RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC 100 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene 50 mg di losartan potassico, equivalente a 45,76 mg di losartan e 12,5 mg di idroclorotiazide (HCTZ).
Eccipiente con effetti noti:
Ogni compressa rivestita con film contiene 70,31 mg di lattosio monoidrato.

LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC 100 mg/25 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene 100 mg di losartan potassico, equivalente a 91,52 mg di losartan e 25 mg di idroclorotiazide (HCTZ).
Eccipiente con effetti noti:
Ogni compressa rivestita con film contiene 140,61 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Compresse rotonde (diametro 8,1 mm), di colore giallo, rivestite con film

LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC 100 mg/25 mg compresse rivestite con film
Compresse rotonde (diametro 10,7 mm), di colore giallo, rivestite con film

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Ipertensione
LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC 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).

Se clinicamente opportuno, si può considerare il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa nei pazienti in cui la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata.

La dose abituale di mantenimento è una compressa di LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC 50 mg/12.5 mg (losartan 50 mg/idroclorotiazide 12.5 mg) in mono somministrazione giornaliera. Per I pazienti che non rispondono adeguatamente a LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC 50 mg/12.5 mg, il dosaggio può essere aumentato ad una compressa di LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/idroclorotiazide 25 mg) in mono somministrazione giornaliera.
Il dosaggio massimo è di una compressa di LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC 100 mg/25 mg in mono somministrazione giornaliera. In generale l'effetto antiipertensivo viene raggiunto entro tre-quattro settimane dall'inizio della terapia. Losartan 100 mg/ idroclorotiazide 12.5 mg è disponibile per quei pazienti trattati con 100 mg di Losartan che richiedono un ulteriore controllo della pressione sanguigna. Losartan 100 mg/idroclorotiazide 12.5 mg non è disponibile per LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC. Questo dosaggio è disponibile per altri prodotti.

Popolazioni speciali
Uso negli anziani
Solitamente non è necessario un aggiustamento del dosaggio negli anziani. .

Uso nei pazienti con danno renale e nei pazienti in emodialisi
Non è necessario un aggiustamento del dosaggio iniziale nei pazienti con danno renale moderato (clearance della creatinina 30-50 ml/min). LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC compresse non è raccomandato nei pazienti in emodialisi. Le compresse di LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC non devono essere usate nei pazienti con grave danno renale (cioè con clearance della creatinina ≤30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Uso nei pazienti con deplezione del volume plasmatico
La deplezione di volume e/o di sodio deve essere corretta prima della somministrazione di LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC compresse.

Uso nei pazienti con compromissione epatica
LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica
Uso in bambini e adolescenti (<18 anni)
Non ci sono dati nei bambini e negli adolescenti. LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC non deve pertanto essere somministrato a bambini e adolescenti.

Modo di somministrazione

Losartan potassico/idroclorotiazide può essere somministrato con altri farmaci antiipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).
La compressa deve essere ingerita con una sufficiente quantità di liquido (per esempio un bicchiere d'acqua).
LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC può essere somministrato con o senza cibo.

4.3. Controindicazioni
- Ipersensibilità al losartan, ai derivati sulfamidici (come idroclorotiazide) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipokaliemia o ipercalcemia resistenti a terapia.
- Grave compromissione epatica; colestasi e ostruzione biliare.
- Iponatriemia refrattaria.
- Iperuricemia sintomatica/gotta.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min).
- Anuria.
- L'uso concomitante di LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o danno renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1,73 m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Losartan
Angioedema
I pazienti con anamnesi di angioedema (gonfiore del viso, delle labbra, della gola e/o della lingua) devono essere strettamente monitorati (vedere paragrafo 4.8).

Ipotensione e deplezione del volume plasmatico
Può verificarsi ipotensione sintomatica, soprattutto dopo la prima somministrazione, nei pazienti che presentano deplezione volemica e/o sodica in seguito ad una energica terapia diuretica, dieta iposalina, diarrea o vomito. Tali disturbi devono essere corretti prima della somministrazione di LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Squilibri elettrolitici
Gli squilibri elettrolitici sono comuni nei pazienti con danno renale, con o senza diabete, e devono essere tenuti in considerazione. Pertanto, la concentrazione plasmatica di potassio e i valori di clearance della creatinina devono essere attentamente monitorati; in particolare, i pazienti con insufficienza cardiaca e clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min devono essere tenuti sotto attenta osservazione.
Non è raccomandato l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o altri farmaci che possono aumentare il potassio sierico (ad es., prodotti contenenti trimetoprim) sostituti del sale contenenti potassio con LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione della funzionalità epatica
In base a dati di farmacocinetica, che dimostrano un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche di losartan nei pazienti cirrotici, LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di compromissione epatica da lieve a moderata. Non vi è esperienza terapeutica dell'uso di losartan nei pazienti con grave compromissione epatica. Pertanto, LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Compromissione della funzionalità renale
Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono state segnalate alterazioni della funzionalità renale, inclusa l'insufficienza renale (in particolare nei pazienti la cui funzionalità renale dipende dal sistema renina-angiotensina-aldosterone, ad esempio quelli con grave insufficienza cardiaca o disfunzione renale preesistente).
Come per altri farmaci che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, è stato segnalato un aumento dell'urea ematica e della creatinina sierica in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi unilaterale di un solo rene; queste alterazioni della funzionalità renale possono essere reversibili con l'interruzione della terapia. Il losartan deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi unilaterale di un solo rene.

Trapianto renale
Non ci sono dati disponibili in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

Iperaldosteronismo primario
I pazienti con iperaldosteronismo primario in genere non rispondono ai farmaci antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di losartan/ idroclorotiazide non è raccomandato.

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.

Coronaropatie e patologie cerebrovascolari
Come per altri antipertensivi, un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa in pazienti con patologia cardiovascolare e cerebrovascolare ischemica può causare infarto miocardico o ictus.

Insufficienza cardiaca
Nei pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza danno renale, esiste – come avviene con altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina – un rischio di grave ipotensione arteriosa e danno renale (spesso acuta).

Stenosi aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva
Come per altri vasodilatatori, è indicata particolare cautela nei pazienti con stenosi 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 nella riduzione della pressione arteriosa nella popolazione nera, rispetto alla popolazione non nera, possibilmente a causa della maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione nera ipertesa.

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

<u>Idroclorotiazide</u>
Ipotensione e squilibrio idroelettrolitico
Come per tutte le terapie antipertensive, in alcuni pazienti può verificarsi ipotensione sintomatica. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per rilevare i segni clinici di squilibrio idroelettrolitico, ad esempio deplezione del volume, iponatriemia, alcalosi ipocloremica, ipomagnesemia o ipokaliemia, che possono verificarsi in caso di diarrea o vomito intercorrenti. In questi pazienti, deve essere effettuata la determinazione periodica degli elettroliti sierici a intervalli appropriati. Iponatriemia da diluizione può verificarsi in pazienti edematosi in condizioni di clima caldo.

Effetti endocrini e metabolici
La terapia con i tiazidi può alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dei farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina (vedere paragrafo 4.5). Il diabete mellito latente si può manifestare durante la terapia con tiazidi.

I tiazidici possono ridurre l'escrezione urinaria di calcio e causare un aumento lieve e intermittente del calcio sierico. Una ipercalcemia marcata può evidenziare un iperparatiroidismo latente. La somministrazione di tiazidi deve essere interrotta prima di effettuare i test della funzione paratiroidea.

Aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi possono essere associati alla terapia diuretica con tiazidi.

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

Compromissione epatica
I tiazidi devono essere usati con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità epatica o epatopatia progressiva, in quanto possono causare colestasi intraepatica e alterazioni minori dell'equilibrio idroelettrolitico che possono precipitare in coma epatico.
Le compresse di LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC sono controindicate nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere i paragrafi 4.3 e 5.2).

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

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

• Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario: I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi comprendono l'insorgenza acuta di ridotta acuità visiva o dolore oculare e compaiono in genere da entro poche ore a una settimana dall'inizio del trattamento. Se non trattato, il glaucoma acuto ad angolo chiuso può causare la perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nell'interrompere la somministrazione di idroclorotiazide il più rapidamente possibile. Un pronto intervento medico o chirurgico può essere necessario qualora la pressione intraoculare dovesse rimanere non controllata. I fattori di rischio per sviluppare il glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alla sulfonamide o alla penicillina.

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

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

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Losartan
È stato riportato che la rifampicina e il fluconazolo riducono i livelli del metabolita attivo. Le conseguenze cliniche di queste interazioni non sono state valutate.

Come con altri farmaci che bloccano l'angiotensina II o i relativi effetti, l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (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 trimetoprim) possono portare a un aumento del potassio sierico. La somministrazione concomitante non è consigliata.
Come con altri medicinali che influiscono sull'escrezione di sodio, l'escrezione di litio può essere ridotta. Pertanto, in caso di somministrazione concomitante di sali di litio e antagonisti del recettore dell'angiotensina II, i livelli sierici di litio devono essere attentamente monitorati.

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II vengono somministrati contemporaneamente ai FANS (cioè inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico a dosi antinfiammatorie) e FANS non selettivi, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II o diuretici e FANS può portare a un aumentato rischio di peggioramento della funzionalità renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta, e a un aumento del potassio sierico, soprattutto nei pazienti con ridotta funzionalità renale pre-esistente. Tale 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 comportare un ulteriore deterioramento della funzionalità 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, iperkaliemia 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, amifostina: l'uso concomitante con questi farmaci ad azione ipotensiva, come effetto principale o indesiderato, può 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 e insulina)
Il trattamento con un tiazide può alterare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio del medicinale antidiabetico. La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da possibile insufficienza renale funzionale correlata all'idroclorotiazide.

Altri farmaci antipertensivi
Effetto additivo.

Resine colestiramina e colestipolo
L'assorbimento di idroclorotiazide è alterato in presenza di resine a scambio anionico. Singole dosi delle resine colestiramina o colestipolo legano l'idroclorotiazide e ne riducono l'assorbimento da parte del tratto gastrointestinale, fino all'85% e al 43% rispettivamente.

Corticosteroidi, ACTH
Aumento della deplezione elettrolitica, in particolare ipokaliemia.

Amine pressorie (ad es. adrenalina)
L'effetto delle amine pressorie può essere diminuito ma non abbastanza da precluderne l'uso.

Miorilassanti non depolarizzanti (ad es. tubocurarina):
È possibile un aumento della risposta ai miorilassanti.

Litio
I diuretici riducono la clearance renale del litio e comportano un rischio elevato 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, perché l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario un aumento del dosaggio di probenecid e sulfinpirazone. La somministrazione concomitante di un tiazidico può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Agenti anticolinergici (ad es. atropina, biperidene)
Aumento della biodisponibilità ai diuretici simil-tiazidici, per riduzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento gastrico.

Agenti citotossici (ad es. ciclofosfamide, metotrexato)
I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale dei medicinali citotossici e potenziare il loro effetto mielosoppressore.

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

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

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

Glicosidi digitalici
L'ipokaliemia o l'ipomagnesemia indotte da tiazidi possono favorire l'insorgenza di aritmie cardiache indotte da digitale.

Medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico
Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico e dell'ECG in caso di somministrazione di LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC con medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico (ad es. glicosidi digitalici e antiaritmici) e con i seguenti medicinali che inducono torsioni di punta (tachicardia ventricolare) (inclusi alcuni antiaritmici), essendo l'ipokaliemia un fattore predisponente alle torsioni di punta (tachicardia ventricolare):
- Antiaritmici di classe Ia (es. chinidina, idrochinidina, disopiramide).
- Antiaritmici di classe III (es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide).
- Alcuni antipsicotici (es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo).
- Altri (es. bepridil, cisapride, difemanile, eritromicina e.v., alofantrina, mizolastina, pentamidina, terfenadina, vincamina e.v.).

Sali di calcio
I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa di una ridotta escrezione. Se devono essere prescritti integratori di calcio, i livelli sierici di calcio devono essere monitorati e il dosaggio di calcio deve essere 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 iponatriemia sintomatica. È necessario il monitoraggio clinico e biologico.

Mezzi di contrasto iodati
In caso di disidratazione indotta da diuretici, esiste un rischio maggiore 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 o lassativi stimolanti o glicirrizina (contenuta nella liquirizia)
L'idroclorotiazide può aumentare lo squilibrio elettrolitico, soprattutto l'ipokaliemia.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento
Gravidanza
Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA)

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 ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'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 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 AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

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

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

Idroclorotiazide
C'è una limitata esperienza con l'idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo farmacologico d'azione l'uso di idroclorotiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni del bilancio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza un effetto benefico sul decorso della malattia.
L'idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'ipertensione in donne in gravidanza eccetto che in rare situazioni dove nessun altro trattamento potrebbe essere usato.

Allattamento
Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA)
Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC durante l'allattamento, LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

Idroclorotiazide
L'idroclorotiazide viene escreta nel latte materno umano in quantità minime. I tiazidi, causando intensa diuresi ad alte dosi, possono inibire la produzione di latte. L'uso di LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC durante l'allattamento non è raccomandato. Se LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC viene usato durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute il più basse possibile.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.
Tuttavia, nella guida di veicoli e nell'uso di macchinari, deve essere tenuta presente la possibilità che si verifichino occasionalmente capogiri o sonnolenza durante la terapia antipertensiva, in particolare all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati sono classificati in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza, secondo la convenzione seguente:

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 con losartan potassico e idroclorotiazide, non sono stati osservati effetti indesiderati specifici di questo medicinale di associazione. Gli effetti indesiderati sono stati limitati a quelli formalmente osservati con losartan e/o idroclorotiazide.

In studi clinici controllati per l'ipertensione essenziale, i capogiri sono stati l'unico effetto indesiderato segnalato come correlato alla sostanza, verificatosi con un'incidenza superiore al placebo nell'1% o più dei pazienti trattati con LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC.

Oltre a questi effetti, vi sono ulteriori effetti indesiderati segnalati dopo l'immissione in commercio del medicinale, secondo lo schema seguente:

Patologie epatobiliari
Raro: epatite

Esami diagnostici
Raro: iperkaliemia, aumento delle ALT

Gli effetti indesiderati osservati con uno dei singoli componenti e che possono essere effetti indesiderati potenziali con LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC sono i seguenti:

<u>Losartan</u>
Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate per il losartan negli studi clinici e nell'esperienza post–marketing:

Patologie del sistema emolinfopoietico
Non comune: anemia, porpora di Henoch-Schonlein, ecchimosi, emolisi
Non nota: trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Raro: 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.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Non comune: anoressia, gotta

Disturbi psichiatrici
Comune: insonnia
Non comune: ansia, disturbo d'ansia, disturbi di panico, confusione, depressione, sogni anomali, disturbi del sonno, sonnolenza, compromissione della memoria

Patologie del sistema nervoso
Comune: cefalea, capogiri
Non comune: nervosismo, parestesia, neuropatia periferica, tremore, emicrania, sincope
Non nota: disgeusia

Patologie dell'occhio
Non comune: visione offuscata, bruciore/sensazione di puntura, congiuntivite, diminuzione dell'acutezza visiva

Patologie dell'orecchio e del labirinto
Non comune: vertigini, tinnito

Patologie cardiache

Non comune: ipotensione, ipotensione ortostatica, sternalgia, angina pectoris, blocco atrio-ventricolare di secondo grado, evento cerebrovascolare, infarto del miocardio, palpitazioni, aritmie (fibrillazione atriale, bradicardia sinusale, tachicardia, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare)

Patologie vascolari
Non comune: vasculite
Non nota: effetti ortostatici correlati alla dose

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Comune: tosse, infezione del tratto respiratorio superiore, congestione nasale, sinusite, disturbi del seno
Non comune: disturbo faringeo, faringite, laringite, dispnea, bronchite, epistassi, rinite, congestione respiratoria

Patologie gastrointestinali
Comune: dolore addominale, nausea, diarrea, dispepsia
Non comune: stipsi, dolore ai denti, bocca secca, flatulenza, gastrite, vomito
Non nota: pancreatite

Patologie epatobiliari
Non nota: anormalità della funzione epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Non comune: alopecia, dermatite, pelle secca, eritema, vampate, fotosensibilità, prurito, eruzione cutanea, orticaria, sudorazione

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Comune: crampi muscolari, mal di schiena, dolore alle gambe, mialgia
Non comune: Dolore alle braccia, gonfiore delle articolazioni, male al ginocchio, dolore muscoloscheletrico, dolore alle spalle, rigidità, artralgia, artrite, coxalgia, fibromialgia, debolezza muscolare
Non nota: rabdomiolisi

Patologie renali e urinarie
Comune: danno renale, insufficienza renale
Non comune: nicturia, frequenza urinaria, infezione del tratto urinario

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Non comune: diminuzione della libido, disfunzione erettile / impotenza

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comune: astenia, affaticamento, dolore al petto
Non comune: edema facciale, edema, febbre
Non nota: sintomi simil-influenzali, malessere

Esami diagnostici
Comune: iperkaliemia, lieve riduzione di ematocrito e emoglobina, ipoglicemia
Non comune: lieve aumento dell'uremia e della creatininemia
Molto raro: aumento degli enzimi epatici e della bilirubina
Non nota: iponatremia

<u>Idroclorotiazide</u>
Patologie del sistema emolinfopoietico
Non comune: agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emolitica, leucopenia, porpora, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario
Raro: reazione anafilattica

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Non comune: anoressia, iperglicemia, iperuricemia, ipokaliemia, iponatremia

Disturbi psichiatrici
Non comune: insonnia

Patologie del sistema nervoso
Comune: cefalalgia

Patologie dell'occhio
Non comune: visione offuscata transitoria, xantopsia
Non noto: effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso

Patologie vascolari
Non comune: angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Non comune: distress respiratorio inclusi pneumonite e edema polmonare
Molto raro: Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4)

Patologie gastrointestinali
Non comune: sialoadenite, spasmi, irritazione dello stomaco, nausea, vomito, diarrea, stipsi

Patologie epatobiliari
Non comune: ittero (colestasi intraepatica), pancreatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Non comune: fotosensibilità, orticaria, necrolisi epidermica tossica
Non nota: lupus eritematoso cutaneo

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Non comune: crampi muscolari

Patologie renali e urinarie
Non comune: glicosuria, nefrite interstiziale, disfunzione renale, insufficienza renale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Non comune: febbre, capogiri

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi*)*
Frequenza non nota:cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)

Descrizione di reazioni averse selezionate
Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi emidemiologici, 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 tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9. Sovradosaggio
Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC. Il trattamento è sintomatico e di supporto. La terapia con LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC deve essere interrotta e il paziente posto sotto attenta osservazione. Misure suggerite sono l'induzione dell'emesi in caso di ingestione recente e la correzione della disidratazione, dello squilibrio elettrolitico, del coma epatico e dell'ipotensione tramite procedure validate.

Losartan
Sono disponibili dati limitati riguardo al sovradosaggio nell'uomo. La manifestazione più probabile di sovradosaggio sono l'ipotensione e la tachicardia; può verificarsi bradicardia da stimolazione parasimpatica (vagale). Se si verifica ipotensione sintomatica, istituire il trattamento di supporto.
Né il losartan né il suo metabolita attivo possono essere eliminati mediante emodialisi.

Idroclorotiazide
I segni e i sintomi più comunemente osservati sono quelli causati da deplezione di elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia, iponatriemia) 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 rimossa mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1. Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II e diuretici
Codice ATC: C09D A01

Associazione LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC

LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC è un'associazione di un antagonista del recettore dell'angiotensina II, losartan e un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide. L'associazione di questi componenti ha mostrato di avere un effetto antiipertensivo additivo sulla riduzione della pressione arteriosa, riducendo la pressione arteriosa in misura superiore alla riduzione raggiungibile con i due 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 dell'associazione LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC si mantiene per un periodo di 24 ore. In studi clinici di almeno un anno di durata, l'effetto antiipertensivo è stato mantenuto con il trattamento continuato. Nonostante la diminuzione significativa di pressione arteriosa, la somministrazione di losartan e 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.

l'associazione di losartan e idroclorotiazide 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
Il losartan è un antagonista recettoriale dell'angiotensina II (tipo AT_1) di sintesi. L'angiotensina II, un potente vasocostrittore, è l'ormone attivo principale del sistema renina-angiotensina ed è un fattore determinante nella fisiopatologia dell'ipertensione. L'angiotensina II si lega al recettore AT_1 presente in molti tessuti (ad es. muscolatura liscia vasale, ghiandole surrenali, reni e cuore) e stimola diversi importanti processi biologici, tra cui la vasocostrizione e il rilascio di aldosterone. Inoltre, l'angiotensina II stimola la proliferazione delle cellule della muscolatura liscia.

Il losartan blocca selettivamente il recettore AT_1. *In vitro* e *in vivo*, sia il losartan sia il suo metabolita carbossilico farmacologicamente attivo E-3174 bloccano tutte le azioni fisiologicamente rilevanti dell'angiotensina II, indipendentemente dall'origine e dal processo di sintesi.

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

Durante la somministrazione di losartan, la riduzione del feedback negativo dell'angiotensina II sulla secrezione di renina porta a un aumento dell'attività reninica del plasma (PRA, Plasma-Renin Activity). L'aumento della PRA dà luogo ad un aumento dell'angiotensina II nel plasma. Nonostante questi aumenti, l'attività antipertensiva e la soppressione della concentrazione plasmatica di aldosterone vengono mantenute, indicando un blocco efficace dei recettori dell'angiotensina II. Dopo l'interruzione di losartan, i valori di PRA e di angiotensina II tornano al basale entro 3 giorni.
Sia il losartan che il suo principale metabolita attivo hanno un'affinità molto maggiore per il recettore AT_1 che per il recettore AT_2. 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 losartan rispetto a pazienti trattati con ACE inibitori, l'incidenza di tosse riportata nei pazienti trattati con losartan o idroclorotiazide è risultata simile e significativamente inferiore rispetto ai pazienti trattati con un ACE inibitore. Inoltre, in un'analisi combinata di 16 studi clinici in doppio cieco su 4131 pazienti, l'incidenza di tosse riportata spontaneamente in pazienti trattati con losartan è risultata simile (3,1%) a quella di pazienti trattati con placebo (2,6%) o idroclorotiazide (4,1%), laddove l'incidenza con ACE inibitori è stata dell'8,8%.

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

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

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

Studi sull'ipertensione
In studi clinici controllati, la monosomministrazione giornaliera di losartan a pazienti con ipertensione essenziale da lieve a moderata ha prodotto riduzioni statisticamente significative della pressione sistolica e diastolica. I valori della pressione

arteriosa misurata 24 ore dopo la somministrazione, in confronto a quelli misurati 5-6 ore dopo la somministrazione hanno dimostrato una riduzione della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore; il naturale ritmo circadiano è stato mantenuto. La riduzione della pressione al termine dell'intervallo di somministrazione 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 provocato un aumento repentino della pressione arteriosa (*rebound*). Nonostante la marcata riduzione della pressione arteriosa, il losartan non ha avuto effetti clinici significativi sulla frequenza cardiaca.

Losartan ha uguale efficacia in entrambi i sessi, e nei soggetti ipertesi più giovani (di età inferiore a 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 idroclortiazide (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'Angiotensiva 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.

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

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

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.
Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.
Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

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

Idroclorotiazide
L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antipertensivo dei tiazidi non è del tutto noto. I tiazidi agiscono sul meccanismo di riassorbimento degli elettroliti del tubulo renale, aumentando in modo diretto l'escrezione di sodio e di cloruro in quantità approssimativamente equivalenti.

L'azione diuretica dell'idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività reninica plasmatica e la secrezione di aldosterone, con conseguente aumento di potassio nelle urine e perdita di bicarbonati, e riduzione di potassio sierico. Il legame renina-aldosterone è mediato dall'angiotensina II, pertanto la co-somministrazione 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 antipertensivo 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 ≥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 è ben assorbito e subisce un metabolismo di primo passaggio, da cui si formano un metabolita carbossilico attivo 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 ≥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% della dose di losartan somministrata per via endovenosa o orale è convertito nel suo metabolita attivo. Dopo somministrazione orale ed endovenosa di losartan potassico marcato con ^{14}C, la radioattività circolante nel plasma viene attribuita principalmente al losartan e al suo metabolita attivo. In circa l'1% dei soggetti che hanno partecipato agli studi, 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
La clearance plasmatica del losartan e del suo metabolita attivo è rispettivamente di circa 600 ml/min e 50 ml/min. La clearance renale del losartan e del suo metabolita attivo è rispettivamente di circa 74 ml/min e 26 ml/min. Quando il losartan viene somministrato per via orale, circa il 4% della dose è escreto immodificato nelle urine e circa il 6% della dose è escreto nelle urine come 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, la concentrazione plasmatica del losartan e del suo metabolita attivo si riduce in modo poliesponenziale, con un'emivita terminale rispettivamente di circa 2 ore e 6-9 ore. Con un dosaggio di 100 mg in monosomministrazione giornaliera non si verifica accumulo significativo nel plasma né del losartan né del suo metabolita attivo.

Il losartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che per via urinaria. Nell'uomo, in seguito a somministrazione orale di losartan marcato con ^{14}C, la radioattività viene ritrovata per il 35% circa nelle urine e per il 58% nelle feci.
Idroclorotiazide
L'idroclorotiazide non viene metabolizzata ma è eliminata rapidamente 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 percento della dose orale viene eliminata immodificata nelle urine entro 24 ore.

Caratteristiche nei 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.

Gli studi di farmacocinetica hanno dimostrato che l'AUC del losartan e non è differente tra soggetti maschi sani giapponesi e non giapponesi. 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.

Nè losartan nè il metabolita attivo possono essere rimossi con l'emodialisi.

5.3. Dati preclinici di sicurezza
I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia generale, genotossicità e potenziale cancerogeno. Il potenziale tossico dell'associazione LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC è stato valutato in studi di tossicità cronica condotti sul ratto e sul cane, per una durata di sei mesi, dopo somministrazione orale, e gli effetti osservati in questi studi con tale associazione sono stati provocati principalmente dal componente losartan. La somministrazione dell'associazione LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC ha indotto una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), un aumento di N-urea nel siero, una riduzione del peso del cuore (senza correlato istologico) e alterazioni gastrointestinali (lesioni delle mucose, ulcere, erosioni, emorragie). Non vi è stata evidenza di teratogenicità in ratti o conigli trattati con l'associazione di LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC. Tossicità fetale è stata osservata nei ratti, come evidenziato da un lieve aumento di coste soprannumerarie nella generazione F1, in caso di trattamento delle femmine di ratto prima e durante tutta la gestazione. Come osservato negli studi condotti sul losartan da solo, si sono verificati effetti avversi fetali e neonatali, inclusi tossicità renale e morte fetale, quando le ratte gravide sono state trattate con l'associazione di LOSARTAN E IDROCLOROTIAZIDE DOC durante la fase tardiva della gestazione e/o l'allattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti
Nucleo della compressa
Cellulosa microcristallina
Amido di mais pregelatinizzato
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa
Idrossipropilcellulosa
Ipromellosa
Titanio biossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2. Incompatibilità
Non pertinente.

6.3. Periodo di validità
3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione
Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore
Blister di PVC/PE/PVdC-alluminio: 14, 28, 30, 56 e 98 compresse.
Flacone in HDPE con tappo a vite in PP con un essiccante in gel di silice integrato confezioni da: 105, 112 e 120 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento
Non pertinente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
DOC Generici S.r.l.
Via Turati 40
20121 - Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
044475010 – 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film - 14 compresse in blister AL-PVC/PE/PVDC
044475022 - 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister AL-PVC/PE/PVDC

044475034 - 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister AL-PVC/PE/PVDC
044475046 - 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film - 56 compresse in blister AL-PVC/PE/PVDC
044475059 - 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film - 98 compresse in blister AL-PVC/PE/PVDC
044475061 - 100 mg/25 mg compresse rivestite con film - 14 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC
044475073 - 100 mg/25 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC
044475085 - 100 mg/25 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC
044475097 - 100 mg/25 mg compresse rivestite con film - 56 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC
044475109 - 100 mg/25 mg compresse rivestite con film - 98 compresse in blister AL/PVC/PE/PVDC
044475111– 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film -105 compresse in flacone HDPE
044475123– 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film -112 compresse in flacone HDPE
044475135– 50 mg/12,5 mg compresse rivestite con film -120 compresse in flacone HDPE
044475147–100 mg/25 mg compresse rivestite con film -105 compresse in flacone HDPE
044475150–100 mg/25 mg compresse rivestite con film -112 compresse in flacone HDPE
044475162–100 mg/25 mg compresse rivestite con film -120 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Ottobre 2016
Data dell'ultimo Rinnovo: 16 Febbraio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2023