

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 50 mg + 12,5 mg comprimidos revestidos por película

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 100 mg + 12,5 mg comprimidos revestidos por película

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 100 mg + 25 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 50 mg + 12,5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 50 mg de losartan de potássio e 12,5 mg de hidroclorotiazida (HCTZ).

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 100 mg + 12,5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 100 mg de losartan de potássio e 12,5 mg de hidroclorotiazida (HCTZ).

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 100 mg + 25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 100 mg de losartan de potássio e 25 mg de hidroclorotiazida (HCTZ).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 50 mg + 12,5 mg

Cada comprimido contém 183,5 mg de lactose mono-hidratada.

Cada comprimido contém 4,24 mg (0,108 mEq) de potássio.

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 100 mg + 12,5 mg

Cada comprimido contém 296,8 mg de lactose mono-hidratada.

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 100 mg + 25 mg

Cada comprimido contém 367 mg de lactose mono-hidratada.

Cada comprimido contém 8,48 mg (0,216 mEq) de potássio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 50 mg + 12,5 mg
Comprimidos brancos, oblongos, com ranhura numa das faces.

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 100 mg + 12,5 mg
Comprimidos revestidos por película, brancos e oblongos.

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 100 mg + 25 mg
Comprimidos brancos, oblongos biconvexos com ranhura numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz é indicado para o tratamento da hipertensão essencial em doentes cuja pressão arterial não está controlada de forma adequada com losartan ou hidroclorotiazida isoladamente. (ver secção 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)

4.2 Posologia e modo de administração

Hipertensão

Losartan + Hidroclorotiazida não deve ser utilizado como terapêutica inicial, mas em doentes cuja pressão arterial não está controlada de forma adequada com losartan de potássio ou hidroclorotiazida isoladamente.

É recomendada a titulação da dose com os componentes individuais (losartan e hidroclorotiazida).

Quando clinicamente apropriado, pode ser considerada uma alteração direta da monoterapia para a associação fixa em doentes cuja pressão arterial não está controlada de forma adequada.

A dose de manutenção habitual é de um comprimido de Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz (losartan 50 mg/ hidroclorotiazida 12,5 mg), uma vez por dia.

Para os doentes que não respondem de forma adequada ao Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz (losartan 50 mg/ hidroclorotiazida 12,5 mg) a posologia pode ser aumentada para um comprimido de Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz (losartan 100 mg/ hidroclorotiazida 25 mg), uma vez por dia.

A dose máxima é de um comprimido de Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz (losartan 100 mg/ hidroclorotiazida 25 mg), uma vez por dia. Geralmente, o efeito anti-hipertensor é alcançado em 3 a 4 semanas após o início da terapêutica. Losartan + Hidroclorotiazida

Farmoz (losartan 100 mg/ hidroclorotiazida 12,5 mg) está disponível para os doentes titulados a 100 mg de losartan que necessitam um controlo adicional da pressão arterial.

Utilização em doentes com compromisso renal e doentes em hemodiálise

Não são necessários ajustes posológicos iniciais em doentes com compromisso renal moderado (i.e. depuração da creatinina 30-50 ml/min). Os comprimidos de losartan e hidroclorotiazida não são recomendados em doentes em hemodiálise. Os comprimidos de Losartan + Hidroclorotiazida não devem ser utilizados em doentes com compromisso renal grave (i.e. depuração da creatinina <30 ml/min) (ver secção 4.3).

Utilização em doentes com depleção do volume intravascular

A depleção de volume e/ou de sódio deve ser corrigida antes da administração dos comprimidos de Losartan + Hidroclorotiazida.

Utilização em doentes com compromisso hepático

Os comprimidos de Losartan + Hidroclorotiazida são contraindicados em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

Utilização nos idosos

Geralmente não é necessário um ajuste posológico para os idosos.

Utilização em crianças e adolescentes (< 18 anos)

Não existe experiência em crianças e adolescentes. Consequentemente, Losartan + Hidroclorotiazida não deve ser administrado a crianças e adolescentes.

Modo de administração

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz pode ser administrado com outros medicamentos anti-hipertensores (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Os comprimidos de Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz devem ser tomados com um copo cheio de água.

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz pode ser administrado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipersensibilidade às substâncias derivadas da sulfonamida (como a hidroclorotiazida)
- Hipocalcemia ou hipercalcemia resistentes à terapêutica
- Compromisso hepático grave; colestase e distúrbios de obstrução biliar
- Hiponatremia refratária
- Hiperuricemia/gota sintomática
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- Compromisso renal grave (i.e., depuração da creatinina <30 ml/min)
- Anúria

O uso concomitante de Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Losartan

Angioedema

Doentes com história de angioedema (edema da face, lábios, garganta, e/ou língua) devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.8).

Hipotensão e depleção do volume intravascular

Pode ocorrer hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose, nos doentes com depleção de volume e/ou de sódio por terapêutica diurética intensa, dieta com restrição de sal, diarreia ou vômitos. Estas situações deverão ser corrigidas antes da administração dos comprimidos de Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz (ver secções 4.2 e 4.3).

Desequilíbrio eletrolítico

Nos doentes com compromisso renal, com ou sem diabetes, são frequentes os desequilíbrios eletrolíticos, que devem ser tratados. Consequentemente, as concentrações plasmáticas de potássio e os valores de depuração da creatinina devem ser cuidadosamente monitorizados; especialmente os doentes com insuficiência cardíaca e com uma depuração da creatinina entre 30-50 ml/min.

Não é recomendada a utilização concomitante de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio e substitutos do sal contendo potássio com losartan + hidroclorotiazida (ver secção 4.5).

Compromisso da função hepática

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz deve ser usado com precaução em doentes com história de compromisso hepático ligeiro a moderado, com base nos dados farmacocinéticos que demonstraram concentrações plasmáticas de losartan significativamente aumentadas em doentes com cirrose. Não há experiência terapêutica com losartan em doentes com compromisso hepático grave. Assim, Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Compromisso da função renal

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram notificadas alterações na função renal, incluindo insuficiência renal (especialmente, em doentes cuja função renal está dependente do sistema renina-angiotensina-aldosterona tais como os doentes com insuficiência cardíaca grave ou disfunção renal pré-existente).

Tal como acontece com os outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram também notificados aumentos da uremia e a creatinemia em doentes com estenose arterial renal bilateral ou estenose arterial renal em rim único. Estas alterações da função renal podem ser reversíveis após interrupção da terapêutica. Losartan deve ser usado com precaução em doentes com estenose arterial renal bilateral ou estenose arterial renal em rim único.

Transplante renal

Não há experiência em doentes com transplante renal recente.

Hiperaldosteronismo primário

De modo geral, os doentes com aldosteronismo primário não respondem aos fármacos anti-hipertensores que atuam através do sistema renina-angiotensina. Logo, não é recomendada a utilização dos comprimidos de Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz.

Doença coronária e doença cerebrovascular

Tal como acontece com qualquer medicamento anti-hipertensor, uma excessiva diminuição da pressão arterial em doentes com doença isquémica cardiovascular e cerebrovascular, pode resultar em enfarte do miocárdio ou AVC.

Insuficiência cardíaca

Em doentes com insuficiência cardíaca, com ou sem compromisso renal, existe – tal como com outros medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina – um risco de hipotensão arterial grave e compromisso renal (frequentemente agudo).

Estenose das válvulas aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como acontece com outros vasodilatadores, recomenda-se precaução especial em doentes com estenose aórtica ou mitral, ou com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Diferenças étnicas

Tal como observado com os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, o losartan e os outros antagonistas da angiotensina, aparentemente, são menos eficazes em reduzir a pressão arterial na raça negra do que nas outras raças. Isto deve-se possivelmente, à maior prevalência de situações de renina baixa na população hipertensa negra.

Gravidez

Os ARAIs não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser que a continuação da terapêutica com ARAI seja considerada essencial, as doentes a planear engravidar devem ser transferidas para terapêuticas anti-hipertensoras alternativas com um perfil de segurança estabelecido para utilização na gravidez. Quando é diagnosticada uma gravidez, o tratamento com ARAI deve ser imediatamente interrompido e, se apropriado, deve ser iniciada uma terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

Hidroclorotiazida

Hipotensão e desequilíbrio hidroeletrólítico

Tal como acontece com todas as terapêuticas anti-hipertensoras, pode ocorrer uma hipotensão sintomática em alguns doentes. Os doentes devem ser observados para deteção de sinais clínicos de desequilíbrio hidroeletrólítico, por ex., depleção do volume, hiponatremia, alcalose hipoclorémica, hipomagnesemia, ou hipocaliemia, os quais podem ocorrer durante episódios intercorrentes de vômitos ou diarreia. Dever-se-á realizar uma avaliação periódica dos eletrólitos séricos, a intervalos apropriados, nestes doentes. Pode ocorrer hiponatremia por diluição em doentes com edemas durante o tempo quente.

Efeitos metabólicos ou endócrinos

A terapêutica com tiazidas pode diminuir a tolerância à glucose. Poderá ser necessário ajustar a posologia dos medicamentos antidiabéticos, incluindo a insulina (ver secção 4.5). Durante a terapêutica com tiazidas, pode haver manifestação de uma diabetes mellitus latente.

As tiazidas podem diminuir a excreção urinária do cálcio e podem causar elevações ligeiras e intermitentes do cálcio sérico. Uma acentuada hipercalcemia pode evidenciar um hiperparatiroidismo não diagnosticado. Deve suspender-se a administração de tiazidas antes de se efetuarem testes da função paratiroideia.

Os medicamentos diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis de colesterol e de triglicéridos no sangue.

A terapêutica tiazídica pode precipitar, em alguns doentes, hiperuricemia e/ou crises de gota. Uma vez que o losartan diminui o ácido úrico, em combinação com a hidroclorotiazida atenua a hiperuricemia induzida pelo diurético.

Compromisso hepático

As tiazidas devem ser usadas com precaução em doentes com compromisso da função hepática ou doença hepática progressiva, uma vez que podem causar colestase intrahepática e porque alterações menores ao equilíbrio hidroeletrólítico podem precipitar coma hepático.

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3 e 5.2).

Cancro da pele não-melanoma

Em dois estudos epidemiológicos baseados no registo nacional de cancro da Dinamarca foi observado um aumento do risco de cancro da pele não-melanoma (NMSC) [carcinoma basocelular (BCC) e carcinoma espinocelular (SCC)] com uma dose cumulativa crescente de exposição a hidroclorotiazida (HCTZ). A atividade fotossensibilizadora da HCTZ pode atuar como mecanismo para o NMSC.

Os doentes em tratamento com HCTZ devem ser informados do risco de NMSC e aconselhados a observar regularmente a sua pele. Quaisquer novas lesões da pele suspeitas devem ser imediatamente comunicadas ao médico. Os doentes devem ser aconselhados a tomar medidas preventivas tais como limitação da exposição à luz solar e à radiação ultravioleta e, em caso de exposição, a utilização de proteção adequada com vista a minimizar o risco de cancro da pele. As lesões cutâneas suspeitas devem ser rapidamente examinadas, nomeadamente através de exames histológicos de biópsias. A utilização de HCTZ também poderá ter que ser reavaliada em doentes com antecedentes de NMSC (ver também secção 4.8).

Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado:

As sulfonamidas ou os medicamentos derivados das sulfonamidas podem causar uma reação idiossincrática que resulta em efusão coroidal com perda do campo visual, miopia transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem início agudo de acuidade visual diminuída ou dor ocular e ocorrem tipicamente ao fim de horas ou semanas após o início do tratamento com o fármaco. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar a perda permanente da visão. O tratamento primário consiste em interromper o tratamento o mais rápido possível. Pode ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado incluem antecedentes de alergia a sulfonamidas ou a penicilina.

Toxicidade respiratória aguda

Foram notificados casos muito raros graves de toxicidade respiratória aguda, incluindo síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS), após a toma de hidroclorotiazida. O edema pulmonar desenvolve-se tipicamente no espaço de minutos ou horas após a toma de hidroclorotiazida. No início, os sintomas incluem dispneia, febre, deterioração pulmonar e hipotensão. Em caso de suspeita de diagnóstico de ARDS, Losartan+Hidroclorotiazida Farmoz deve ser retirado e deve ser administrado o tratamento adequado. A hidroclorotiazida não deve ser administrada a doentes que tenham apresentado anteriormente ARDS após a toma de hidroclorotiazida.

Outros

Os doentes medicados com tiazidas, com ou sem antecedentes de alergia ou asma brônquica, podem apresentar reações de hipersensibilidade. Notificaram-se casos de exacerbação ou de ativação de lúpus eritematoso sistêmico com o uso das tiazidas.

Excipientes

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Losartan

Houve notificações de que a rifampicina e o fluconazol reduzem os níveis de metabolito ativo. As consequências clínicas destas interações não foram avaliadas.

Tal como outros fármacos que bloqueiam a angiotensina II ou os seus efeitos, a utilização concomitante de fármacos poupadores de potássio (por ex. espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio, podem conduzir a aumentos do potássio sérico. A medicação concomitante não é aconselhada.

Tal como outros medicamentos que afetam a excreção do sódio, a excreção do lítio pode ser reduzida. Logo, os níveis de lítio devem ser cuidadosamente monitorizados se os sais de lítio forem administrados concomitantemente com os antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Quando os antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com fármacos anti-inflamatórios não esteroides (i.e., inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX – 2), ácido acetilsalicílico em doses anti-inflamatórias) e AINEs não seletivos, pode ocorrer uma atenuação do efeito anti-hipertensor. A administração concomitante de antagonistas da angiotensina II ou diuréticos e de AINEs, pode levar a um aumento do risco de agravamento da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda e um aumento do potássio sérico, especialmente em doentes com fraca função renal pré-existente.

A associação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser hidratados de modo adequado e deve considerar-se a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante, e periodicamente a partir daí.

Em alguns doentes com compromisso da função renal em tratamento com fármacos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo os inibidores seletivos da COX – 2, a administração

concomitante de antagonistas dos recetores da angiotensina pode causar uma deterioração da função renal adicional. Habitualmente, estes efeitos são reversíveis.

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Outras substâncias que induzem hipotensão como os antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno, amifostina: A utilização concomitante com estes fármacos que baixam a pressão arterial, como efeito principal ou secundário, pode aumentar o risco de hipotensão.

Hidroclorotiazida

Quando administrados concomitantemente, os seguintes fármacos podem interferir com os medicamentos diuréticos tiazídicos:

Álcool, barbitúricos, narcóticos ou antidepressivos
Pode ocorrer potenciação da hipotensão ortostática.

Fármacos antidiabéticos (medicamentos orais e insulina)

O tratamento com uma tiazida pode influenciar a tolerância à glucose. Pode ser necessário um ajuste posológico do medicamento antidiabético. A metformina deve ser usada com precaução devido ao risco de acidose láctica induzida por possível insuficiência renal funcional relacionada com a hidroclorotiazida.

Outros medicamentos anti-hipertensores
Efeito aditivo.

Colestiramina e resinas de colestipol

A absorção da hidroclorotiazida é prejudicada pela presença de resinas permutadoras de aniões. Mesmo em doses únicas, tanto colestiramina como resinas de colestipol ligam-se à hidroclorotiazida e reduzem a sua absorção a partir do trato gastrointestinal até 85% e 43%, respetivamente.

Corticosteroides, ACTH

Depleção eletrolítica intensificada, especialmente hipocaliemia.

Aminas vasopressoras (p. ex. adrenalina)

Possível diminuição de resposta às aminas vasopressoras, não sendo, no entanto, suficiente para suspender o seu uso.

Relaxantes músculoesqueléticos, não despolarizantes (p. ex. tubocurarina):
Possível aumento da resposta ao relaxante muscular.

Lítio

Os medicamentos diuréticos reduzem a depuração renal do lítio e acrescentam um elevado risco de toxicidade por lítio; não é recomendado o uso simultâneo.

Medicamentos utilizados no tratamento da gota (probenecida, sulfinpirazona e alopurinol)
Pode ser necessário um ajuste posológico dos medicamentos uricosúricos, uma vez que a hidroclorotiazida pode aumentar o nível sérico de ácido úrico. Pode ser necessário um aumento posológico da probenecida ou da sulfinpirazona. A administração concomitante de uma tiazida pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

Medicamentos anticolinérgicos (p. ex. atropina, biperideno)

Aumento da biodisponibilidade dos diuréticos derivados das tiazidas devido a diminuição da motilidade gastrointestinal e da velocidade de esvaziamento do estômago.

Medicamentos citotóxicos (p. ex. ciclofosfamida, metotrexato)

As tiazidas podem reduzir a excreção renal dos medicamentos citotóxicos e potenciar os seus efeitos mielosupressores.

Salicilatos

Em caso de elevadas dosagens de salicilatos, a hidroclorotiazida pode aumentar o efeito tóxico dos salicilatos no sistema nervoso central.

Metildopa

Houve notificações isoladas de anemia hemolítica com a utilização concomitante de hidroclorotiazida e metildopa.

Ciclosporina

O tratamento concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de hiperuricemia e de complicações relacionadas com gota.

Glicosídeos digitálicos

A hipocaliemia ou a hipomagnesemia induzida pelas tiazidas pode favorecer o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos.

Medicamentos afetados pelos distúrbios no potássio sérico

É recomendada a monitorização periódica do potássio sérico e ECG quando Losartan + Hidroclorotiazida é administrado com medicamentos afetados pelos distúrbios no potássio sérico (p. ex., glicosídeos digitálicos e antiarrítmicos) e com os seguintes medicamentos (incluindo alguns antiarrítmicos) indutores de torsades de pointes (taquicardia ventricular),

sendo que a hipocaliemia constitui um fator predisponente para torsades de pointes (taquicardia ventricular):

- Antiarrítmicos da classe Ia (p. ex. quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- Antiarrítmicos da classe III (p. ex. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- Alguns antipsicóticos (p. ex. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amissulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol)
- Outros (p. ex. bepridilo, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, terfenadina, vincamina IV).

Sais de cálcio

Os diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis de cálcio sérico devido a diminuição da excreção. Se os suplementos de cálcio tiverem de ser prescritos, os níveis de cálcio devem ser monitorizados e a posologia do cálcio deve ser ajustada em conformidade.

Interações com as Análises Laboratoriais

Devido aos seus efeitos no metabolismo do cálcio, as tiazidas podem interferir nos testes à função paratiroideia (ver secção 4.4).

Carbamazepina

Risco de hiponatremia sintomática. É necessária monitorização clínica e biológica.

Meios de contraste com iodo

Em caso de desidratação induzida por diuréticos, existe um risco aumentado de insuficiência renal aguda, especialmente com doses elevadas do produto com iodo. Os doentes devem ser re-hidratados antes da administração.

Anfotericina B (parentérica), corticosteroides, ACTH, laxantes estimulantes, ou glicirrizina (encontrado no alcaçus).

A hidroclorotiazida pode intensificar o desequilíbrio eletrolítico, em particular a hipocaliemia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II (ARA II):

Não se recomenda a utilização de ARAII durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A utilização de ARAII é contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos inibidores da ECA durante o 1º trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existam dados de estudos

epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAI), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a continuação do tratamento com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAII deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a terapêutica com ARAII durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligoidrânio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3).

No caso de a exposição a ARAII ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Lactentes cujas mães estiveram expostas a ARAII, devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Hidroclorotiazida:

A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes.

A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de ação farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio eletrolítico e trombocitopenia.

A hidroclorotiazida não deve ser administrada no edema gestativo, hipertensão da gravidez ou pré-eclampsia, devido ao risco de diminuição do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem efeitos benéficos relativamente ao curso da doença.

A hidroclorotiazida não deve ser administrada na hipertensão essencial em mulheres grávidas exceto nas raras situações em que não pode ser utilizada outra terapêutica.

Amamentação

Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II (ARA II):

Devido a não se encontrar disponível informação sobre a utilização do losartan + hidroclorotiazida durante o aleitamento, o Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz não está recomendado e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança, durante o aleitamento, esteja estabelecido, particularmente em recém-nascidos ou lactentes pré termo.

Hidroclorotiazida:

A hidroclorotiazida é excretada no leite materno em pequenas quantidades. As tiazidas, quando utilizadas em doses elevadas que originem uma diurese intensa, podem inibir a produção de leite. A utilização de Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz durante o aleitamento não está recomendada. Se o Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz for utilizado durante o aleitamento, as doses devem ser mantidas as mais baixas possíveis.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudadas as reações sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, na condução ou utilização de máquinas, deve ter-se em conta que com a terapêutica anti-hipertensora podem ocorrer ocasionalmente, tonturas ou sonolência, especialmente no início do tratamento ou quando se aumenta a dose.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas abaixo são classificadas por classes de sistemas de órgãos e frequência, de acordo com a seguinte convenção:

| | |
|-------------------|---|
| Muito frequentes: | $\geq 1/10$ |
| Frequentes: | $\geq 1/100, < 1/10$ |
| Pouco frequentes: | $\geq 1/1.000, < 1/100$ |
| Raros: | $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ |
| Muito raros: | $< 1/10.000$ |
| Desconhecido: | não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis |

Nos ensaios clínicos efetuados com losartan de potássio e hidroclorotiazida, não se observaram reações adversas específicas a esta associação medicamentosa. As reações adversas limitaram-se aos anteriormente descritos com o sal losartan de potássio e/ou hidroclorotiazida.

Nos ensaios clínicos controlados para hipertensão essencial, tontura foi a única reação adversa notificada como relacionada com o fármaco, que ocorreu com uma incidência superior à do placebo em mais de 1 % dos doentes tratados com losartan e hidroclorotiazida.

Para além destes efeitos, foram notificadas as seguintes reações adversas após a introdução do medicamento no mercado:

| Classes de sistemas de órgãos | Reação adversa | Frequência |
|--------------------------------------|-------------------------------|------------|
| Afeções hepatobiliares | Hepatite | Raros |
| Exames complementares de diagnóstico | Hipercaliemia, aumento da ALT | Raros |

As reações adversas que foram observadas com um dos componentes individualmente, podendo constituir reações adversas potenciais do losartan potássio/hidroclorotiazida são as seguintes:

Losartan:

As reações adversas seguintes foram notificadas para o losartan em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização:

| Classes de sistemas de órgãos | Reação adversa | Frequência |
|--|--|------------------|
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Anemia, púrpura de Henoch-Schönlein, equimoses, hemólise | Pouco frequentes |
| | Trombocitopenia | Desconhecido |
| Cardiopatias | Hipotensão, hipotensão ortostática, esternalgia, angina de peito, bloqueio AV de grau II, acontecimentos cerebrovasculares, enfarte do miocárdio, palpitações, arritmias (fibrilhação auricular, bradicardia sinusal, taquicardia, taquicardia ventricular, fibrilhação ventricular) | Pouco frequentes |
| Afeções do ouvido e do labirinto | Vertigens, acufenos | Pouco frequentes |
| Afeções oculares | Visão turva, ardor/picada nos olhos, conjuntivite, diminuição da acuidade visual | Pouco frequentes |
| Doenças gastrointestinais | Dor abdominal, náuseas, diarreia, dispepsia | Frequentes |
| | Obstipação, dentergia, xerostomia, flatulência, gastrite, vômitos | Pouco frequentes |
| | Pancreatite | Desconhecido |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Astenia, fadiga, dor torácica | Frequentes |
| | Edema facial, edema, febre | Pouco frequentes |
| | Sintomas gripais, mal-estar geral | Desconhecido |
| Afeções hepatobiliares | Anomalias da função hepática | Desconhecido |

| Classes de sistemas de órgãos | Reação adversa | Frequência |
|---|---|------------------|
| Doenças do sistema imunitário | Hipersensibilidade: reações anafiláticas, angioedema incluindo tumefação da laringe e glote causando obstrução das vias aéreas e/ou tumefação da face, lábios, faringe, e/ou língua; o angioedema foi previamente notificado em alguns destes doentes para a administração de outros medicamentos, incluindo inibidores ECA | Raros |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Anorexia, gota | Pouco frequentes |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Cãibra muscular, dorsalgia, dor nos membros inferiores, mialgia | Frequentes |
| | Dor nos membros superiores, tumefação das articulações, dor nos joelhos, dor musculoesquelética, dor no ombro, rigidez, artralgia, artrite, coxalgia, fibromialgia, fraqueza muscular | Pouco frequentes |
| | Rabdomiólise | Desconhecido |
| Doenças do sistema nervoso | Cefaleia, tonturas | Frequentes |
| | Nervosismo, parestesia, neuropatia periférica, tremor, enxaqueca, síncope | Pouco frequentes |
| | Disgeusia | Desconhecido |
| Perturbações do foro psiquiátrico | Insónia | Frequentes |
| | Ansiedade, perturbação de ansiedade, perturbação de pânico, confusão, depressão, sonhos anormais, perturbação do sono, sonolência, compromisso da memória | Pouco frequentes |
| Doenças renais e urinárias | Compromisso renal, insuficiência renal | Frequentes |
| | Nictúria, polaquiúria, infeção do trato urinário | Pouco frequentes |

| Classes de sistemas de órgãos | Reação adversa | Frequência |
|--|---|------------------|
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | Diminuição da libido, disfunção erétil/impotência | Pouco frequentes |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Tosse, infecção respiratória superior, congestão nasal, sinusite, afeção sinusítica | Frequentes |
| | Desconforto na faringe, faringite, laringite, dispneia, bronquite, epistaxe, rinite, congestão das vias respiratórias | Pouco frequentes |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Alopecia, dermatite, pele seca, eritema, rubor, fotossensibilidade, prurido, erupção cutânea tipo rash, urticária, sudorese | Pouco frequentes |
| Vasculopatias | Vasculite | Pouco frequentes |
| | Efeitos ortostáticos relacionados com a dose | Desconhecido |
| Exames complementares de diagnóstico | Hipercaliemia, diminuição ligeira do hematócrito e da hemoglobina, hipoglicemia | Frequentes |
| | Aumento ligeiro da ureia e dos níveis séricos de creatinina | Pouco frequentes |
| | Aumento das enzimas hepáticas e da bilirrubina | Muito raros |
| | Hiponatremia | Desconhecido |

Hidroclorotiazida

| Classes de sistemas de órgãos | Reação adversa | Frequência |
|---|--|------------------|
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos) | Cancro da pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular) | Desconhecido |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Agranulocitose, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, púrpura, trombocitopenia | Pouco frequentes |
| Doenças do sistema imunitário | Reação anafilática | Raras |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Anorexia, hiperglicemia, hiperuricemia, hipocaliemia, hiponatremia | Pouco frequentes |
| Perturbações do foro psiquiátrico | Insónia | Pouco frequentes |

| Classes de sistemas de órgãos | Reação adversa | Frequência |
|--|--|------------------|
| Doenças do sistema nervoso | Cefalalgia | Frequentes |
| Afeções oculares | Visão turva transitória, xantopsia | Pouco frequentes |
| | Efusão coroidal | Desconhecido |
| Vasculopatias | Angeíte necrosante (vasculite, vasculite cutânea) | Pouco frequentes |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Sofrimento respiratório, incluindo pneumonia e edema pulmonar | Pouco frequentes |
| | Síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS) (ver secção 4.4). | Muito raras |
| Doenças gastrointestinais | Sialoadenite, espasmos, irritação gástrica, náuseas, vômitos, diarreia, obstipação | Pouco frequentes |
| Afeções Hepatobiliares | Icterícia (colestase intra-hepática), pancreatite | Pouco frequente |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Fotossensibilidade, urticária, necrólise epidérmica tóxica | Pouco frequentes |
| | Lúpus eritematoso cutâneo | Desconhecido |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Cãibras musculares | Pouco frequentes |
| Doenças renais e urinárias | Glicosúria, nefrite intersticial, disfunção renal, insuficiência renal | Pouco frequentes |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Febre, tonturas | Pouco frequentes |

Descrição de reações adversas selecionadas

Cancro da pele não-melanoma: Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa (ver também secções 4.4 e 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não há informação específica disponível sobre o tratamento da sobredosagem com losartan + hidroclorotiazida . O tratamento é sintomático e de apoio. A terapêutica com Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz deve ser interrompida e o doente observado cuidadosamente. As medidas sugeridas incluem indução do vômito, caso a ingestão tenha sido recente, e correção da desidratação, do desequilíbrio eletrolítico, do coma hepático e da hipotensão através dos procedimentos estabelecidos.

Losartan

As informações disponíveis sobre a sobredosagem no ser humano são limitadas. As manifestações mais prováveis de sobredosagem são hipotensão e taquicardia; pode ocorrer bradicardia devido a estimulação do parassimpático (vagal). Se ocorrer hipotensão sintomática, deve ser instituído tratamento de suporte.

Nem losartan nem o seu metabolito ativo podem ser removidos por hemodiálise.

Hidroclorotiazida

Os sinais e sintomas mais frequentemente observados são os causados por depleção eletrolítica (hipocaliemia, hipocloremia, hiponatremia) e desidratação resultantes de diurese excessiva. Se também tiverem sido administrados digitálicos, a hipocaliemia pode acentuar arritmias cardíacas.

Ainda não está estabelecido até que ponto a hidroclorotiazida é removível por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.2.2 Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores.
Modificadores do eixo renina-angiotensina. Antagonistas dos recetores da Angiotensina e diuréticos. Código ATC: C09DA01

Losartan + Hidroclorotiazida

Demonstrou-se que os componentes de Losartan + Hidroclorotiazida têm um efeito aditivo na redução da pressão arterial, que diminui em maior grau com esta associação do que com

cada um dos componentes isoladamente. Pensa-se que este efeito é resultado das ações complementares de ambos os componentes. Além disso, como resultado do seu efeito diurético, a hidroclorotiazida aumenta a atividade plasmática da renina e a secreção da aldosterona, diminui o potássio sérico e aumenta os níveis de angiotensina II. A administração de losartan bloqueia todas as ações fisiologicamente relevantes da angiotensina II e, através da inibição da aldosterona, tende a atenuar a perda de potássio associada ao diurético.

Foi demonstrado que losartan tem um efeito uricosúrico ligeiro e transitório. A hidroclorotiazida causa aumentos modestos no ácido úrico; a associação destas duas substâncias tende a atenuar a hiperuricemia induzida pelo diurético.

O efeito anti-hipertensor de Losartan + Hidroclorotiazida mantém-se durante 24 horas. Nos estudos clínicos com uma duração de, pelo menos, 1 ano, o efeito anti-hipertensor manteve-se com a continuação da terapêutica. Apesar da descida significativa na pressão arterial, a administração de Losartan + Hidroclorotiazida não teve qualquer efeito clinicamente significativo na frequência cardíaca. Nos ensaios clínicos, após 12 semanas de tratamento com 50 mg de losartan/12,5 mg de hidroclorotiazida, a pressão diastólica sentada, em vale, reduziu, em média, até 13,2 mmHg.

Losartan + hidroclorotiazida é eficaz na redução da pressão arterial em ambos os sexos, na raça negra e não negra, e tanto nos doentes mais novos (<65 anos) como nos idosos (≥65 anos), e é eficaz em todos os graus de hipertensão.

Losartan

Losartan é um antagonista do recetor (tipo AT1) da angiotensina II, produzido por via sintética, para administração oral. A angiotensina II, um potente vasoconstritor, é a principal hormona ativa do sistema renina/angiotensina e importante na determinação da fisiopatologia da hipertensão. A angiotensina II liga-se ao recetor AT1, que se encontra em vários tecidos (por exemplo, no músculo liso vascular, na glândula suprarrenal, nos rins e no coração), e provoca várias ações biológicas importantes, incluindo vasoconstrição e libertação de aldosterona. A angiotensina II também estimula a proliferação celular no músculo liso.

Losartan bloqueia seletivamente o recetor AT1. Tanto losartan como o seu metabolito ácido carboxílico farmacologicamente ativo E-3174 bloqueiam, in vitro e in vivo, todas as ações fisiologicamente relevantes da angiotensina II, independentemente da origem ou da via de síntese.

Losartan não tem um efeito agonista nem bloqueia outros recetores hormonais ou canais de iões importantes na regulação cardiovascular. Além disso, losartan não inibe a ECA (cininase II), a enzima que degrada a bradiquinina. Consequentemente, não há aumento dos efeitos indesejáveis mediados pela bradiquinina.

Durante a administração de losartan, a supressão da resposta negativa da angiotensina II na secreção da renina conduz a uma atividade acrescida desta última no plasma. Estes aumentos de atividade da renina plasmática conduzem a aumentos de angiotensina II no plasma. Apesar destes acréscimos, a atividade anti-hipertensora e a supressão da concentração plasmática de aldosterona mantêm-se, indicando um bloqueio eficaz ao recetor da angiotensina II. Após a interrupção do losartan, os valores da atividade da renina plasmática e angiotensina II baixam em 3 dias para os valores iniciais.

Tanto losartan como o seu principal metabolito ativo têm uma afinidade muito maior para o recetor AT1 do que para o recetor AT2. O metabolito ativo é 10 a 40 vezes mais ativo que o losartan numa relação de peso por peso.

Num estudo concebido especialmente para avaliar a incidência de tosse nos doentes tratados com losartan em comparação com doentes tratados com inibidores ECA, a incidência de tosse notificada pelos doentes a tomar losartan ou hidroclorotiazida foi semelhante e significativamente inferior à dos doentes tratados com inibidor ECA. Adicionalmente, numa análise global de 16 ensaios clínicos em dupla ocultação efetuados em 4131 doentes, a incidência da notificação espontânea de tosse em doentes tratados com losartan foi semelhante (3,1 %) à dos doentes tratados com placebo (2,6 %) ou com hidroclorotiazida (4,1 %), enquanto que a incidência com inibidores ECA foi de 8,8 %.

A administração de losartan de potássio a doentes hipertensos não diabéticos com proteinúria reduz significativamente a proteinúria, a excreção fracionada de albumina e da IgG. Losartan mantém a taxa de filtração glomerular e reduz a fração de filtração. Losartan, geralmente, causa uma descida no ácido úrico sérico (normalmente <0,4 mg/dl), que se manteve no tratamento crónico.

O losartan não tem qualquer efeito nos reflexos autónomos nem qualquer efeito mantido na norepinefrina plasmática.

Em doentes com insuficiência ventricular esquerda, doses de losartan de 25 mg e 50 mg produziram efeitos hemodinâmicos e neurohormonais positivos caracterizados por um aumento do índice cardíaco, por diminuições da pressão de encravamento ou pressão capilar pulmonar, da resistência vascular sistémica, da pressão arterial média sistémica e do ritmo cardíaco e uma redução nos níveis circulatórios da aldosterona e da noradrenalina, respetivamente. A ocorrência de hipotensão estava relacionada com a dose nos doentes com insuficiência cardíaca.

Estudos de Hipertensão

Nos estudos clínicos controlados, a administração de losartan uma vez por dia, a doentes com hipertensão essencial ligeira a moderada, produziu reduções estatisticamente significativas na pressão arterial sistólica e diastólica. A medição da pressão arterial 24

horas após administração em relação a 5-6 horas após administração demonstrou a redução da pressão arterial para além de 24 horas; foi mantido o ritmo diurno natural. A redução da pressão arterial, no final do intervalo das tomas, foi de aproximadamente 70-80 % do efeito observado 5-6 horas após administração.

A interrupção de losartan em doentes hipertensos não resultou numa subida abrupta da pressão arterial. Apesar da descida significativa de pressão arterial, o losartan não teve qualquer efeito clinicamente importante na frequência cardíaca.

O losartan é igualmente eficaz nos homens e nas mulheres, em doentes hipertensos novos (<65 anos) e idosos.

Estudo LIFE

O “Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)” foi um estudo de distribuição aleatória, em tripla ocultação, com controlo ativo, realizado em 9193 doentes hipertensos, com idades entre 55 e 80 anos, com hipertrofia ventricular esquerda documentada por ECG. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receber 50 mg de losartan, uma vez por dia ou 50 mg de atenolol, uma vez por dia. Se a pressão arterial alvo (<140/90 mmHg) não fosse alcançada era, primeiro, adicionada hidroclorotiazida (12,5 mg) e, se necessário, a dose de losartan ou atenolol era então aumentada para 100 mg uma vez por dia. Outros anti-hipertensores excluindo inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II e beta-bloqueadores, foram adicionados quando necessário para atingir a pressão arterial alvo.

A duração média de acompanhamento foi de 4,8 anos.

O parâmetro de avaliação final primário foi o composto pela morbidade e mortalidade cardiovascular avaliada pela redução na incidência combinada de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, e enfarte do miocárdio. A pressão arterial foi significativamente diminuída para valores idênticos nos dois grupos. O tratamento com losartan, em comparação com o atenolol, resultou numa diminuição do risco de 13,0 % ($p=0,021$, 95 % intervalo de confiança de 0,77-0,98) para doentes que atingiram o parâmetro de avaliação final primário composto. Este resultado foi sobretudo atribuível à redução da incidência de acidente vascular cerebral. O tratamento com losartan diminuiu o risco de acidente vascular cerebral em cerca de 25 % relativamente ao atenolol ($p= 0,001$ 95% intervalo de confiança 0,63-0,89). As taxas de morte cardiovascular e enfarte do miocárdio não foram significativamente diferentes entre os dois grupos de tratamento.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”) e VA NEPHRON-D (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”)) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercalemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II. Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico. O mecanismo do efeito anti-hipertensor dos diuréticos tiazídicos não é totalmente conhecido. As tiazidas interferem com os mecanismos tubulares renais de reabsorção dos eletrólitos, aumentando diretamente a excreção de sódio e de cloro em quantidades aproximadamente equivalentes. A ação diurética direta da hidroclorotiazida reduz o volume plasmático, aumenta a atividade plasmática da renina e aumenta a secreção da aldosterona, com aumentos consequentes no potássio urinário, perda de bicarbonato e diminuição do potássio sérico. A ligação renina-aldosterona é mediada pela angiotensina II, por isso, a administração concomitante de um antagonista dos recetores da angiotensina II tende a reverter a perda de potássio associada aos diuréticos tiazídicos.

O início da ação diurética, após administração oral, ocorre ao fim de 2 horas, a ação máxima em 4 horas e dura entre 6 e 12 horas e permanece até às 24 horas.

Cancro da pele não-melanoma:

Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa. Um estudo incluiu uma população constituída por 71 533 casos de BCC e por 8 629 casos de SCC, em 1 430 833 e

172 462 controlos, respetivamente, da população em estudo. Uma utilização elevada de HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg cumulativos) foi associada a uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 1,29 (95 % IC: 1,23-1,35) para BCC e 3,98 (95 % IC: 3,68-4,31) para SCC. Observou-se uma clara relação da resposta à dose cumulativa para BCC e SCC. Outro estudo revelou uma possível associação entre o carcinoma espinocelular (SCC) do lábio e a exposição à HCTZ: 633 casos de SCC do lábio foram identificados em 63 067 controlos da população, com base numa estratégia de amostragem em função do risco (risk-set sampling strategy)⁵. Foi demonstrada uma associação dose-resposta com uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 2,1 (95 % IC: 1,7-2,6), aumentando OR para 3,9 (95 % IC: 3,0-4,9) para uma utilização elevada (25 000 mg HCTZ) e para OR de 7,7 (95 % IC: 5,7-10,5) para a dose cumulativa mais elevada (aprox. 100 000 mg HCTZ) (ver também secção 4.4).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Losartan

Após administração oral, losartan é bem absorvido, e sofre um metabolismo de primeira passagem, formando um metabolito ativo ácido carboxílico e outros metabolitos inativos. A biodisponibilidade sistémica dos comprimidos de losartan é de aproximadamente 33 %. Os picos médios das concentrações de losartan e do seu metabolito ativo são alcançados em 1 hora e em 3-4 horas, respetivamente. Não se verificou qualquer efeito clinicamente importante no perfil da concentração plasmática de losartan, quando este foi administrado com uma refeição padronizada.

Distribuição

Losartan

Tanto losartan como o seu metabolito ativo estão ≥ 99 % ligados às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. O volume de distribuição de losartan é de 34 litros. Estudos em ratos indicam que losartan atravessa pouco ou nada a barreira hematoencefálica.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida atravessa a placenta, mas não a barreira hematoencefálica e é excretada no leite materno.

Biotransformação

Losartan

Cerca de 14 % de uma dose de losartan administrada oral ou intravenosamente são convertidos no seu metabolito ativo. Após a administração oral e intravenosa de losartan de potássio marcado em ^{14}C , a radioatividade plasmática circulante é atribuída principalmente ao losartan e ao seu metabolito ativo. Foi observada uma conversão mínima do losartan no seu metabolito ativo em cerca de um por cento dos indivíduos estudados.

Para além deste último, formam-se metabolitos inativos, incluindo dois metabolitos importantes formados por hidroxilação da cadeia colateral butilo, e um metabolito menor, glucuronido N-2 tetrazole.

Eliminação

Losartan

A depuração plasmática de losartan e do seu metabolito ativo é, respetivamente, cerca de 600 ml/min e de 50 ml/min. A depuração renal de losartan e do seu metabolito é de cerca de 74 ml/min e de 26 ml/min, respetivamente. Quando losartan é administrado oralmente, cerca de 4 % da dose é excretada sem alteração na urina e cerca de 6 %, na urina, sob a forma do metabolito ativo. As farmacocinéticas de losartan e do seu metabolito ativo são lineares com as doses orais de losartan de potássio até 200 mg.

Após administração oral, as concentrações plasmáticas de losartan e do seu metabolito ativo declinam polieponentialmente com uma semivida terminal de cerca de 2 horas e de 6-9 horas, respetivamente. Durante o tratamento com 100 mg, uma vez por dia, nem losartan nem o seu metabolito ativo se acumulam significativamente no plasma.

Tanto a excreção biliar como a urinária contribuem para a eliminação de losartan e dos seus metabolitos. Após uma dose oral de losartan marcado em ^{14}C , administrada ao homem, cerca de 35% da radioatividade é recuperada na urina e 58% nas fezes.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida não é metabolizada, mas é rapidamente eliminada pelos rins. A semivida plasmática da hidroclorotiazida pode variar entre 5,6 e 14,8 horas, quando os níveis plasmáticos podem ser seguidos durante pelo menos 24 horas. Pelo menos 61 % da dose oral é eliminada inalterada em 24 horas.

Características nos Doentes

Losartan + Hidroclorotiazida

As concentrações plasmáticas de losartan e do seu metabolito ativo e a absorção de hidroclorotiazida nos hipertensos idosos não são significativamente diferentes das verificadas nos hipertensos jovens.

Losartan

Após administração oral, em doentes com cirrose hepática alcoólica ligeira a moderada, as concentrações plasmáticas de losartan e do seu metabolito ativo foram, respetivamente, 5 e 1,7 vezes maiores do que as observadas nos voluntários jovens do sexo masculino.

Estudos de farmacocinética demonstraram que a AUC de losartan não é diferente em indivíduos saudáveis do sexo masculino Japoneses e não Japoneses. No entanto, a AUC do

metabolito ácido carboxílico (E-3174) parece ser diferente entre os dois grupos, com uma exposição de cerca de 1,5 vezes superior em indivíduos Japoneses do que em indivíduos não Japoneses. O significado clínico destes resultados é desconhecido.

Nem losartan nem o metabolito ativo podem ser removidos por hemodiálise.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia geral, genotoxicidade e potencial carcinogénico. O potencial tóxico da associação de Losartan + Hidroclorotiazida foi avaliado em estudos de toxicidade crónica durante um período até 6 meses, após administração oral em ratos e cães, e as alterações observadas nestes estudos com a associação, foram principalmente causados pelo losartan. A administração da associação de Losartan + Hidroclorotiazida induziu uma diminuição dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito), um aumento da ureia-N sérica, uma diminuição no peso do coração (sem correlação histológica) e alterações gastrointestinais (lesões, úlceras, erosão e hemorragias da membrana mucosa).

Não houve evidência de teratogenicidade em ratos ou coelhos tratados com a associação de Losartan + Hidroclorotiazida. Foi observada toxicidade fetal em ratos, tal como evidenciado por um ligeiro aumento de costelas supranumerárias na geração F1, quando as fêmeas foram tratadas antes e durante a gestação. Tal como observado em estudos com losartan isoladamente, ocorreram reações adversas fetais e neonatais, incluindo toxicidade renal e morte fetal, quando ratos fêmeas prenhes foram tratados com a associação de Losartan + Hidroclorotiazida durante a fase tardia da gestação e/ou aleitamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 50 mg + 12,5 mg

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 100 mg + 25 mg

Núcleo:

Celulose microcristalina

Lactose mono-hidratada

Hidroxipropilcelulose

Amido de milho pré-gelificado

Estearato de magnésio

Revestimento:

Hipromelose 2910 (5 cps)

Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 400

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 100 mg + 12,5 mg
Celulose microcristalina (E460)
Lactose mono-hidratada
Amido de milho pré-gelificado
Estearato de magnésio (E572)
Hidroxipropilcelulose (E463)
Opadry Y-1-1700 branco (hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio e polietilenoglicol 400)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 50 mg + 12,5 mg
Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 100 mg + 25 mg
3 anos.

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 100 mg + 12,5 mg
2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 50 mg + 12,5 mg
Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem.

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 100 mg + 12,5 mg
Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Manter a embalagem bem fechada.

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 100 mg + 25 mg
Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 50 mg + 12,5 mg
Os comprimidos são acondicionados em blister de PVC/ Alumínio.
Embalagens de 10, 30 e 60 comprimidos revestidos por película.

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 100 mg + 25 mg

Os comprimidos são acondicionados em blister de PVC/ Alumínio.
Embalagens de 10, 28, 30 e 60 comprimidos revestidos por película.

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 100 mg + 12,5 mg
Os comprimidos são acondicionados em blister branco e opaco de PVC/ Alumínio.
Embalagens de 10, 14, 28 e 60 comprimidos.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FARMOZ - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, nº 2 - Abrunheira
2710-089 Sintra
PORTUGAL

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<A completar com as informações específicas do medicamento>

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 50 mg + 12,5 mg

N.º de registo: 3841194 - 10 comprimidos revestidos por película, 50 mg + 12,5 mg,
blisters PVC/Alu

N.º de registo: 4706396 - 30 comprimidos revestidos por película, 50 mg + 12,5 mg,
blisters PVC/Alu

N.º de registo: 3841293 - 60 comprimidos revestidos por película, 50 mg + 12,5 mg,
blisters PVC/Alu

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 100 mg + 12,5 mg

N.º de registo: 5159652 – 10 comprimidos revestidos por película, 100 mg + 12,5 mg,
blister de PVC/Alu

N.º de registo: 5159660 – 14 comprimidos revestidos por película, 100 mg + 12,5 mg,
blister de PVC/Alu

N.º de registo: 5159678 – 28 comprimidos revestidos por película, 100 mg + 12,5 mg,
blister de PVC/Alu

| |
|---------------------------------------|
| APROVADO EM 25-03-2022 INFARMED |
|---------------------------------------|

N.º de registo: 5159702 – 60 comprimidos revestidos por película, 100 mg + 12,5 mg, blister de PVC/Alu

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 100 mg + 25 mg

N.º de registo: 5042056 – 10 comprimidos revestidos por película, 100 mg + 25 mg, blisters PVC/Alu

N.º de registo: 5109269 – 28 comprimidos revestidos por película, 100 mg + 25 mg, blisters PVC/Alu

N.º de registo: 5109277 – 30 comprimidos revestidos por película, 100 mg + 25 mg, blisters PVC/Alu

N.º de registo: 5042064 – 60 comprimidos revestidos por película, 100 mg + 25 mg, blisters PVC/Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 50 mg + 12,5 mg

Data da primeira autorização: 08 de janeiro de 2002

Data da renovação da autorização: 15 de dezembro de 2014

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 100 mg + 12,5 mg

Data da primeira autorização: 27 de novembro de 2008

Data da renovação da autorização: 28 de março de 2017

Losartan + Hidroclorotiazida Farmoz 100 mg + 25 mg

Data da primeira autorização: 12 de julho de 2007

Data da renovação da autorização: 15 de dezembro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO