

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LOSAZID 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film  
LOSAZID 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

LOSAZID 50 mg + 12,5 mg  
Ogni compressa contiene 50 mg di losartan potassico e 12,5 mg di idroclorotiazide (HCTZ).

LOSAZID 100 mg + 25 mg  
Ogni compressa contiene 100 mg di losartan potassico e 25 mg di idroclorotiazide (HCTZ).

Eccipienti con effetti noti:  
LOSAZID 50 mg + 12,5 mg  
Ogni compressa contiene 63,13 mg di lattosio monoidrato.

LOSAZID 100 mg + 25 mg  
Ogni compressa contiene 126,26 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

LOSAZID 50 mg + 12,5 mg  
Comprese gialle, ovali, rivestite con film, con impresso ST su un lato e l'altro lato o liscio o con il segno di frattura.

La linea di divisione ha solo lo scopo di facilitare la rottura per rendere più agevole l'assunzione per os, e non ha lo scopo di dividere la compressa in dosi uguali.

LOSAZID 100 mg + 25 mg  
Comprese giallo-chiaro, ovali, rivestite con film, con impresso ST su un lato e l'altro lato liscio.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Ipertensione

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

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

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

La dose abituale di mantenimento di LOSAZID è una compressa di LOSAZID da 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/ idroclorotiazide 12,5 mg) in monosomministrazione giornaliera. Per i pazienti che non rispondono adeguatamente a LOSAZID 50 mg/12,5 mg, il dosaggio può essere aumentato ad una compressa di losartan/idroclorotiazide 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/idroclorotiazide 25 mg) in monosomministrazione giornaliera. Il dosaggio massimo è di una compressa di losartan/idroclorotiazide 100 mg/25 mg in monosomministrazione giornaliera. In generale l'effetto antiipertensivo viene raggiunto entro tre-quattro settimane dall'inizio della terapia.

#### Uso in pazienti con compromissione renale e pazienti emodializzati:

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio iniziale in pazienti con compromissione renale moderata (cioè clearance della creatinina 30-50 mL/min). Losartan e idroclorotiazide compresse non è raccomandato nei pazienti in emodialisi. Losartan/HCTZ compresse non deve essere usato in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 mL/min) (vedere paragrafo 4.3).

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

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

#### Uso in pazienti con compromissione epatica

Losartan/HCTZ è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3).

#### Uso negli anziani

Solitamente non è necessario un aggiustamento del dosaggio negli anziani.

#### Uso nella popolazione pediatrica

#### Uso nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni)

Non ci sono dati nei bambini e negli adolescenti. Losartan/idroclorotiazide non deve pertanto essere somministrato a bambini e adolescenti.

#### Modo di somministrazione

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

Le compresse di LOSAZID devono essere assunte con un bicchiere di acqua.

LOSAZID può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo, ai sulfonamide-derivati (come idroclorotiazide) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipotassiemia o ipercalcemia resistenti alla terapia
- Severa compromissione epatica; colestasi e disturbi biliari ostruttivi
- Iponatremia refrattaria
- Iperuricemia sintomatica/gotta
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Severa compromissione renale (cioè clearance della creatinina <30 mL/min)
- Anuria
- L'uso concomitante di LOSAZID con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### Losartan

###### *Angioedema*

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

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

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

###### *Squilibri elettrolitici*

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

L'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri farmaci che possono aumentare il potassio sierico (ad. es., prodotti contenenti trimetoprim) con losartan/idroclorotiazide non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

###### *Compromissione della funzione epatica*

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

###### *Compromissione della funzione renale*

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

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

###### *Trapianto renale*

Non ci sono dati disponibili in pazienti con recente trapianto renale.

###### *Iperaldosteronismo primario*

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

###### *Patologia cardiaca coronarica e patologia cerebrovascolare*

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

### *Insufficienza cardiaca*

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

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

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

### *Differenze etniche*

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

### *Gravidanza*

La terapia con antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRAs) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRAs deve essere interrotto immediatamente, e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzione 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 funzione renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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

## Idroclorotiazide

### *Ipotensione e squilibrio idroelettrolitico*

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

### *Effetti endocrini e metabolici*

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

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

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

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

#### *Compromissione epatica*

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

LOSAZID è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

#### *Altri*

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

#### Cancro della pelle non melanoma

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

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

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

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono l'insorgenza acuta di una diminuzione dell'acuità visiva o dolore oculare e si verificano in genere entro poche ore o settimane dall'inizio della terapia. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario prevede di interrompere l'assunzione di idroclorotiazide più rapidamente possibile. Un rapido intervento medico o chirurgico potrebbero essere presi in considerazione se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

#### *Eccipienti*

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

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza potassio"

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

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

##### Losartan

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

Come con altri medicinali che bloccano l'angiotensina II o i suoi effetti, l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad es. spironolattone, triamterene, amiloride), integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri farmaci che possono aumentare il potassio sierico (ad es., prodotti contenenti timetoprim), possono portare ad un aumento del potassio sierico. La somministrazione concomitante non è consigliata.

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

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

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa trattati con farmaci antinfiammatori non steroidei, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2, la somministrazione concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina II può dare luogo ad un ulteriore deterioramento della funzione renale. Questi effetti sono di solito reversibili.

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzione 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 medicinali possono interagire con i diuretici tiazidici:

*Alcool, barbiturici, narcotici o antidepressivi*

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

*Medicinali antidiabetici (per via orale ed insulina)*

Il trattamento con un tiazide può alterare la tolleranza al glucosio. Può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio del medicinale 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 medicinali antiipertensivi*

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 ipopotassiemia.

#### *Amine pressorie (ad es. adrenalina)*

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

#### *Miorilassanti, non depolarizzanti (ad es. tubocurarina)*

Possibile aumento della risposta ai miorilassanti.

#### *Litio*

I diuretici riducono la clearance renale del litio e aggiungono un rischio alto 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 del dosaggio dei medicinali uricosurici poiché l'idroclorotiazide può aumentare i livelli di acido urico sierico. Un aumento del dosaggio di probenecid o sulfinpirazone può essere necessario. La somministrazione concomitante di un tiazidico può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

#### *Agenti anticolinergici (ad es. atropina, biperidina)*

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

#### *Agenti citotossici (ad es. ciclofosfamide, metotrexato)*

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

#### *Salicilati*

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

#### *Metildopa*

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

#### *Ciclosporina*

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

#### *Glucosidi digitalici*

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

#### *Medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico*

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

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

#### *Sali di calcio*

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

#### *Interazioni con i test di laboratorio*

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

#### *Carbamazepina*

Rischio di iponatremia sintomatica. E' 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 ipopotassiemia.

#### *Amantadina*

La somministrazione concomitante di amantadina e idroclorotiazide può aumentare i possibili effetti avversi dell'amantadina.

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

### Gravidanza

*Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA):*

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

L'uso di 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 susseguente all'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente osservati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Idroclorotiazide:*

C'è una limitata esperienza con l'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sull'animale non sono sufficienti.

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

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

L'idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'ipertensione essenziale nelle donne gravide, eccetto in rare situazioni nelle quali non può essere usato nessun altro trattamento.

#### Allattamento

##### *Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA):*

Poiché non è disponibile alcuna informazione sull'uso di LOSAZID durante l'allattamento, non è raccomandato l'uso di LOSAZID e sono da preferirsi trattamenti alternativi con comprovato migliore profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente durante l'allattamento di un neonato o di un neonato prematuro.

#### *Idroclorotiazide:*

L'idroclorotiazide è escreta nel latte materno in piccole quantità. I tiazidi ad alte dosi causando un'intensa diuresi possono inibire la produzione di latte. L'uso di LOSAZID durante l'allattamento non è raccomandato. Qualora LOSAZID venga usato durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute le più basse possibili.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Deve tuttavia essere tenuto in considerazione il fatto che si possono occasionalmente verificare capogiro o sonnolenza quando si guidano veicoli o si usano macchinari durante la terapia antiipertensiva, in particolare all'inizio del trattamento o con l'aumento del dosaggio.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse di seguito sono riportate, dove appropriato, secondo la classificazione per sistemi e organi, e le frequenze secondo le seguenti convenzioni:

Molto comune:	≥ 1/10
Comune:	≥ 1/100, < 1/10
Non comune:	≥ 1/1.000, < 1/100
Raro:	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Molto raro:	< 1/10.000
Non nota:	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Negli studi clinici condotti con losartan potassico e idroclorotiazide non sono state osservate reazioni avverse specifiche di questo medicinale di associazione. Le reazioni avverse sono state limitate a quelle riportate in precedenza con losartan potassico e/o idroclorotiazide.

Negli studi clinici controllati sull'ipertensione essenziale, il capogiro è stata l'unica reazione avversa riportata come correlata al medicinale, che si è verificata con un'incidenza più elevata di quella osservata con placebo nell'1% o più dei pazienti trattati con losartan e idroclorotiazide.

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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
Patologie epatobiliari	epatite	raro
Esami diagnostici	iperpotassiemia, aumento delle ALT	raro

Le reazioni avverse osservate con uno dei singoli componenti e che possono essere potenziali reazioni avverse di losartan potassico/idroclorotiazide sono le seguenti:

Losartan:

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate per il losartan negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing:

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	anemia, porpora di Henoch-Schonlein, ecchimosi, emolisi	non comune
	trombocitopenia	non nota
Patologie cardiache	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)	non comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	vertigine, tinnito	non comune
Patologie dell'occhio	visione offuscata, bruciore/dolore puntorio nell'occhio, congiuntivite, diminuzione dell'acuità visiva	non comune
Patologie gastrointestinali	dolore addominale, nausea, diarrea, dispepsia	comune
	stipsi, dolore dentale, secchezza della bocca, flatulenza, gastrite, vomito, stipsi ostinata	non comune
	pancreatite	non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	astenia, affaticamento, dolore al torace	comune
	edema facciale, edema, febbre	non comune
	sintomi simil-influenzali, malessere	non nota
Patologie epatobiliari	anormalità della funzione epatica	non nota

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
Disturbi del sistema immunitario	ipersensibilità: reazioni anafilattiche, angioedema che comprende gonfiore della laringe e della glottide che causa ostruzione delle vie aeree e/o gonfiore del viso, delle labbra, della faringe, e/o della lingua; in alcuni di questi pazienti l'angioedema si era già verificato in passato con la somministrazione di altri medicinali, compresi gli ACE-inibitori	raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	anoressia, gotta	non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	crampi muscolari, dolore alla schiena, dolore alle gambe, mialgia	comune
	dolore alle braccia, gonfiore alle articolazioni, dolore alle ginocchia, dolore muscoloscheletrico, dolore alle spalle, rigidità, artralgia, artrite, coxalgia, fibromialgia, debolezza muscolare	non comune
	rabdomiolisi	non nota
Patologie del sistema nervoso	cefalea, capogiro	comune
	nervosismo, parestesia, neuropatia periferica, tremore, emicrania, sincope	non comune
	disgeusia	non nota
Disturbi psichiatrici	insonnia	comune
	ansia, disturbi legati all'ansia, disturbi legati al panico, confusione, depressione, anormalità dei sogni, disturbi del sonno, sonnolenza, alterazione della memoria	non comune
Patologie renali e urinarie	compromissione renale, insufficienza renale	comune
	nicturia, elevata frequenza della minzione, infezione del tratto urinario	non comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	diminuzione della libido, disfunzione erettile/impotenza	non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	tosse, infezione del tratto respiratorio superiore, congestione nasale, sinusite, disturbo sinusale	comune
	fastidio faringeo, faringite, laringite, dispnea, bronchite, epistassi, rinite, congestione respiratoria	non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	alopecia, dermatite, cute secca, eritema, arrossamento, fotosensibilità, prurito, eruzione cutanea, orticaria, sudorazione	non comune
	effetti ortostatici correlati con la dose	non nota

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
Patologie vascolari	vasculite	non comune
Esami diagnostici	iperpotassiemia, lieve riduzione dell'ematocrito e dell'emoglobina, ipoglicemia	comune
	lieve aumento dei livelli di urea e creatinina sierica	non comune
	aumento degli enzimi epatici e della bilirubina	molto raro
	iponatriemia	non nota

Idroclorotiazide:

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)	non nota
Patologie cardiache	aritmie	non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emolitica, leucopenia, porpora, trombocitopenia	non comune
Disturbi del sistema immunitario	reazione anafilattica	raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	anoressia, iperglicemia, iperuricemia, ipopotassiemia, iponatremia, ipocloremia, ipomagnesiemia, ipercalcemia, ipocalciuria, ipovolemia/disidratazione, alcalosi metabolica, gotta, ipercolesterolemia (aumento del colesterolo totale, LDL e VLDL) e ipertrigliceridemia	non comune
Disturbi psichiatrici	insonnia, depressione	non comune
Patologie del sistema nervoso	cefalalgia	comune
Patologie dell'occhio	visione offuscata transitoria, xantopsia	non comune
	effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma acuto secondario ad angolo chiuso	non nota
Patologie vascolari	angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea), ipotensione	non comune
	effetti ortostatici correlati con la dose	non nota

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	sindrome da distress respiratorio inclusa polmonite e edema polmonare, polmonite interstiziale	non comune
Patologie gastrointestinali	sialoadenite, spasmi, irritazione allo stomaco, nausea, vomito, diarrea, stipsi, secchezza della bocca	non comune
Patologie epatobiliari	ittero (colestasi intraepatica), pancreatite	non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	fotosensibilità, orticaria, necrolisi epidermica tossica, rash, pseudoporfiria	non comune
	Lupus eritematoso cutaneo	non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	crampi muscolari	non comune
Patologie renali e urinarie	glicosuria, nefrite interstiziale, disfunzione renale, insufficienza renale	non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	febbre, capogiro	non comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	disfunzione sessuale	non comune

#### 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

l'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

#### **4.9 Sovradosaggio**

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

#### Losartan

Sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo. Le manifestazioni più probabili del sovradosaggio sono l'ipotensione e la tachicardia; potrebbe verificarsi bradicardia da stimolazione

parasimpatica (vagale). Se si dovesse verificare ipotensione sintomatica, istituire il trattamento di supporto.

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

#### Idroclorotiazide

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

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II e diuretici, codice ATC: C09DA01

#### Losartan-Idroclorotiazide

I principi attivi di LOSAZID 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 potrebbe tendere ad attenuare la perdita di potassio associata al diuretico.

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

L'effetto antiipertensivo di LOSAZID è sostenuto per un periodo di 24 ore. In studi clinici di almeno un anno di durata, l'effetto antiipertensivo è stato mantenuto con il trattamento continuato. Nonostante la diminuzione significativa di pressione arteriosa, la somministrazione di LOSAZID 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.

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

#### Losartan

Losartan è un antagonista recettoriale dell'angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>) 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 AT<sub>1</sub> presente in molti tessuti (ad es. muscolatura liscia vascolare, ghiandole surrenali, reni e cuore) e stimola diversi importanti processi biologici, tra cui la vasocostrizione e il rilascio dell'aldosterone. Inoltre, l'angiotensina II stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce.

Il losartan blocca selettivamente il recettore AT<sub>1</sub>. *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.

Losartan non ha effetto agonista nè blocca altri recettori ormonali o canali ionici importanti per la regolazione cardiovascolare. Inoltre, 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 di losartan, la rimozione del feedback negativo dell'angiotensina II sulla secrezione della renina porta ad un aumento dell'attività reninica del plasma (ARP). Un aumento dell'ARP dà luogo ad un aumento dell'angiotensina II nel plasma. Nonostante questi aumenti, l'attività antiipertensiva e la soppressione della concentrazione dell'aldosterone plasmatico vengono mantenute, indicando un blocco efficace dei recettori dell'angiotensina II. Dopo l'interruzione di losartan, i valori dell'ARP e dell'angiotensina II tornano al basale entro tre giorni.

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

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

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

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

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

#### Studi sull'ipertensione

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

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

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

#### Studio LIFE

Lo studio Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension [studio LIFE] è stato uno studio randomizzato in triplo cieco, controllato in attivo, condotto su 9193 pazienti ipertesi dai 55 agli 80 anni con ipertrofia ventricolare sinistra documentata all'ECG. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere Losartan 50 mg in monosomministrazione giornaliera o atenololo 50 mg in monosomministrazione giornaliera. In caso di mancato raggiungimento del livello pressorio desiderato (<140/90 mmHg), è stato aggiunto prima idroclorotiazide (12,5 mg) e, se necessario, il dosaggio di losartan o di atenololo è stato successivamente portato a 100 mg in monosomministrazione giornaliera. Altri farmaci antipertensivi, ad eccezione degli ACE inibitori, antagonisti dell'angiotensina II o beta-bloccanti venivano aggiunti se necessario per raggiungere l'obiettivo pressorio.

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

L'endpoint primario era un composito di mortalità e morbilità cardiovascolare misurate dalla riduzione dell'incidenza combinata di decesso cardiovascolare, ictus e infarto del miocardio. La pressione arteriosa è stata diminuita significativamente a livelli simili nei due gruppi. Il trattamento con losartan ha dato luogo ad una riduzione del rischio del 13,0% ( $p=0,021$ , intervallo di confidenza al 95% 0,77-0,98) rispetto ad atenololo nei pazienti che hanno raggiunto l'endpoint composito primario. Questo dato è stato attribuibile principalmente ad una riduzione del rischio di ictus. Il trattamento con losartan ha ridotto il rischio di ictus del 25% rispetto ad atenololo ( $p=0,001$ , intervallo di confidenza al 95% 0,63-0,89). I tassi di 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 antiipertensivo 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 per os 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 medicinale è stato somministrato con un pasto standard.

### Distribuzione

#### *Losartan*

Sia losartan che il suo metabolita attivo si legano per  $\geq 99\%$  alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina. Il volume di distribuzione del losartan è di 34 litri. Studi nei ratti indicano un passaggio di losartan attraverso la barriera emato-encefalica scarso, se non nullo.

#### *Idroclorotiazide*

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

### Biotrasformazione

#### *Losartan*

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

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

## Eliminazione

### *Losartan*

Le clearance plasmatiche del losartan e del suo metabolita attivo sono di circa 600 mL/min e 50 mL/min, rispettivamente. Le clearance renali del losartan e del suo metabolita sono circa 74 mL/min e 26 mL/min, rispettivamente. Quando 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 dosaggi 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 un dosaggio di 100 mg in monosomministrazione giornaliera non si verifica accumulo significativo nel plasma né del losartan né del suo metabolita attivo.

Il losartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che per via urinaria. Nell'uomo, in seguito a somministrazione orale di losartan marcato con <sup>14</sup>C, la radioattività viene ritrovata per il 35% circa nelle urine e per il 58% nelle feci.

### *Idroclorotiazide*

L'idroclorotiazide non viene metabolizzata ma è eliminata rapidamente 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 per cento della dose orale viene eliminata immodificata entro 24 ore.

## Caratteristiche dei pazienti

### *Losartan-Idroclorotiazide*

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

### *Losartan*

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

Studi di farmacocinetica hanno mostrato che l'AUC di losartan nei soggetti maschi sani giapponesi e non giapponesi non è differente. Tuttavia, l'AUC del metabolita acido carbossilico (E-3174) sembra essere differente tra i due gruppi, con un'esposizione di circa 1,5 volte più alta nei soggetti giapponesi rispetto ai soggetti non giapponesi. Non è noto il significato clinico di questi risultati.

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non hanno rivelato particolari pericoli per l'uomo 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 F<sub>1</sub>, è stata osservata quando le femmine venivano trattate prima e durante la gestazione. Come osservato negli studi con losartan da solo, le reazioni avverse fetali e neonatali, incluse tossicità renale e morte fetale, si sono verificate 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**

LOSAZID 50 mg + 12,5 mg e LOSAZID 100 mg + 25 mg:

cellulosa microcristallina (E460)

lattosio monoidrato

amido di mais pregelatinizzato

magnesio stearato (E572)

idrossipropilcellulosa (E463)

ipromellosa (E464)

LOSAZID 50 mg + 12,5 mg e LOSAZID 100 mg + 25 mg contengono anche titanio diossido (E171), giallo chinolina su alluminio idrato (E104) e cera carnauba (E903).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

LOSAZID 50 mg + 12,5 mg - Blister in PVC/PE/PVDC e copertura in foglio di alluminio in astucci da 14 e 28 compresse.

LOSAZID 100 mg + 25 mg - Blister in PVC/PE/PVDC e copertura in foglio di alluminio in astucci da 14 e 28 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**

Alfasigma S.p.A. – Via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO)

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

**LOSAZID 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film**

14 compresse AIC n. 031497023

28 compresse AIC n. 031497050

**LOSAZID 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film**

14 compresse AIC n. 031497035

28 compresse AIC n. 031497047

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

Data della prima autorizzazione:

**LOSAZID 50 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film:** 2 Gennaio 1997

**LOSAZID 100 mg + 25 mg compresse rivestite con film:** 1 Settembre 2001

Data del rinnovo più recente: 15 Giugno 2021

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco