragrafo 6.1).

4.5 Interazioni con altri medicinali e 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 esempio spironolattone, triamterene, amiloride), supplementi di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, possono portare ad un aumento del potassio sierico. La somministrazione concomitante non è consigliata.

Come con altri medicinali che agiscono sull'escrezione di sodio, può essere ridotta l'escrezione di litio. 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 (ad esempio 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, diuretici e di FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta ed un aumento del potassio sierico,

soprattutto in pazienti con ridotta funzionalità renale pre-esistente. 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 funzionalità renale dopo l'inizio della terapia di associazione ed in seguito periodicamente.

In alcuni pazienti con funzionalità 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 funzionalità renale. Questi effetti sono di solito reversibili.

Il duplice blocco (ad esempio aggiungendo un ACE-inibitore ad un antagonista del recettore dell'angiotensina-II) deve essere limitato a casi definiti su base individuale con uno stretto monitoraggio della funzionalità renale.

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 della dose 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 antipertensivi:

Effetto additivo.

Resine colestiramina e 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 della ipokaliemia.

Amine pressorie (ad esempio adrenalina):

Possibile diminuzione della risposta alle amine pressorie, ma non sufficiente da precluderne l'uso.

Miorilassanti, non depolarizzanti (ad esempio 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 della dose dei medicinali uricosurici poiché l'idroclorotiazide può aumentare i livelli di acido urico sierico. Può essere necessario un aumento della dose di probenecid o sulfipirazone. La somministrazione concomitante di un tiazidico può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Agenti anticolinergici (ad esempio 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 esempio ciclofosfamide, metotressato):

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

Salicilati:

In caso di alte dosi 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 simili alla gotta.

Glucosidi digitalici:

L'ipokaliemia o l'ipomagnesiemia 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 il losartan/idroclorotiazide è somministrato con medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico (ad esempio glucosidi digitalici e antiaritmici) e con i seguenti medicinali che inducono torsione di punta (tachicardia ventricolare) (inclusi alcuni antiaritmici), essendo l'ipokaliemia un fattore predisponente alla torsione di punta (tachicardia ventricolare):

- Antiaritmici di classe Ia (ad esempio chinidina, idrochinidina, disopiramide).
- Antiaritmici di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide).
- Alcuni antipsicotici (ad esempio tioridazine, clorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, ciamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo).
- Altri (ad esempio 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 monitorati e la dose di calcio aggiustata 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 funzionalità paratiroidea (vedere paragrafo 4.4).

Carbamazepina:

Rischio di iponatriemia 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 (che si trova nella liquirizia):

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Inibitori del Recettore dell'Angiotensina-II (AIIRAs)

L'uso degli AIIRA non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità conseguente all'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza, non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non sono disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con Inibitori del Recettore dell'Angiotensina-II (AIIRAs), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. 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 AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con gli AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

In caso di esposizione ad AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto AIIRA devono essere strettamente monitorati per l'ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide

Vi è un'esperienza limitata con l'uso di idroclorotiazide in gravidanza, specialmente nel primo trimestre. Gli studi condotti sugli animali non sono sufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Sulla base del meccanismo di azione dell'idroclorotiazide, il suo uso nel primo e secondo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare e causare al feto e al neonato ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere utilizzato in caso di edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia a causa del rischio di diminuzione del volume plasmatico e dell'iperfusione placentare, senza alcun effetto benefico nel corso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere utilizzato nelle donne in gravidanza in caso di ipertensione essenziale, eccetto che in rari casi, quando non può essere usata una terapia alternativa.

Allattamento

Inibitori del Recettore dell'Angiotensina-II (AIIRAs)

Poiché non sono disponibili dati relativi all'uso di Losartan e Idroclorotiazide SUN durante l'allattamento, il Losartan e Idroclorotiazide SUN non è raccomandato ed è preferibile un trattamento alternativo con un migliore comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente mentre si allatta un neonato o un prematuro.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide viene escreto in piccole quantità nel latte materno. I tiazidi, che ad alte dosi causano intensa diuresi, possono inibire la produzione di latte. L'uso di Losartan e Idroclorotiazide SUN durante l'allattamento non è raccomandato. Se viene utilizzato Losartan e Idroclorotiazide SUN durante l'allattamento, le dosi devono essere le più basse possibili.

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, deve 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 antipertensiva, in particolare all'inizio della terapia o con l'aumento della dose.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati 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: (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comuni: (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Rari: (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

Molto rari: ($< 1/10.000$)

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

Negli studi clinici condotti con la compressa di losartan sale di potassio e idroclorotiazide, non sono stati osservati effetti indesiderati specifici di questo farmaco di associazione. Gli effetti indesiderati sono stati limitati a quelli riportati in precedenza con il losartan sale di potassio e/o l'idroclorotiazide.

Negli studi clinici controllati sull'ipertensione essenziale, il capogiro è stato l'unico effetto indesiderato riportato come correlato al medicinale, 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, i seguenti ulteriori effetti indesiderati sono stati riportati dopo l'introduzione del medicinale sul mercato:

Patologie epatobiliari

Rare: epatite

Esami diagnostici

Rare: iperkaliemia, aumento delle ALT

Ulteriori effetti indesiderati osservati con uno dei singoli componenti e che possono essere potenziali effetti indesiderati 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, compreso gonfiore di laringe e glottide che provocano ostruzione delle vie aeree e/o gonfiore di viso, labbra, faringe e/o lingua; in passato in alcuni di questi pazienti è stato riferito angioedema collegato alla somministrazione di 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, anormalità dei sogni, 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/dolore puntorio nell'occhio, congiuntivite, diminuzione dell'acutezza 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: effetto ortostatico correlato con la dose.

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, bocca secca, flatulenza, gastrite, vomito, stitichezza ostinata.

Non nota: pancreatite.

Patologie epatobiliari

Frequenza non nota: anomalità della funzionalità epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: alopecia, dermatite, cute secca, eritema, arrossamento, fotosensibilità, prurito, rash cutaneo, 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: compromissione e 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, febbre, edema.

Non nota: sindromi simil-influenzali, malessere.

Esami diagnostici

Comuni: iperkaliemia, lieve riduzione dell'ematokrito 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: iponatriemia.

Idroclorotiazide

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 riproduzione

Non comuni: anoressia, iperglicemia, iperuricemia, ipokaliemia, iponatriemia.

Disturbi psichiatrici

Non comuni: insonnia.

Patologie del sistema nervoso

Comuni: cefalalgia.

Patologie dell'occhio

Non comuni: visione offuscata transitoria, xantopsia.

Non nota: effusione coroidale

Patologie vascolari

Non comuni: angite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comuni: sindrome da distress respiratorio inclusa polmonite e edema polmonare.

Patologie gastrointestinali

Non comuni: sialoadenite, 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.

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.

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

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

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 il Losartan e idroclorotiazide SUN. Il trattamento è sintomatico e di supporto. La terapia con il Losartan e idroclorotiazide SUN deve essere interrotta e 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; può verificarsi bradicardia da stimolazione parasimpatica (vagale). Se compare ipotensione sintomatica, deve essere istituito un 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 (ipokaliemia, ipocloremia, iponatremia) e la disidratazione come conseguenza di diuresi eccessiva. In presenza di terapia con digitale, l'ipokaliemia può accentuare le aritmie cardiache.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'Angiotensina II e diuretici

Codice ATC: C09DA01

Losartan e idroclorotiazide

I principi attivi di Losartan e Idroclorotiazide SUN hanno mostrato di avere un effetto additivo sulla riduzione della pressione arteriosa, riducendo la pressione arteriosa in misura superiore alla riduzione raggiungibile con i due singoli principi attivi da soli. Questo effetto è ritenuto essere 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 tende ad attenuare la perdita di potassio associata al diuretico.

Il 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 antipertensivo di losartan potassico/idroclorotiazide è sostenuto per un periodo di 24 ore. In studi clinici di almeno un anno di durata, l'effetto antipertensivo è stato mantenuto con il trattamento continuato. Nonostante la diminuzione significativa della pressione arteriosa, la somministrazione di losartan potassico/idroclorotiazide 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.

Il losartan potassico/idroclorotiazide è efficace nel ridurre la pressione arteriosa in uomini e donne, nei pazienti di razza nera e non nera, 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 recettoriale dell'angiotensina II (tipo AT₁) di sintesi. 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 esempio muscolatura liscia vascolare, ghiandole surrenali, reni e cuore) e stimola diversi importanti processi biologici, inclusi 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* e *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.

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

Durante la somministrazione del losartan, la rimozione del feedback negativo dell'angiotensina II sulla secrezione della renina porta ad un aumento dell'attività reninica del plasma (ARP). Un aumento dell'ARP dà luogo ad un aumento dell'angiotensina II nel plasma. Nonostante questi aumenti, l'attività antipertensiva 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 il 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 del losartan.

In uno studio disegnato appositamente per valutare l'incidenza di tosse in pazienti trattati con il losartan rispetto a pazienti trattati con gli ACE inibitori, l'incidenza di tosse riportata nei pazienti trattati con il losartan o l'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 il losartan è risultata simile (3,1%) a quella di pazienti trattati con il placebo (2,6%) o l'idroclorotiazide (4,1%), laddove l'incidenza con gli ACE inibitori è stata dell'8,8%.

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

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

In pazienti con insufficienza ventricolare sinistra, dosi di losartan 25 mg e 50 mg hanno dato luogo a effetti emodinamici e neuro-ormonali 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 del 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 del losartan nei pazienti ipertesi non ha dato luogo ad un aumento brusco della pressione arteriosa (rimbalzo). Nonostante il marcato decremento della pressione arteriosa, il losartan non ha avuto effetti clinici significativi sulla frequenza cardiaca.

Il losartan ha uguale efficacia in entrambi i sessi, 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 o atenololo 50 mg in monosomministrazione giornaliera.

In caso di mancato raggiungimento del livello pressorio desiderato (<140/90 mmHg), è stato aggiunto prima l'idroclortiazide (12,5 mg) e, se necessario, la dose di losartan o di atenololo è stata successivamente portata 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 decesso cardiovascolare, ictus e infarto del miocardio. La pressione arteriosa è stata diminuita significativamente a livelli simili nei due gruppi. Il trattamento con il 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 il 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 decesso cardiovascolare e di infarto del miocardio non sono risultati significativamente differenti fra i gruppi di trattamento.

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 antipertensivo dei tiazidi 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 il 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.

Biotransformazione

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'uno per cento 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 il 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 dosi orali di losartan 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 una dose 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 il 35% circa nelle urine e per il 58% nelle feci.

Idroclorotiazide:

L'idroclorotiazide non viene metabolizzato ma è eliminato rapidamente dal rene. 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 del 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.

Né il 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 in base agli studi convenzionali di farmacologia generale, genotossicità e potenziale carcinogenico. 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 il losartan da solo, gli effetti indesiderati 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

Ingredienti intragranulari

Cellulosa microcristallina (E460)
Lattosio anidro
Amido di mais pregelatinizzato
Magnesio stearato (E572)

Ingredienti extragranulari

Cellulosa microcristallina (E460)
Amido di mais pregelatinizzato
Silice colloidale anidra
Talco (E553b)
Magnesio stearato (E572)

Rivestimento (Opadry Amb 80W52385 (Giallo)):
Alcool polivinilico (parzialmente idrolizzato)
Titanio diossido (E171)
Talco
Lecitina di soia (E322)
Giallo chinolina su alluminio idrato (E104)
Gomma xantana (E415)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

Questo medicinale non richiede nessuna particolare temperatura di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in poliammide/alluminio/polivinil-cloride/alluminio (OPA/Al/PVC/Al)
Confezioni da: 10, 20, 28, 30, 56, 98 e 100 compresse
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V., Polarisavenue 87, 2132 JH
Hoofddorp, Paesi Bassi

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE/I ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Losartan e Idroclorotiazide SUN 50 mg + 12,5 compresse rivestite con
film - 10 cpr. AIC 039677012

Losartan e Idroclorotiazide SUN 50 mg + 12,5 compresse rivestite con
film - 20 cpr. AIC 039677024

Losartan e Idroclorotiazide SUN 50 mg + 12,5 compresse rivestite con
film - 28 cpr. AIC 039677036

Losartan e Idroclorotiazide SUN 50 mg + 12,5 compresse rivestite con
film - 30 cpr. AIC 039677048

Losartan e Idroclorotiazide SUN 50 mg + 12,5 compresse rivestite con
film - 56 cpr. AIC 039677051

Losartan e Idroclorotiazide SUN 50 mg + 12,5 compresse rivestite con
film - 98 cpr. AIC 039677063

Losartan e Idroclorotiazide SUN 50 mg + 12,5 compresse rivestite con
film -100 cpr. AIC 039677075

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

Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Losartan e Idroclorotiazide SUN 100 mg + 25 compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetto noto: ogni compressa rivestita con film contiene 225 mg di lattosio e 0,30 mg di soia.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa di colore giallo, rotonda, biconvessa, rivestita con film con impresso "LH2" su un lato e liscia sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Iperensione: Losartan e Idroclorotiazide SUN non si deve usare come terapia iniziale, ma nei pazienti in cui la pressione sanguigna non è adeguatamente controllata con losartan potassico o idroclorotiazide da soli.

È raccomandata la titolazione della dose con i singoli principi attivi (losartan e idroclorotiazide).

Nei pazienti in cui la pressione sanguigna non è controllata adeguatamente, quando ritenuto appropriato dal punto di vista clinico, può essere preso in considerazione un cambiamento diretto dalla monoterapia all'associazione fissa.

La dose abituale di mantenimento di Losartan e Idroclorotiazide SUN è una compressa da 50 mg/12,5 mg una volta al giorno. Per i pazienti che non rispondono adeguatamente, il dosaggio può essere aumentato ad una compressa di Losartan e Idroclorotiazide SUN 100 mg + 25 mg una volta al giorno. La dose massima è una compressa di Losartan e Idroclorotiazide SUN 100 mg + 25 mg una volta al giorno. Generalmente, l'effetto antipertensivo si ottiene entro tre/quattro settimane dall'inizio della terapia.

Uso nei pazienti con compromissione renale e in emodialisi

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio iniziale nei pazienti con compromissione moderata della funzionalità renale (ad esempio clearance della creatinina 30-50 ml/min). Losartan e Idroclorotiazide SUN compresse rivestite con film non è raccomandato nei pazienti in emodialisi. Losartan e Idroclorotiazide SUN compresse rivestite con film non deve essere usato nei pazienti con compromissione grave della funzionalità renale (ad esempio clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Uso nei pazienti con deplezione del volume intravascolare

La deplezione di volume e/o di sodio deve essere corretta prima della somministrazione di Losartan e Idroclorotiazide SUN compresse rivestite con film.

Uso nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Losartan e Idroclorotiazide SUN è controindicato nei pazienti con compromissione grave della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.3).

Anziani

Solitamente non è necessario un aggiustamento della dose negli anziani.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati nei bambini e negli adolescenti. Pertanto, losartan potassico/idroclorotiazide non deve essere somministrato a bambini e adolescenti.

Metodo di somministrazione

La compressa deve essere deglutita con una sufficiente quantità di liquidi (per esempio un bicchiere d'acqua).

La compressa può essere assunta con o senza cibo.

Terapia concomitante

Losartan e Idroclorotiazide SUN può essere somministrato con altri farmaci antipertensivi.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al losartan, ai sulfonamide-derivati (come l'idroclorotiazide), all'olio di arachidi o di soia o ad uno qualsiasi degli altri componenti elencati al paragrafo 6.1.

- Ipokaliemia o ipercalcemia resistenti alla terapia
- Grave compromissione epatica; colestasi e disturbi biliari ostruttivi
- Iponatriemia refrattaria
- Iperuricemia sintomatica/gotta
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Grave compromissione renale (ad esempio clearance della creatinina <30 ml/min)
- Anuria
 - L'uso concomitante di Losartan e Idroclorotiazide SUN con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (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 attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.8).

Ipotensione e deplezione del volume intravascolare

Nei pazienti ipovolemici e/o con deplezione di sodio, a seguito di forte terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito, può verificarsi ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Queste condizioni devono essere corrette prima della somministrazione di Losartan e Idroclorotiazide SUN compresse rivestite con film (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Squilibrio elettrolitico

Devono essere presi in considerazione gli squilibri elettrolitici che sono comuni nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, con o senza diabete. Pertanto, le concentrazioni plasmatiche di potassio e i valori di clearance della creatinina devono essere strettamente monitorati; specialmente nei pazienti con insufficienza cardiaca e clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min.

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

Compromissione della funzionalità epatica

In base a dati di farmacocinetica che dimostrano significativi aumenti delle concentrazioni plasmatiche del losartan nei pazienti cirrotici, Losartan e Idroclorotiazide SUN deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di compromissione epatica da lieve a moderata. Non vi è esperienza terapeutica con il losartan nei pazienti con compromissione epatica grave. Pertanto, Losartan e Idroclorotiazide SUN

è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Compromissione della funzionalità renale

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono stati riportati cambiamenti della funzionalità renale, inclusa insufficienza renale, (in particolare, nei pazienti la cui funzionalità renale dipende dal sistema renina-angiotensina-aldosterone come quelli con insufficienza cardiaca grave o con disfunzione renale pre-esistente). Come per altri farmaci che hanno effetti sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono stati riportati anche aumenti dell'urea ematica e della creatinina sierica nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria tributaria di un rene unico; queste alterazioni della funzionalità renale possono essere reversibili con l'interruzione della terapia. Il losartan deve essere usato con cautela nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria tributaria di un solo rene.

Trapianto di rene

Non vi è esperienza nei pazienti con trapianto di rene recente.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario generalmente non rispondono ai farmaci antipertensivi che agiscono tramite inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di Losartan e Idroclorotiazide SUN compresse non è raccomandato.

Cardiopatía coronarica e malattia cerebrovascolare

Come con altri farmaci antipertensivi, una riduzione eccessiva della pressione sanguigna nei pazienti con ischemia cardiovascolare e malattia cerebrovascolare può causare infarto del miocardio o ictus.

Insufficienza cardiaca

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

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopia ipertrofica ostruttiva

Come con altri farmaci vasodilatatori, si deve prestare particolare cautela nei pazienti con stenosi della valvola aortica o mitralica, o con cardiomiopia ipertrofica ostruttiva.

Differenze etniche

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

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

Gravidanza

La terapia con gli AIIRA non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che la prosecuzione della terapia con gli AIIRA sia ritenuta essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono passare ad una terapia antipertensiva alternativa che abbia un documentato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con gli AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, si deve iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Duplice 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

Cancro della pelle non melanoma

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

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

Ipotensione e squilibrio elettrolitico

Come con tutte le terapie antipertensive, in alcuni pazienti può verificarsi ipotensione sintomatica. Si devono controllare i pazienti per la comparsa di segni clinici di squilibrio idroelettrolitico, come ad esempio deplezione del volume, iponatriemia, alcalosi ipocloremica, ipomagnesiemia o ipokaliemia 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. Iponatriemia da diluizione può verificarsi in pazienti edematosi con acqua calda.

Effetti endocrini e metabolici

La terapia con i tiazidi può alterare la tolleranza al glucosio. Può essere richiesto un aggiustamento della dose dei farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina (vedere paragrafo 4.5). Il diabete mellito latente può diventare manifesto durante la terapia con i 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 funzionalità paratiroidea. Con la terapia diuretica tiazidica possono essere associati aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi.

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

Compromissione della funzionalità epatica

I tiazidi devono essere usati con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica o epatopatia progressiva, in quanto possono causare colestasi intraepatica e poiché alterazioni minori dell'equilibrio idroelettrolitico possono precipitare un coma epatico. Losartan e Idroclorotiazide SUN è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma acuto 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 una diminuzione dell'acutezza visiva a insorgenza acuta o dolore oculare e in genere si manifestano entro ore fino a settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nel sospendere la somministrazione del farmaco 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 ad angolo acuto.

Altri

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

Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale (vedere paragrafo 6.1).

4.5 Interazioni con altri medicinali e 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 esempio spironolattone, triamterene, amiloride), supplementi di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, possono portare ad un aumento del potassio sierico. La somministrazione concomitante non è consigliata.

Come con altri medicinali che agiscono sull'escrezione di sodio, può essere ridotta l'escrezione di litio. 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 (ad esempio 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, diuretici e di FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta ed un aumento del potassio sierico, soprattutto in pazienti con ridotta funzionalità renale pre-esistente. 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 funzionalità renale dopo l'inizio della terapia di associazione ed in seguito periodicamente.

In alcuni pazienti con funzionalità 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 funzionalità renale. Questi effetti sono di solito reversibili.

Il duplice blocco (ad esempio aggiungendo un ACE-inibitore ad un antagonista del recettore dell'angiotensina-II) deve essere limitato a casi definiti su base individuale con uno stretto monitoraggio della funzionalità renale.

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 della dose 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 antipertensivi:

Effetto additivo.

Resine colestiramina e 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 della ipokaliemia.

Amine pressorie (ad esempio adrenalina):

Possibile diminuzione della risposta alle amine pressorie, ma non sufficiente da precluderne l'uso.

Miorilassanti, non depolarizzanti (ad esempio 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, sulfinpirazone e allopurinolo):

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

Agenti anticolinergici (ad esempio 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 esempio ciclofosfamide, metotressato):

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

Salicilati:

In caso di alte dosi 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 simili alla gotta.

Glucosidi digitalici:

L'ipokaliemia o l'ipomagnesiemia 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 il losartan/idroclorotiazide è somministrato con medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico (ad esempio glucosidi digitalici e antiaritmici) e con i seguenti medicinali che inducono torsione di punta (tachicardia ventricolare) (inclusi alcuni antiaritmici), essendo l'ipokaliemia un fattore predisponente alla torsione di punta (tachicardia ventricolare):

- Antiaritmici di classe Ia (ad esempio chinidina, idrochinidina, disopiramide).
- Antiaritmici di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide).
 - Alcuni antipsicotici (ad esempio tioridazine, clorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, ciamemazine, sulpiride,

- sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo).
- Altri (ad esempio 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 monitorati e la dose di calcio aggiustata 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 funzionalità paratiroidea (vedere paragrafo 4.4).

Carbamazepina:

Rischio di iponatriemia 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 (che si trova nella liquirizia):

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Inibitori del Recettore dell'Angiotensina-II (AIIRAs):

L'uso degli AIIRA non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità conseguente all'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza, non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non sono disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con Inibitori del Recettore dell'Angiotensina-II (AIIRAs), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. 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 AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con gli AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

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

I neonati le cui madri hanno assunto AIIRA devono essere strettamente monitorati per l'ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide

Vi è un'esperienza limitata con l'uso di idroclorotiazide in gravidanza, specialmente nel primo trimestre. Gli studi condotti sugli animali non sono sufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Sulla base del meccanismo di azione dell'idroclorotiazide, il suo uso nel primo e secondo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare e causare al feto e al neonato ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere utilizzato in caso di edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia a causa del rischio di diminuzione del volume plasmatico e dell'iperfusione placentare, senza alcun effetto benefico nel corso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere utilizzato nelle donne in gravidanza in caso di ipertensione essenziale, eccetto che in rari casi, quando non può essere usata una terapia alternativa.

Allattamento

Inibitori del Recettore dell'Angiotensina-II (AIIRAs)

Poiché non sono disponibili dati relativi all'uso di Losartan e Idroclorotiazide SUN durante l'allattamento, il Losartan e Idroclorotiazide SUN non è raccomandato ed è preferibile un trattamento alternativo con un migliore comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente mentre si allatta un neonato o un prematuro.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide viene escreto in piccole quantità nel latte materno. I tiazidi, che ad alte dosi causano intensa diuresi, possono inibire la produzione di latte. L'uso di Losartan e Idroclorotiazide SUN durante l'allattamento non è raccomandato. Se viene utilizzato Losartan e Idroclorotiazide SUN durante l'allattamento, le dosi devono essere le più basse possibili.

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, deve 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 antipertensiva, in particolare all'inizio della terapia o con l'aumento della dose.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati 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: (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comuni: (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Rari: (da $\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1000$)

Molto rari: ($< 1/10.000$)

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

Negli studi clinici condotti con la compressa di losartan sale di potassio e idroclorotiazide, non sono stati osservati effetti indesiderati specifici di questo farmaco di associazione. Gli effetti indesiderati sono stati limitati a quelli riportati in precedenza con il losartan sale di potassio e/o l'idroclorotiazide.

Negli studi clinici controllati sull'ipertensione essenziale, il capogiro è stato l'unico effetto indesiderato riportato come correlato al medicinale, 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, i seguenti ulteriori effetti indesiderati sono stati riportati dopo l'introduzione del medicinale sul mercato:

Patologie epatobiliari

Rare: epatite

Esami diagnostici

Rare: iperkaliemia, aumento delle ALT

Ulteriori effetti indesiderati osservati con uno dei singoli componenti e che possono essere potenziali effetti indesiderati 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, . compreso gonfiore di laringe e glottide che provocano ostruzione delle vie aeree e/o gonfiore di viso, labbra, faringe e/o lingua, in passato in alcuni di questi pazienti è stato riferito

angioedema collegato alla somministrazione di 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, anormalità dei sogni, 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/dolore puntorio nell'occhio, congiuntivite, diminuzione dell'acutezza 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: effetto ortostatico correlato con la dose.

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, bocca secca, flatulenza, gastrite, vomito, stitichezza ostinata.

Non nota: pancreatite.

Patologie epatobiliari

Frequenza non nota: anormalità della funzionalità epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: alopecia, dermatite, cute secca, eritema, arrossamento, fotosensibilità, prurito, rash cutaneo, 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: compromissione e 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, febbre, edema.

Non nota: sindromi simil-influenzali, malessere.

Esami diagnostici

Comuni: iperkaliemia, 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: iponatriemia.

Idroclorotiazide

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 riproduzione

Non comuni: anoressia, iperglicemia, iperuricemia, ipokaliemia, iponatriemia.

Disturbi psichiatrici

Non comuni: insonnia.

Patologie del sistema nervoso

Comuni: cefalalgia.

Patologie dell'occhio

Non comuni: visione offuscata transitoria, xantopsia.

Non nota: effusione coroidale

Patologie vascolari

Non comuni: angite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comuni: sindrome da distress respiratorio inclusa polmonite e edema polmonare.

Patologie gastrointestinali

Non comuni: sialoadenite, 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.

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.

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

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

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 il Losartan e Idroclorotiazide SUN. Il trattamento è sintomatico e di

supporto. La terapia con il Losartan e Idroclorotiazide SUN deve essere interrotta e il paziente posto sotto stretta osservazione. Misure suggerite includono induzione dell'emese 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; può verificarsi bradicardia da stimolazione parasimpatica (vagale). Se compare ipotensione sintomatica, deve essere istituito un 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 (ipokaliemia, ipocloremia, iponatremia) e la disidratazione come conseguenza di diuresi eccessiva. In presenza di terapia con digitale, l'ipokaliemia può accentuare le aritmie cardiache.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'Angiotensina II e diuretici

Codice ATC: C09DA01

Losartan e idroclorotiazide

I principi attivi di Losartan e Idroclorotiazide SUN hanno mostrato di avere un effetto additivo sulla riduzione della pressione arteriosa, riducendo la pressione arteriosa in misura superiore alla riduzione raggiungibile con i due singoli principi attivi da soli. Questo effetto è ritenuto essere 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 tende ad attenuare la perdita di potassio associata al diuretico.

Il 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 antipertensivo di losartan potassico/idroclorotiazide è sostenuto per un periodo di 24 ore. In studi clinici di almeno un anno di durata,

l'effetto antipertensivo è stato mantenuto con il trattamento continuato. Nonostante la diminuzione significativa della pressione arteriosa, la somministrazione di losartan potassico/idroclorotiazide 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.

Il losartan potassico/idroclorotiazide è efficace nel ridurre la pressione arteriosa in uomini e donne, nei pazienti di razza nera e non nera, 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 recettoriale dell'angiotensina II (tipo AT₁) di sintesi. 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 esempio muscolatura liscia vascolare, ghiandole surrenali, reni e cuore) e stimola diversi importanti processi biologici, inclusi 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* e *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.

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

Durante la somministrazione del losartan, la rimozione del feedback negativo dell'angiotensina II sulla secrezione della renina porta ad un aumento dell'attività reninica del plasma (ARP). Un aumento dell'ARP dà luogo ad un aumento dell'angiotensina II nel plasma. Nonostante questi aumenti, l'attività antipertensiva 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 il 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 del losartan.

In uno studio disegnato appositamente per valutare l'incidenza di tosse in pazienti trattati con il losartan rispetto a pazienti trattati con gli ACE inibitori, l'incidenza di tosse riportata nei pazienti trattati con il losartan o l'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 il losartan è risultata simile (3,1%) a quella di pazienti trattati con il placebo (2,6%) o l'idroclorotiazide (4,1%), laddove l'incidenza con gli ACE inibitori è stata dell'8,8%.

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

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

In pazienti con insufficienza ventricolare sinistra, dosi di losartan 25 mg e 50 mg hanno dato luogo a effetti emodinamici e neuro-ormonali 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 del 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 del losartan nei pazienti ipertesi non ha dato luogo ad un aumento brusco della pressione arteriosa (rimbalzo). Nonostante il marcato decremento della pressione arteriosa, il losartan non ha avuto effetti clinici significativi sulla frequenza cardiaca.

Il losartan ha uguale efficacia in entrambi i sessi, 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 o atenololo 50 mg in monosomministrazione giornaliera.

In caso di mancato raggiungimento del livello pressorio desiderato (<140/90 mmHg), è stato aggiunto prima l'idroclortiazide (12,5 mg) e, se necessario, la dose di losartan o di atenololo è stata successivamente portata 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 decesso cardiovascolare, ictus e infarto del miocardio. La pressione arteriosa è stata diminuita significativamente a livelli simili nei due gruppi. Il trattamento con il 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 il 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 decesso cardiovascolare e di infarto del miocardio non sono risultati significativamente differenti fra i gruppi di trattamento.

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 antipertensivo dei tiazidi 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 il 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'uno per cento 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 il 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 dosi orali di losartan 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 una dose 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 il 35% circa nelle urine e per il 58% nelle feci.

Idroclorotiazide:

L'idroclorotiazide non viene metabolizzato ma è eliminato rapidamente dal rene. 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 del 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.

Né il 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 in base agli studi convenzionali di farmacologia generale, genotossicità e potenziale carcinogenico. 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 il losartan da solo, gli effetti indesiderati 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

Ingredienti intragranulari

Cellulosa microcristallina (E460)
Lattosio anidro
Amido di mais pregelatinizzato
Magnesio stearato (E572)

Ingredienti extragranulari

Cellulosa microcristallina (E460)
Amido di mais pregelatinizzato
Silice colloidale anidra
Talco (E553b)
Magnesio stearato (E572)

Rivestimento (Opadry Amb 80W52385 (Giallo)):

Alcool polivinilico (parzialmente idrolizzato)
Titanio diossido (E171)
Talco
Lecitina di soia (E322)
Giallo chinolina su alluminio idrato (E104)
Gomma xantana (E415)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

Questo medicinale non richiede nessuna particolare temperatura di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in poliammide/alluminio/polivinil-cloride/alluminio (OPA/Al/PVC/Al)
Confezioni da: 10, 20, 28, 30, 56, 98 e 100 compresse
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V., Polarisavenue 87, 2132 JH
Hoofddorp, Paesi Bassi

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE/I ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Losartan e Idroclorotiazide SUN 100 mg + 25 compresse rivestite con film - 10
cpr. AIC 039677087

Losartan e Idroclorotiazide SUN 100 mg + 25 compresse rivestite con film - 20
cpr. AIC 039677099

Losartan e Idroclorotiazide SUN 100 mg + 25 compresse rivestite con film - 28
cpr. AIC 039677101

Losartan e Idroclorotiazide SUN 100 mg + 25 compresse rivestite con film - 30
cpr. AIC 039677113

Losartan e Idroclorotiazide SUN 100 mg + 25 compresse rivestite con film - 56
cpr. AIC 039677125

Losartan e Idroclorotiazide SUN 100 mg + 25 compresse rivestite con film - 98
cpr. AIC 039677137

Losartan e Idroclorotiazide SUN 100 mg + 25 compresse rivestite con film -
100 cpr. AIC 039677149

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

27 Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO