

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Losartan Pfizer 25 mg compresse rivestite con film
Losartan Pfizer 50 mg compresse rivestite con film
Losartan Pfizer 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Losartan Pfizer 25 mg compresse rivestite con film:

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di losartan potassico.
Eccipienti: 20 mg di lattosio monoidrato per singola compressa rivestita con film.

Losartan Pfizer 50 mg compresse rivestite con film:

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di losartan potassico.
Eccipienti: 40 mg di lattosio monoidrato per singola compressa rivestita con film.

Losartan Pfizer 100 mg compresse rivestite con film:

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di losartan potassico.
Eccipienti: 80 mg di lattosio monoidrato per singola compressa rivestita con film.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Losartan Pfizer 25 mg compresse rivestite con film:

Comprese rivestite con film di colore bianco-biancastro, di forma ovale, biconvesse, con inciso "E" su un lato e "45" sull'altro lato.

Losartan Pfizer 50 mg compresse rivestite con film:

Comprese rivestite con film di colore bianco-biancastro, di forma ovale, biconvesse, con inciso "E" su un lato e "4" e "6" separate da un'incisione sull'altro lato. Le compresse possono essere divise in due metà uguali.

Losartan Pfizer 100 mg compresse rivestite con film:

Comprese rivestite con film di colore bianco-biancastro, di forma ovale, biconvesse, con inciso "E" su un lato e "47" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti e nei bambini e adolescenti di età compresa tra 6-18 anni
- Trattamento della patologia renale in pazienti adulti con ipertensione e diabete mellito di tipo 2 con proteinuria $\geq 0,5$ g/die nel contesto di un trattamento antiipertensivo.
- Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica (in pazienti ≥ 60 anni), quando il trattamento con gli ACE inibitori non è considerato adatto a causa di incompatibilità, specialmente tosse, o di controindicazione. I pazienti con insufficienza cardiaca che sono stati stabilizzati con un ACE inibitore non devono essere trasferiti a losartan. I pazienti devono avere una frazione di eiezione del ventricolo sinistro $\leq 40\%$ e devono essere stabilizzati con il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica.
- Riduzione del rischio di ictus in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra documentata con ECG (vedere paragrafo 5.1 Studio LIFE, Razza).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di Losartan Pfizer devono essere deglutite con un bicchiere di acqua.

Losartan Pfizer può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

Le compresse di Losartan Pfizer non sono disponibili nel dosaggio da 12,5 mg e pertanto non possono essere somministrate ai pazienti che devono essere trattati con dosi di losartan inferiori a 25 mg. Per questo dosaggio sono disponibili alternative sul mercato.

Ipertensione

Per la maggior parte dei pazienti, il dosaggio abituale iniziale e di mantenimento è di 50 mg in monosomministrazione giornaliera. L'effetto antiipertensivo massimo si ottiene dopo 3-6 settimane dall'inizio della terapia. Alcuni pazienti possono trarre un ulteriore beneficio aumentando il dosaggio a 100 mg in monosomministrazione giornaliera (al mattino). Losartan Pfizer può essere somministrato con altri farmaci antiipertensivi, specialmente con i diuretici (ad es. idroclorotiazide).

Ipertensione pediatrica

Vi sono dati limitati sull'efficacia e sulla sicurezza di losartan per il trattamento dell'ipertensione nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 6 ed i 18 anni (vedere paragrafo 5.1 Proprietà farmacodinamiche). Sono disponibili dati limitati di farmacocinetica in bambini ipertesi di età superiore ad un mese (vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Per i pazienti in grado di deglutire compresse, il dosaggio raccomandato è di 25 mg in monosomministrazione giornaliera in pazienti di peso > 20 e < 50 kg. In casi eccezionali il dosaggio può essere aumentato fino ad un massimo di 50 mg in monosomministrazione giornaliera. Il dosaggio deve essere aggiustato in base alla risposta pressoria.

Nei pazienti di peso > 50 kg, il dosaggio abituale è di 50 mg in monosomministrazione giornaliera. In casi eccezionali il dosaggio può essere aggiustato fino ad un massimo di 100 mg in monosomministrazione giornaliera. I dosaggi superiori a 1,4 mg/kg (o superiori a 100 mg) al giorno non sono stati studiati in pazienti pediatrici.

La somministrazione di Losartan non è raccomandata nei bambini di età inferiore ai 6 anni, in quanto i dati disponibili in questo gruppo di pazienti sono limitati.

Losartan non è raccomandato nei bambini con tasso di filtrazione glomerulare < 30 ml/min/1,73 m², in quanto non vi sono dati disponibili (vedere anche paragrafo 4.4).

Losartan non è raccomandato anche nei bambini con compromissione della funzione epatica (vedere anche paragrafo 4.4).

Pazienti ipertesi con diabete di tipo II e proteinuria ≥ 0,5 g/die:

Il dosaggio iniziale abituale è di 50 mg in monosomministrazione giornaliera. La dose può essere aumentata a 100 mg in monosomministrazione giornaliera in base alla risposta pressoria da un mese dopo l'inizio della terapia in poi. Losartan può essere somministrato con altri farmaci antiipertensivi (ad es. diuretici, calcioantagonisti, alfa o beta bloccanti, e farmaci a meccanismo d'azione centrale) e con insulina ed altri agenti ipoglicemizzanti di uso comune (ad es. sulfaniluree, glitazoni e inibitori della glucosidasi).

Insufficienza cardiaca

Il dosaggio iniziale abituale di Losartan Pfizer in pazienti con insufficienza cardiaca è 12,5 mg in monosomministrazione giornaliera. Il dosaggio deve essere in genere titolato ad intervalli settimanali (cioè 12,5 mg al giorno, 25 mg al giorno, 50 mg al giorno, 100 mg al giorno fino alla dose massima di 150 mg una volta al giorno) in base alla tollerabilità del paziente.

Riduzione del rischio di ictus in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra documentata all'ECG

Il dosaggio iniziale abituale è di 50 mg di Losartan Pfizer in monosomministrazione giornaliera. In base alla risposta pressoria, si deve aggiungere una bassa dose di idroclorotiazide e/o il dosaggio di Losartan Pfizer deve essere aumentato a 100 mg in monosomministrazione giornaliera in base alla risposta pressoria.

Popolazioni speciali

Uso in pazienti con deplezione del volume intravascolare:

Per i pazienti con deplezione del volume intravascolare (ad es. quelli trattati con diuretici ad alto dosaggio) deve essere presa in considerazione una dose iniziale di 25 mg in monosomministrazione giornaliera (vedere paragrafo 4.4).

Uso in pazienti con compromissione della funzione renale e in emodialisi:

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio iniziale in pazienti con compromissione della funzione renale e in emodialisi.

Uso in pazienti con compromissione della funzione epatica:

Deve essere preso in considerazione un dosaggio più basso per i pazienti con storia di compromissione della funzione epatica. Non vi è alcuna esperienza terapeutica in pazienti con grave compromissione della funzione epatica. Pertanto, losartan è controindicato in pazienti con grave compromissione della funzione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Uso negli anziani:

Sebbene si debba valutare l'inizio di una terapia con 25 mg in pazienti di età superiore ai 75 anni, nell'anziano di solito non è necessario un aggiustamento di dosaggio.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafi 4.4 e 6.1).
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave compromissione della funzione epatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità

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

Ipotensione e squilibrio idro-elettrolitico

In pazienti con deplezione di liquidi e/o sodio a seguito di forte terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito, può verificarsi ipotensione sintomatica specialmente dopo la prima dose e dopo aver aumentato la dose. Queste condizioni devono essere corrette prima della somministrazione di Losartan Pfizer, oppure quest'ultimo deve essere utilizzato ad un dosaggio iniziale inferiore (vedere paragrafo 4.2). Questo vale anche per i bambini da 6 a 18 anni di età.

Squilibrio elettrolitico

Gli squilibri elettrolitici sono comuni in pazienti con compromissione della funzione renale, con o senza diabete, e devono essere presi in considerazione. In uno studio clinico condotto su pazienti affetti da diabete di tipo 2 con nefropatia, l'incidenza di iperkaliemia è risultata più alta nel gruppo trattato con losartan rispetto al gruppo placebo (vedere paragrafo 4.8, "Ipertensione e diabete di tipo 2 con patologia renale - Esami diagnostici" e "Esperienza post-marketing - Esami diagnostici"). Pertanto, le concentrazioni plasmatiche di potassio ed i valori di clearance della creatinina devono essere strettamente monitorati, specialmente nei pazienti con insufficienza cardiaca e clearance della creatinina compresa tra 30 e 50 ml/min.

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

Compromissione epatica

In base a dati di farmacocinetica che dimostrano aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche di losartan nei pazienti cirrotici, nel caso di pazienti con anamnesi di compromissione della funzione epatica deve essere preso in considerazione un dosaggio inferiore. Non c'è esperienza terapeutica con losartan in pazienti con compromissione epatica grave. Losartan non deve, pertanto, essere somministrato a pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Losartan non è inoltre raccomandato nei bambini con compromissione della funzione epatica (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

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

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

Uso in pazienti pediatrici con compromissione renale

Losartan non è raccomandato nei bambini con tasso di filtrazione glomerulare $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, in quanto non vi sono dati disponibili (vedere paragrafo 4.2).

La funzione renale deve essere regolarmente monitorata nel corso del trattamento con losartan in quanto può andare incontro a deterioramento. Questo vale in modo particolare quando losartan è somministrato in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione) che possono compromettere la funzione renale.

Si è riscontrata compromissione della funzione renale con l'uso concomitante di losartan ed ACE-inibitori. Pertanto, non è raccomandato il loro uso concomitante (vedere paragrafo 4.5).

Trapianto di rene

Non c'è esperienza in pazienti con trapianto di rene recente.

Iperaldosteronismo primario

Pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono ai medicinali antiipertensivi che agiscono tramite inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di Losartan compresse non è raccomandato.

Cardiopatía coronarica e patologia cerebrovascolare

Come per altri agenti antiipertensivi, una riduzione eccessiva della pressione sanguigna in pazienti con ischemia cardiovascolare e patologia cerebrovascolare può causare infarto del miocardio o ictus.

Insufficienza cardiaca

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

Vi è esperienza terapeutica limitata con losartan nei pazienti con insufficienza cardiaca e concomitante grave compromissione della funzione renale, nei pazienti con grave insufficienza cardiaca (classe NYHA IV) come pure nei pazienti con insufficienza cardiaca ed aritmie cardiache sintomatiche potenzialmente letali. Pertanto, losartan deve essere usato con cautela in questi gruppi di pazienti. L'associazione di losartan con un beta-bloccante deve essere usata con cautela (vedere paragrafo 5.1).

Stenosi delle valvole aortica e mitrale, cardiomiopia ipertrofica ostruttiva

Come per altri vasodilatatori, è necessaria particolare cautela in pazienti con stenosi delle valvole aortica o mitrale, o con cardiomiopia ipertrofica ostruttiva.

Eccipienti

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

Gravidanza

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

Altre avvertenze e precauzioni

Come si è osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, losartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nel ridurre la pressione sanguigna nella popolazione di razza nera rispetto a quella di razza non nera, forse a causa di una maggiore prevalenza di una condizione di bassa renina nella popolazione nera ipertesa.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Altri agenti antiipertensivi possono aumentare l'azione ipotensiva di losartan. L'uso concomitante con altre sostanze che possono indurre ipotensione come effetto indesiderato (come antidepressivi triciclici, antipsicotici, baclofene e amifostina) può aumentare il rischio di ipotensione.

Losartan viene metabolizzato in prevalenza dal citocromo P450 (CYP2C9) a metabolita attivo carbossiacido. In uno studio clinico è stato visto che il fluconazolo (inibitore del CYP2C9) diminuisce l'esposizione al metabolita attivo di circa il 50%. È stato visto che il trattamento concomitante di losartan con rifampicina (induttore degli enzimi del metabolismo) ha dato luogo ad una riduzione del 40% della concentrazione plasmatica del metabolita attivo. La rilevanza clinica di questo effetto è sconosciuta. Non è stata vista alcuna differenza nell'esposizione con trattamento concomitante con fluvastatina (debole inibitore del CYP2C9).

Come per altri medicinali che bloccano l'angiotensina II o i suoi effetti, l'uso concomitante di altri medicinali che provocano ritenzione di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio: amiloride, triamterene, spironolattone) o che possono aumentare i livelli di potassio (ad es. eparina), o gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio, può portare ad aumenti del potassio sierico. La somministrazione simultanea non è consigliabile.

Durante la somministrazione concomitante di litio con ACE inibitori sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche del litio e tossicità. Sono stati riportati anche casi molto rari con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. La somministrazione concomitante di litio con losartan deve essere intrapresa con cautela. Se questa associazione viene ritenuta essenziale, è raccomandato il monitoraggio dei livelli di litio sierico durante l'uso concomitante.

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II vengono somministrati simultaneamente con farmaci antinfiammatori non steroidei (come inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico a dosaggi antinfiammatori e FANS non selettivi), può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antiipertensivo. La somministrazione concomitante di antagonisti dell'angiotensina II o diuretici e FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, e ad un incremento dei livelli sierici di potassio, specialmente nei pazienti con disfunzione renale preesistente. La somministrazione contemporanea deve essere effettuata con cautela, specialmente nel paziente anziano. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve prendere in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante, e successivamente con cadenza periodica.

L'utilizzo del doppio blocco (ad esempio con l'aggiunta di un ACE-inibitore ad un antagonista del recettore dell'angiotensina II) deve essere limitato a casi definiti individualmente con uno stretto monitoraggio della

funzionalità renale. Alcuni studi hanno mostrato che nei pazienti con patologia aterosclerotica definita, insufficienza cardiaca o diabete con danno d'organo, l'utilizzo del doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone, è associato con una frequenza più elevata di ipotensione, sincope, ipercaliemia e cambiamenti nella funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta) rispetto all'utilizzo di un singolo agente del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di losartan non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di losartan è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità conseguente all'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con Inibitori del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRAs), un simile rischio può esistere per questa classe di medicinali. Le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono passare 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 accertata una gravidanza, il trattamento con losartan deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione alla terapia con losartan durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere anche paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza"). In caso di esposizione a losartan dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio.

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

Allattamento

Poiché non sono disponibili informazioni sull'uso di losartan durante l'allattamento, losartan non è raccomandato durante l'allattamento e sono preferibili trattamenti alternativi con profili di sicurezza meglio stabiliti, specialmente quando si allatta un neonato o un bambino prematuro.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Losartan è stato valutato in studi clinici come segue:

- in uno studio clinico controllato su > 3000 pazienti adulti di età superiore ai 18 anni per l'ipertensione essenziale,
- in uno studio clinico controllato su 177 pazienti pediatriche ipertesi di età compresa tra 6 e 16 anni,
- in uno studio clinico controllato su > 9000 pazienti ipertesi di età compresa tra 55 e 80 anni con ipertrofia ventricolare sinistra,
- in uno studio clinico controllato su > 7700 pazienti adulti con insufficienza cardiaca cronica,
- in uno studio clinico controllato su > 1500 pazienti con diabete di tipo 2 con un'età \geq 31 anni con proteinuria.

In questi studi clinici, l'effetto indesiderato più comune sono state le vertigini.

La frequenza degli effetti indesiderati elencati di seguito viene definita usando la convenzione seguente:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: da $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Non comune: da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raro: da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Molto raro: $< 1/10.000$

Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Ipertensione

Negli studi clinici controllati su 3300 pazienti adulti di età ≥ 18 anni con ipertensione essenziale, sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

Classificazione per sistemi e organi	Effetto indesiderato	Frequenza
Patologie del sistema nervoso:	capogiro, vertigine sonnolenza, cefalea, disturbi del sonno	Comune Non comune
Patologie cardiache	palpitazioni, angina pectoris	Non comune
Patologie vascolari	ipotensione sintomatica (specialmente in pazienti con deplezione del volume intravascolare, ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca o trattati con diuretici ad alto dosaggio), effetti ortostatici correlati con la dose, eruzione cutanea	Non comune
Patologie gastrointestinali	dolore addominale, stipsi	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	astenia, affaticamento, edema	Non comune
Esami diagnostici	iperkaliemia aumento dei livelli dell'alanina aminotransferasi (ALT)*	Comune Raro

* solitamente si risolve in seguito all'interruzione del trattamento

Pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra

In uno studio clinico controllato su 9193 pazienti ipertesi di età compresa tra 55 e 80 anni con ipertrofia ventricolare sinistra, sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

Classificazione per sistemi e organi	Effetto indesiderato	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	capogiro	Comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	vertigine	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	astenia, affaticamento	Comune

Insufficienza cardiaca cronica

In uno studio clinico controllato su pazienti con insufficienza cardiaca cronica (vedere studio ELITE I, ELITE II, e HEAAL paragrafo 5.1), sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

Classificazione per sistemi e organi	Effetto indesiderato	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	capogiro cefalea	Comune Non comune

	parestesia	Raro
Patologie cardiache	sincope, fibrillazione atriale, danno cerebrovascolare	Raro
Patologie vascolari	ipotensione, inclusa ipotensione ortostatica	Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	anemia	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	dispnea, tosse	Non comune
Patologie gastrointestinali	diarrea, nausea, vomito	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	orticaria, prurito, eruzione cutanea	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	astenia, affaticamento	Non comune
Esami diagnostici	aumento dell'urea nel sangue, della creatinina sierica e del potassio sierico	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	iperkaliemia	Non comune*
Patologie renali e urinarie	compromissione renale, insufficienza renale	Comune

* comune in pazienti che hanno ricevuto 150 mg di losartan anziché 50 mg di losartan.

Ipertensione e diabete di tipo 2 con patologia renale

In uno studio clinico controllato su 1513 pazienti con diabete di tipo 2 di età ≥ 31 anni, con proteinuria (studio RENAAL, vedere paragrafo 5.1) gli effetti indesiderati più comuni, correlati al farmaco, segnalati per losartan sono stati i seguenti:

Classificazione per sistemi e organi	Effetto indesiderato	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	capogiro	Comune
Patologie vascolari	ipotensione	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	astenia, affaticamento	Comune
Esami diagnostici	ipoglicemia, iperkaliemia*	Comune

*In uno studio clinico controllato su pazienti con diabete di tipo 2 con nefropatia, il 9,9% dei pazienti trattati con le compresse di losartan presentavano iperkaliemia $> 5,5$ mmol/l e il 3,4% dei pazienti trattati con placebo.

I seguenti effetti indesiderati si sono verificati più frequentemente in pazienti che ricevevano losartan rispetto a quelli che ricevevano placebo:

Classificazione per sistemi e organi	Effetto indesiderato	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	anemia	Non nota
Patologie cardiache	sincope, palpitazioni	Non nota
Patologie vascolari	ipotensione ortostatica	Non nota
Patologie gastrointestinali	diarrea	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	dolore dorsale	Non nota
Patologie renali e urinarie	infezioni del tratto urinario	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni	sintomi simil-influenzali	Non nota

relative alla sede di somministrazione		
----------------------------------------	--	--

Esperienza post-marketing

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati nell'esperienza post-marketing:

Classificazione per sistemi e organi	Effetto indesiderato	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	anemia, trombocitopenia	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	tinnito	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità: reazioni anafilattiche, angioedema che comprende gonfiore della laringe e della glottide e 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 è stato segnalato in passato in connessione con la somministrazione di altri medicinali, compresi gli ACE-inibitori; vasculite, inclusa la porpora di Henoch-Schonlein.	Raro
Patologie del sistema nervoso	emicrania	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	tosse	Non nota
Patologie gastrointestinali	diarrea, pancreatite	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	malessere	Non nota
Patologie epatobiliari	epatite anormalità della funzione epatica	Raro Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	orticaria, prurito, eruzione cutanea, fotosensibilità	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	mialgia, artralgia, rabdomiolisi	Non nota
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	disfunzione erettile/impotenza	Non nota
Disturbi psichiatrici	depressione	Non nota
Esami diagnostici	iponatremia	Non nota

Patologie renali e urinarie:

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, nei pazienti a rischio sono state segnalate alterazioni della funzione renale inclusa insufficienza renale; queste alterazioni della funzione renale possono essere reversibili con l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Il profilo degli effetti indesiderati per i pazienti pediatrici sembra essere simile a quello osservato nei pazienti adulti. I dati nella popolazione pediatrica sono limitati.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di intossicazione

Sono disponibili dati limitati riguardo il sovradosaggio nell'uomo. I sintomi più probabili, a seconda dell'entità del sovradosaggio, sono ipotensione e tachicardia. Può verificarsi bradicardia da stimolazione parasimpatica (vagale).

Trattamento dell'intossicazione

Qualora dovesse verificarsi ipotensione sintomatica, deve essere iniziato il trattamento di supporto. Le misure da prendere variano a seconda della tempistica dell'assunzione del medicinale e della tipologia e gravità dei sintomi. Deve essere data priorità alla stabilizzazione del sistema circolatorio. A seguito dell'assunzione per via orale è indicata la somministrazione di una dose sufficiente di carbone attivo. In seguito deve essere effettuato uno stretto monitoraggio dei parametri vitali. Se necessario, i parametri vitali devono essere corretti.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II.
Codice ATC: C09CA01

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Losartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II (tipo AT₁) di sintesi, per uso orale. L'angiotensina II, un potente vasocostrittore, è l'ormone attivo primario del sistema renina/angiotensina ed è un fattore determinante nella fisiopatologia dell'ipertensione. L'angiotensina II si lega al recettore AT₁ presente in molti tessuti (ad es. muscolatura liscia vascolare, ghiandole surrenali, reni e cuore) e stimola diversi processi importanti biologici, tra cui la vasocostrizione e il rilascio dell'aldosterone. Inoltre, l'angiotensina II stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce.

Losartan blocca selettivamente il recettore AT₁. *In vitro* e *in vivo*, sia losartan che il suo metabolita farmacologicamente attivo, acido carbossilico E-3174 bloccano ogni attività fisiologicamente rilevante dell'angiotensina II, indipendentemente dall'origine e dal processo di sintesi.

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

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

Sia losartan che il suo metabolita attivo principale hanno un'affinità molto maggiore per il recettore AT₁ che per il recettore AT₂. A parità di peso, il metabolita attivo è da 10 a 40 volte più attivo di losartan.

Studi sull'ipertensione

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

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

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

Studio LIFE:

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

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

L'endpoint primario era l'endpoint composito di mortalità e morbilità cardiovascolari 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 attribuito principalmente ad una riduzione dell'incidenza 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.

Razza:

Nello studio LIFE i pazienti di razza nera trattati con losartan hanno avuto un rischio maggiore di incorrere nell'endpoint composito primario, cioè di subire un evento cardiovascolare (ad es. infarto del miocardio, morte cardiovascolare) e specialmente ictus, rispetto ai pazienti di razza nera trattati con atenololo. Pertanto i risultati osservati con losartan in confronto ad atenololo nello studio LIFE rispetto alla morbilità/mortalità cardiovascolare non sono applicabili ai pazienti di razza nera con ipertensione ed ipertrofia ventricolare sinistra.

Studio RENAAL:

Lo studio **Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan**, studio RENAAL, è stato uno studio clinico controllato effettuato a livello mondiale in 1513 pazienti con diabete di tipo 2 con proteinuria, con o senza ipertensione. 751 pazienti sono stati trattati con Losartan.

L'obiettivo dello studio era di dimostrare un effetto nefroprotettivo di Losartan Pfizer nei confronti ed in aggiunta ai benefici legati al solo controllo pressorio.

Pazienti con proteinuria e una creatinina sierica pari a 1,3 - 3,0 mg/dl sono stati randomizzati al trattamento con Losartan 50 mg in monosomministrazione giornaliera, titolato se necessario, per raggiungere una risposta pressoria, o con placebo, in un contesto di terapia antiipertensiva convenzionale che escludeva gli ACE-inibitori e gli antagonisti dell'angiotensina II.

Gli sperimentatori avevano ricevuto istruzioni per titolare il farmaco in studio a 100 mg al giorno, per quanto appropriato; il 72% dei pazienti ha preso la dose giornaliera da 100 mg per la maggior parte del tempo. Era consentito l'uso di altri agenti antiipertensivi (diuretici, calcioantagonisti, alfa e beta-bloccanti e anche antiipertensivi ad azione centrale) come trattamento supplementare, a seconda dei requisiti in entrambi i gruppi. I pazienti sono stati seguiti fino a 4,6 anni (3,4 anni in media).

L'endpoint primario dello studio era un endpoint composito di raddoppiamento della creatinina sierica, insufficienza renale allo stadio finale (necessità di dialisi o di trapianto) o decesso.

I risultati hanno mostrato che il trattamento con losartan (327 eventi) paragonato a placebo (359 eventi) ha dato luogo ad una riduzione del rischio del 16,1% ($p=0,022$) nel numero di pazienti che hanno raggiunto l'endpoint composito primario. Per i seguenti componenti individuali e combinati dell'endpoint primario, i risultati hanno mostrato una significativa riduzione del rischio nel gruppo trattato con Losartan: riduzione del rischio del 25,3% per il raddoppiamento della creatinina sierica ($p=0,006$); riduzione del rischio del 28,6% per insufficienza renale allo stadio finale ($p = 0,002$); riduzione del rischio del 19,9% per insufficienza renale allo stadio finale o decesso ($p=0,009$); riduzione del rischio del 21,0% per il raddoppiamento della creatinina sierica o insufficienza renale allo stadio finale ($p=0,01$).

Il tasso di mortalità per tutte le cause non è risultato significativamente differente nei due gruppi di trattamento.

In questo studio losartan è stato generalmente ben tollerato, come mostrato dal tasso di interruzione della terapia dovuta ad eventi avversi che è risultato paragonabile al gruppo placebo.

Studio HEAAL

Lo studio Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan (HEAAL) è uno studio clinico controllato che è stato condotto in tutto il mondo su 3834 pazienti di età compresa tra 18 e 98 anni con insufficienza cardiaca (NYHA di Classe II-IV) che erano intolleranti al trattamento con un ACE inibitore. I pazienti furono randomizzati a ricevere 50 mg di losartan una volta al giorno o losartan 150 mg, con un *background* di terapia convenzionale che escludeva gli ACE inibitori.

I pazienti sono stati seguiti per più di 4 anni (mediana 4,7 anni). L'endpoint primario dello studio era un endpoint composito di morte per tutte le cause o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

I risultati mostravano che il trattamento con 150 mg di losartan (828 eventi) comparato a 50 mg di losartan (889 eventi) risultava in una riduzione del rischio del 10,1% ($p=0,027$ 95% intervallo di confidenza 0,82-0,99) nel numero di pazienti che raggiungevano l'endpoint primario composito. Ciò è principalmente attribuibile ad una riduzione dell'incidenza di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Il trattamento con 150 mg di losartan riduceva il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca del 13,5% rispetto a 50 mg di losartan ($p=0,025$ 95% intervallo di confidenza 0,76-0,98). Il tasso di morte per tutte le cause non era significativamente differente tra i gruppi di trattamento. La compromissione renale, l'ipotensione e iperkaliemia sono state più comuni nel gruppo trattato con 150 mg rispetto a quello trattato con 50 mg, ma questi effetti indesiderati non hanno portato ad un numero di interruzioni del trattamento statisticamente maggiore nel gruppo trattato con 150 mg.

Studi ELITE I e ELITE II

Nello studio ELITE condotto per 48 settimane su 722 pazienti con insufficienza cardiaca (NYHA classe II-IV) non è stata osservata alcuna differenza fra i pazienti trattati con losartan e quelli trattati con captopril rispetto all'endpoint primario di cambiamento a lungo termine della funzione renale. L'osservazione, nello studio ELITE I, che losartan ha ridotto il rischio di mortalità rispetto a captopril, non è stata confermata dal successivo studio ELITE II, descritto sotto.

Nello studio ELITE II, Losartan 50 mg in monosomministrazione giornaliera (dosaggio iniziale 12,5 mg, aumentato a 25 mg, poi a 50 mg in monosomministrazione giornaliera) è stato confrontato con captopril 50 mg tre volte al giorno (dose iniziale 12,5 mg, aumentata a 25 mg e poi a 50 mg tre volte al giorno). L'endpoint primario di questo studio prospettico è stato la mortalità per tutte le cause.

In questo studio 3152 pazienti con insufficienza cardiaca (classe NYHA II-IV) sono stati seguiti per quasi due anni (mediana: 1,5 anni) per determinare se Losartan fosse superiore a captopril nel ridurre la mortalità per tutte le cause. L'endpoint primario non ha mostrato alcuna differenza statisticamente significativa fra Losartan e captopril nel ridurre la mortalità per tutte le cause.

In entrambi gli studi clinici controllati con farmaco di confronto (non controllati verso placebo) su pazienti con insufficienza cardiaca la tollerabilità di Losartan è stata superiore a quella di captopril misurata in base ad

un'incidenza significativamente più bassa di interruzioni della terapia dovute agli eventi avversi, e ad una frequenza di tosse significativamente più bassa.

Un aumento della mortalità è stato osservato nello studio ELITE II in un piccolo sottogruppo (22% di tutti i pazienti con insufficienza cardiaca) di pazienti che al basale prendevano beta-bloccanti.

Iperensione pediatrica

Gli effetti antiipertensivi di losartan sono stati dimostrati in uno studio clinico su 177 pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra 6 e 16 anni con peso corporeo > 20 kg ed un tasso di filtrazione glomerulare > 30 ml/min/1,73 m². Ai pazienti con peso corporeo > 20 kg e < 50 kg sono stati somministrati 2,5, 25 o 50 mg/die di losartan e ai pazienti con peso corporeo > 50 kg sono stati somministrati 5, 50 o 100 mg/die di losartan. Alla fine di tre settimane, losartan in monosomministrazione giornaliera ha diminuito la pressione arteriosa con modalità dose-dipendente.

In generale, c'è stata una dose-risposta. La relazione dose-risposta è stata molto evidente nel raffronto tra il gruppo di trattamento a dosaggio basso e quello a dosaggio medio (periodo I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), ma è stata attenuata nel raffronto tra il gruppo a dosaggio medio e quello a dosaggio alto (periodo I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). I dosaggi più bassi studiati, 2,5 mg e 5 mg, corrispondenti ad un dosaggio medio giornaliero di 0,07 mg/kg, non sono sembrati in grado di fornire un'efficacia antiipertensiva coerente.

Questi risultati sono stati confermati durante il periodo II dello studio nel quale i pazienti sono stati randomizzati a continuare losartan o placebo, dopo tre settimane di trattamento. La differenza nell'aumento della pressione arteriosa rispetto al gruppo placebo è stata più grande nel gruppo di trattamento a dosaggio medio (6,70 mmHg nel gruppo di trattamento a dosaggio medio vs. 5,38 mmHg nel gruppo di trattamento a dosaggio alto). L'aumento della pressione arteriosa diastolica di valle è stato tuttavia lo stesso nei pazienti trattati con placebo e in quelli che continuavano losartan al dosaggio più basso in ciascun gruppo, suggerendo ancora una volta che il dosaggio più basso in ciascun gruppo non ha avuto un effetto antiipertensivo significativo.

Gli effetti a lungo termine di losartan su crescita, pubertà e sviluppo generale non sono stati studiati. Anche l'efficacia a lungo termine della terapia antiipertensiva con losartan nell'infanzia per ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolari non è stata stabilita.

Nei bambini ipertesi (N=60) e normotesi (n=246) con proteinuria, l'effetto di losartan sulla proteinuria è stato valutato in uno studio clinico placebo e attivo-controllato (amlodipina) di 12 settimane. La proteinuria è definita come rapporto creatinina/proteine urinarie di ≥ 0,3. I pazienti ipertesi (da 6 fino a 18 anni di età) sono stati randomizzati per ricevere o losartan (n=30) o amlodipina (n=30). I pazienti normotesi (da 1 anno a 18 anni di età) sono stati randomizzati per ricevere o losartan (n=122) o placebo (n=124). Il losartan è stato somministrato in dosi da 0,7 mg/kg a 1,4 mg/kg (fino ad una dose massima di 100 mg/die). L'amlodipina è stata somministrata a dosi da 0,05 mg/kg a 0,2 mg/kg (fino ad una dose massima di 5 mg/die).

Nel complesso, dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti che avevano ricevuto losartan mostravano una riduzione statisticamente significativa rispetto alla proteinuria al basale del 36% rispetto all'aumento dell'1% nel gruppo placebo/amlodipina ($p \leq 0,001$). I pazienti ipertesi che avevano ricevuto losartan mostravano una riduzione della proteinuria al basale di -41,5% (95% CI -29,9;-51,1) rispetto a + 2,4% (95% CI -22,2;14,1) nel gruppo trattato con amlodipina. Il calo, sia della pressione sistolica che diastolica, era più elevato nel gruppo trattato con losartan (-5,5/-3,8 mmHg) rispetto al gruppo trattato con amlodipina (-0,1/+0,8 mmHg). Nei bambini normotesi si è osservato una piccola diminuzione della pressione sanguigna nel gruppo trattato con losartan (-3,7/-3,4 mmHg) rispetto al placebo. Non è stata notata alcuna correlazione significativa tra il calo della proteinuria e la pressione sanguigna, tuttavia è possibile che il calo della pressione sanguigna sia responsabile, in parte, di quello della proteinuria nel gruppo trattato con losartan. Gli effetti a lungo termine della riduzione della proteinuria nei bambini non sono stati studiati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

In seguito a somministrazione orale, losartan viene ben assorbito e sottoposto ad un metabolismo di primo passaggio, da cui si formano un metabolita attivo acido carbossilico e altri metaboliti inattivi. La biodisponibilità sistemica del losartan in compresse è di circa il 33%. Losartan e il suo metabolita attivo raggiungono picchi medi di concentrazione in 1 ora e in 3-4 ore, rispettivamente.

Distribuzione:

Sia losartan che il suo metabolita attivo si legano alle proteine plasmatiche in misura $\geq 99\%$, principalmente all'albumina. Il volume di distribuzione del losartan è di 34 litri.

Biotrasformazione:

Circa il 14% di una dose di losartan somministrata per via endovenosa o orale viene trasformata nel suo metabolita attivo. Dopo somministrazione orale o endovenosa di losartan potassico marcato con ^{14}C , la radioattività circolante nel plasma viene principalmente attribuita al losartan e al suo metabolita attivo. È stata osservata una conversione minima di losartan nel suo metabolita attivo in circa l'un per cento degli individui in studio. Oltre al metabolita attivo, si formano anche dei metaboliti inattivi.

Eliminazione:

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

Dopo somministrazione orale, le concentrazioni plasmatiche del losartan e del suo metabolita attivo si riducono in modo poliesponenziale, con un'emivita terminale 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/endovenosa di losartan marcato con ^{14}C , la radioattività viene ritrovata per il 35%/43% circa nelle urine e per il 58%/50% nelle feci.

Caratteristiche dei pazienti:

Le concentrazioni plasmatiche di losartan e del suo metabolita attivo osservate nei pazienti anziani ipertesi non sono significativamente differenti da quelle osservate nei pazienti ipertesi giovani.

Nelle pazienti ipertese i livelli plasmatici di losartan sono risultati due volte più alti rispetto agli uomini ipertesi, mentre i livelli plasmatici del metabolita attivo non sono differenti fra uomini e donne.

Nei pazienti con cirrosi epatica alcolica da lieve a moderata, i livelli plasmatici di losartan e del suo metabolita attivo a seguito di somministrazione orale sono stati rispettivamente 5 e 1,7 volte più alti rispetto ai giovani volontari maschi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Le concentrazioni plasmatiche di Losartan non sono alterate in pazienti con una clearance della creatinina al di sopra di 10 ml/minuto. Rispetto ai pazienti con funzione renale normale, l'AUC di losartan è circa 2 volte più alta nei pazienti in emodialisi.

Le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo non sono alterate in pazienti con compromissione della funzione renale o in emodialisi.

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

Farmacocinetica nei pazienti pediatrici

La farmacocinetica di losartan è stata studiata in 50 pazienti pediatrici ipertesi di età > 1 mese fino a < 16 anni dopo la monosomministrazione giornaliera orale di circa 0,54 fino a 0,77 mg/kg di losartan (dosaggi medi).

I risultati hanno mostrato che il metabolita attivo viene formato da losartan in tutti i gruppi di età. I risultati hanno mostrato che le farmacocinetiche di losartan dopo somministrazione orale sono state generalmente simili nei neonati e nei bambini che tentano i primi passi, nei bambini in età prescolare, nei bambini in età scolare e negli adolescenti. Le farmacocinetiche del metabolita differiscono maggiormente tra i gruppi di età. Quando si confrontano i bambini in età prescolare con gli adolescenti queste differenze diventano statisticamente significative. L'esposizione in neonati/bambini piccoli era relativamente alta.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non evidenziano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia generale, genotossicità e carcinogenicità potenziale. Negli studi di tossicità a dosaggio ripetuto, la somministrazione di losartan ha provocato una riduzione nei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito), un aumento dei livelli sierici dell'urea-N ed aumenti occasionali della creatinina sierica, una riduzione del peso del cuore (senza correlati istologici) e modificazioni gastrointestinali (lesioni della mucosa, ulcere, erosioni, emorragie). Come per altre sostanze che agiscono direttamente sul sistema renina-angiotensina, si è visto che losartan ha indotto effetti avversi nella fase avanzata dello sviluppo fetale, che hanno causato morte fetale e malformazioni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato

Amido di mais pregelatinizzato

Idrossipropilcellulosa

Magnesio stearato

Rivestimento:

Idrossipropilcellulosa

Ipromellosa

Diossido di titanio (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PE/PVDC-Alluminio:

Confezioni da 7, 10, 14, 15, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 210 e 280 compresse rivestite con film.

Flaconi HDPE con tappo in polipropilene:

Confezioni:

25 mg: 90, 100 compresse rivestite con film.

50 mg: 30, 50, 100 compresse rivestite con film.

100 mg: 30, 50, 100 compresse rivestite con film.

Confezione ospedaliera: 1000 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina

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

039981016/M - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
039981028/M - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981030/M - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981042/M - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 15 Compresse in blister PVC/PE/PVDC Al
039981055/M - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 21 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981067/M - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981079/M - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981081/M - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981093/M - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981105/M - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981117/M - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981129/M - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981131/M - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981143/M - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981156/M - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 210 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981168/M - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 280 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981170/M - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse in flacone HDPE
039981182/M - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse in flacone HDPE
039981194/M - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 1000 Compresse in flacone HDPE Confezione Ospedaliera
039981206/M - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981218/M - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981220/M - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981232/M - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 15 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981244/M - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 21 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981257/M - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981269/M - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981271/M - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981283/M - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981295/M - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981307/M - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981319/M - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981321/M - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981333/M - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981345/M - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 210 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981358/M - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 280 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981360/M - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse in flacone HDPE
039981372/M - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse in flacone HDPE
039981384/M - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse in flacone HDPE
039981396/M - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 1000 Compresse in flacone HDPE Confezione Ospedaliera

039981408/M - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981410/M - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981422/M - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981434/M - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 15 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981446/M - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 21 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981459/M - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981461/M - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981473/M - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981485/M - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981497/M - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981509/M - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981511/M - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981523/M - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981535/M - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981547/M - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 210 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981550/M - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 280 Compresse in blister PVC/PE/PVDC /Al
039981562/M - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse in flacone HDPE
039981574/M - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse in flacone HDPE
039981586/M - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse in flacone HDPE
039981598/M - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 1000 Compresse in flacone HDPE Confezione
Ospedaliera

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

05/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

08/2012