

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Losartan Krka 12,5 mg compresse rivestite con film
Losartan Krka 25 mg compresse rivestite con film
Losartan Krka 50 mg compresse rivestite con film
Losartan Krka 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 12,5 mg, 25 mg, 50 mg o 100 mg di losartan potassico: equivalente a 11,4 mg, 22,9 mg, 45,8 mg e 91,5 mg di losartan rispettivamente.

Eccipienti con effetto noto: lattosio monoidrato

Losartan Krka 12,5 mg: 13,7 mg per compressa

Losartan Krka 25 mg: 27,3 mg per compressa

Losartan Krka 50 mg: 54,7 mg per compressa

Losartan Krka 100 mg: 109,3 mg per compressa

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Losartan Krka 12,5 mg: compressa ovale, convessa, gialla, rivestita con film.

Losartan Krka 25 mg: compressa ovale, convessa, gialla, rivestita con film, con una incisione su un lato. La compressa può essere divisa in due parti uguali.

Losartan Krka 50 mg: compressa rivestita con film bianco, rotonda, convessa, con una incisione su un lato e i bordi smussati. La linea d'incisione non serve per dividere la compressa.

Losartan Krka 100 mg: compressa rivestita con film bianca, ovale, convessa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti e nei bambini ed adolescenti tra i 6 e i 18 anni di età.
- Trattamento della malattia renale in pazienti adulti con ipertensione e diabete mellito di tipo 2 con proteinuria $\geq 0,5$ g/die come parte di un trattamento antipertensivo (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).
- Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica in pazienti adulti, quando il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) non è considerato adatto a causa di incompatibilità, specialmente tosse, o controindicazioni. I pazienti con insufficienza cardiaca che sono stati stabilizzati con un ACE inibitore non devono essere passati al losartan. I pazienti devono avere una frazione di eiezione del ventricolo sinistro $\leq 40\%$ e devono essere clinicamente stabili e in regime di trattamento stabilito per l'insufficienza cardiaca cronica.
- Riduzione del rischio di ictus in pazienti adulti con ipertrofia ventricolare sinistra documentata da ECG (vedere paragrafo 5.1 studio LIFE, Race).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione

La dose abituale iniziale e di mantenimento è, per la maggior parte dei pazienti, 50 mg una volta al giorno. L'effetto antipertensivo massimo si ottiene dopo 3-6 settimane dall'inizio della terapia. Alcuni pazienti possono trarre un ulteriore beneficio aumentando la dose a 100 mg una volta al giorno (al mattino).

Il losartan può essere somministrato con altri farmaci antipertensivi, specialmente con i diuretici (per es. idroclorotiazide) (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Pazienti ipertesi con diabete di tipo II con proteinuria $\geq 0,5$ g/die

La dose iniziale abituale è di 50 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata fino a 100 mg una volta al giorno in base alla risposta sanguigna pressoria a partire da un mese dopo l'inizio della terapia. Losartan può essere somministrato con altri agenti antipertensivi (ad es. diuretici, bloccanti del canale del calcio, alfa o beta-bloccanti, e agenti ad azione centrale) (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1), nonché con insulina e altri agenti ipoglicemizzanti comuni (ad es. sulfoniluree, glitazone e inibitori della glucosidasi).

Insufficienza cardiaca

La dose iniziale di losartan in pazienti con insufficienza cardiaca è di 12,5 mg una volta al giorno. La dose deve generalmente essere titolata ad intervalli settimanali (ad es. 12,5 mg al giorno, 25 mg al giorno, 50 mg al giorno, 100 mg al giorno, fino ad una dose massima di 150 mg al giorno) in base alla tollerabilità da parte del paziente.

Riduzione del rischio di accidente cerebrovascolare nei pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra documentata da ECG

La dose iniziale abituale è di 50 mg di losartan una volta al giorno. Deve essere aggiunta una dose bassa di idroclorotiazide e/o la dose di losartan deve essere aumentata a 100 mg una volta al giorno in base alla risposta pressoria.

Popolazioni speciali

Uso nei pazienti con deplezione del volume intravascolare

Nei pazienti con deplezione del volume intravascolare (ad es. quelli trattati con alte dosi di diuretici), deve essere presa in considerazione una dose iniziale di 25 mg una volta al giorno (vedere il paragrafo 4.4).

Uso nei pazienti con compromissione della funzione renale e in emodialisi

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

Uso nei pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti con storia di compromissione epatica, deve essere presa in considerazione una dose più bassa. Non vi è alcuna esperienza terapeutica nei pazienti con grave compromissione epatica. Pertanto, il losartan è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

6 mesi – meno di 6 anni

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia nei bambini di età compresa tra 6 mesi e meno di 6 anni. I dati al momento disponibili sono descritti nei paragrafi 5.1 e 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla posologia.

Da 6 anni a 18 anni

Per i pazienti in grado di deglutire le compresse, la dose raccomandata è 25 mg una volta al giorno in pazienti di peso > 20 e < 50 kg. In casi eccezionali la dose può essere aumentata fino ad un massimo di

50 mg una volta al giorno. La dose deve essere aggiustata in base alla risposta pressoria.

Nei pazienti di peso >50 kg, la dose abituale è 50 mg una volta al giorno. In casi eccezionali la dose può essere aggiustata fino ad un massimo di 100 mg una volta al giorno. Le dosi superiori a 1,4 mg/kg (o superiori a 100 mg) al giorno non sono state studiate nei pazienti pediatrici.

Il losartan non è consigliato nei bambini di età inferiore a 6 anni, in quanto i dati disponibili in questo gruppo di pazienti sono limitati.

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

Inoltre il losartan non è consigliato nei bambini con compromissione della funzione epatica (vedere anche il paragrafo 4.4).

Uso negli anziani

Sebbene nei pazienti di età superiore a 75 anni si debba valutare l'inizio di una terapia con 25 mg, non è di solito necessario un aggiustamento della dose negli anziani.

Modo di somministrazione

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

Le compresse di losartan possono essere somministrate indipendentemente dai pasti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 4.4 e nel paragrafo 6.1).
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere i paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave compromissione epatica.
- L'uso concomitante di Losartan Krka con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

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 il paragrafo 4.8).

Ipotensione e squilibrio idro-elettrolitico

Nei pazienti con deplezione di volume- e/o sodio a seguito di forte terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito, specialmente dopo la prima dose e dopo aver aumentato la dose, è probabile che si verifichi ipotensione sintomatica. Queste condizioni vanno corrette prima della somministrazione del losartan oppure deve essere utilizzata una dose iniziale più bassa (vedere il paragrafo 4.2). Questo vale anche nei bambini dai 6 ai 18 anni di età.

Squilibrio elettrolitico

Devono essere presi in considerazione gli squilibri elettrolitici che sono comuni nei pazienti con compromissione renale, con o senza diabete. In uno studio clinico condotto su pazienti affetti da diabete di tipo 2 con nefropatia, l'incidenza di iperkalemia è risultata più alta nel gruppo trattato con il losartan rispetto al gruppo placebo (vedere il paragrafo 4.8). Pertanto, le concentrazioni plasmatiche di potassio e i valori di clearance della creatinina devono essere strettamente monitorati, specialmente nei pazienti con insufficienza cardiaca e clearance della creatinina compresa tra 30 e 50 ml/min. L'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri farmaci che possono aumentare il potassio sierico (ad es. prodotti contenenti trimetoprim) con il losartan non è consigliato (vedere il paragrafo 4.5).

Compromissione epatica

In base a dati di farmacocinetica, che dimostrano significativi aumenti delle concentrazioni plasmatiche di losartan nei pazienti cirrotici, deve essere presa in considerazione una dose più bassa per i pazienti con anamnesi di compromissione epatica. Non c'è esperienza terapeutica con il losartan nei pazienti con compromissione epatica grave. Pertanto, il losartan non deve essere somministrato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere i paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2). Il losartan non è consigliato nei bambini con compromissione epatica (vedere il paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina, sono stati riportati cambiamenti della funzione renale, inclusa insufficienza renale, (in particolare, nei 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 riportati anche aumenti dell'urea ematica e della creatinina sierica nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria tributaria di un rene unico; queste alterazioni della funzione renale possono essere reversibili con l'interruzione della terapia. Il losartan deve essere usato con cautela nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria tributaria di un rene unico.

Uso in pazienti pediatrici con compromissione renale

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

La funzione renale deve essere monitorata con regolarità nel corso della terapia con il losartan in quanto può andare incontro a deterioramento. Questo vale in particolare quando il 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 del losartan ed ACE-inibitori. Pertanto, non è consigliato il loro uso concomitante (vedere paragrafo 4.5).

Trapianto di rene

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

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario generalmente non rispondono ai medicinali antipertensivi che agiscono tramite inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, non è consigliato l'uso di losartan.

Cardiopatía coronarica e malattia cerebrovascolare

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

Insufficienza cardiaca

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

Non c'è esperienza terapeutica sufficiente con il 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 pericolose per la vita. Il losartan deve pertanto essere usato con cautela in questi gruppi di pazienti. Deve essere usata con cautela l'associazione del losartan con un beta-bloccante (vedere il paragrafo 5.1).

Stenosi delle valvole aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come con altri farmaci vasodilatatori, si deve prestare particolare cautela nei pazienti con stenosi delle

valvole aortica o mitrale, o con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Eccipienti

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

Gravidanza

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

Altre avvertenze e precauzioni

Come si è osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, il 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, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di una condizione di bassa renina nella popolazione nera ipertesa.

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Altri medicinali antipertensivi possono aumentare l'azione ipotensiva del losartan. L'uso concomitante con altre sostanze che possono indurre ipotensione come reazione avversa (quali gli antidepressivi triciclici, gli antipsicotici, il baclofene e l'amifostina può aumentare il rischio di ipotensione.

Il losartan viene metabolizzato in prevalenza dal citocromo P450 (CYP)2C9 a metabolita attivo carbossiacido. In uno studio clinico è stato riportato che il fluconazolo (inibitore del CYP2C9) diminuisce l'esposizione al metabolita attivo di circa il 50%. È stato rilevato che il trattamento concomitante del losartan con la 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 non è nota. Non è stata notata alcuna differenza nell'esposizione con trattamento concomitante con la fluvastatina (debole inibitore del CYP2C9).

Come con 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: l'amiloride, il triamterene, lo spironolattone) o possono aumentare i livelli di potassio (ad es. l'eparina, medicinali contenenti trimetoprim), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono portare ad aumenti del potassio sierico. La somministrazione simultanea non è consigliabile.

Durante la co-somministrazione 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 co-somministrazione del litio con il losartan deve essere intrapresa

con cautela. Se questa associazione viene ritenuta essenziale, si raccomanda 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 gli inibitori selettivi della COX-2, l'acido acetilsalicilico a dosi antinfiammatorie e i FANS non selettivi), può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. 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 negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve prendere in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante, e tale monitoraggio deve poi essere effettuato periodicamente.

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso del losartan non è consigliato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere il paragrafo 4.4). L'uso del losartan è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere i 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), rischi simili possono esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con il losartan deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

In caso di esposizione al losartan dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio.

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

Allattamento

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

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

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, deve essere tenuto in considerazione il fatto che si possono occasionalmente verificare capogiri o sonnolenza quando si guidano veicoli o si usano macchinari durante la terapia antipertensiva, in particolare all'inizio della terapia o con l'aumento della dose.

4.8 Effetti indesiderati

Il losartan è stato valutato negli studi clinici come segue:

- in uno studio clinico controllato in > 3000 pazienti adulti di età pari o superiore ai 18 anni per l'ipertensione essenziale
- in uno studio clinico controllato in 177 pazienti pediatriche ipertesi tra i 6 e i 16 anni di età
- in uno studio clinico controllato in > 9000 pazienti ipertesi tra i 55 e gli 80 anni di età con ipertrofia ventricolare sinistra (vedere studio LIFE, paragrafo 5.1)
- in uno studio clinico controllato in > 7700 pazienti adulti con insufficienza cardiaca cronica (vedere gli studi ELITE I, ELITE II e HEAAL, paragrafo 5.1)
- in uno studio clinico controllato in > 1500 pazienti con diabete di tipo 2 di età pari o superiore ai 31 anni con proteinuria (vedere lo studio RENAAL, paragrafo 5.1)

In questi studi clinici la reazione avversa più comune è stata il capogiro.

- Molto comune ($\geq 1/10$),
- Comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$),
- Non comune (da $\geq 1/1000$ a $<1/100$),
- Raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1000$),
- Molto raro ($<1/10.000$),
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. La frequenza delle reazioni avverse rilevate da studi clinici controllati con placebo e dall'esperienza post- marketing:

Reazione avversa	Frequenza della reazione avversa per indicazione				Altro
	Ipertensione	Pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra	Insufficienza cardiaca cronica	Ipertensione e diabete di tipo 2 con patologia renale	Esperienza post-marketing
Patologie del sistema emolinfopoietico					
anemia			comune		Frequenza non nota
trombocitopenia					Frequenza non nota
Disturbi del sistema immunitario					
Reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche, angioedema* e vasculite **					raro
Disturbi psichiatrici					
depressione					Frequenza non nota
Patologie del sistema nervoso					
capogiro	comune	comune	comune	comune	
sonnolenza	non comune				
cefalea	non comune		non comune		
Disturbi del sonno	non comune				
parestesia			raro		
emicrania					Frequenza non nota

disgeusia					Frequenza non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto					
vertigini	comune	comune			
tinnito					Frequenza non nota
Patologie cardiache					
palpitazioni	Non comune				
angina pectoris	Non comune				
sincope			raro		
Fibrillazione atriale			raro		
Accidente cerebrovascolare			raro		
Patologie vascolari					
Ipotensione (ortostatica), inclusi effetti ortostatici dose-correlati	Non comune		comune	comune	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche					
dispnea			Non comune		
tosse			Non comune		Frequenza non nota
Patologie gastrointestinali					
Dolore addominale	Non comune				
costipazione	Non comune				
diarrea			Non comune		Frequenza non nota
nausea			Non comune		
vomito			Non comune		
Patologie epatobiliari					
pancreatite					Frequenza non nota
epatite					raro
Anomalie della funzionalità epatica					Frequenza non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					
orticaria			Non comune		Frequenza non nota
prurito			Non comune		Frequenza non nota
eruzione	Non comune		Non comune		Frequenza non nota
fotosensibilità					Frequenza non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo					
mialgia					Frequenza non nota
artralgia					Frequenza non nota
rabdomiolisi					Frequenza non nota
Patologie renali e urinarie					
Compromissione renale			comune		
Insufficienza renale			comune		

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella					
Disfunzione erettile/impotenza					Frequenza non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione					
astenia	Non comune	comune	Non comune	comune	
affaticamento	Non comune	comune	Non comune	comune	
edema	Non comune				
malessere					Frequenza non nota
Esami diagnostici					
iperpotassiemia	comune		Non comune [†]	comune [‡]	
Alanina aminotrasferasi aumentata (ALT) [§]	raro				
Aumento dell'urea nel sangue, della creatinina sierica e del potassio sierico			comune		
iponatriemia					Frequenza non nota
ipoglicemia				comune	

*Incluso gonfiore della laringe, della glottide, del viso, delle labbra, della faringe e/o della gola (che causa ostruzione delle vie aeree); in alcuni di questi pazienti è stato precedentemente segnalato angioedema in relazione alla somministrazione di altri medicinali, inclusi gli ACE inibitori

**Incluso porpora di Henoch-Schönlein.

‖In particolar modo in pazienti con deplezione intravascolare, es. Pazienti con insufficienza cardiaca grave o in trattamento con alte dosi di diuretici

† Comune in pazienti che assumevano 150 mg di losartan invece di 50 mg

‡In uno studio clinico condotto su pazienti con diabete di tipo 2 con nefropatia, il 9,9% dei pazienti trattati con losartan compresse e il 3,4% dei pazienti trattati con placebo ha sviluppato iperpotassiemia > 5,5 mmol/l

§ Di solito si risolve dopo l'interruzione

Le seguenti reazioni avverse si sono verificate con maggiore frequenza in pazienti che assumevano losartan piuttosto che il placebo (frequenza non nota): dolore alla schiena, infezione del tratto urinario, e sintomi simil influenzali

Patologie renali e urinarie

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

Popolazione pediatrica

Il profilo delle reazioni avverse nei pazienti pediatrici sembra essere simile a quello osservato nei pazienti adulti. I dati nella popolazione pediatrica sono limitati.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi dell'intossicazione

Sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo. Le più probabili manifestazioni di sovradosaggio sono l'ipotensione e la tachicardia. La stimolazione (vagale) del parasimpatico può indurre bradicardia.

Trattamento dell'intossicazione

Se si verifica ipotensione sintomatica, deve essere istituito un 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 cardiovascolare. A seguito dell'assunzione orale è indicata la somministrazione di una dose sufficiente di carbone attivo. In seguito deve essere effettuato uno stretto monitoraggio dei parametri vitali. I parametri vitali devono essere corretti se necessario. Né il losartan né il metabolita attivo possono essere rimossi con l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'Angiotensina II, non associati
Codice ATC: C09CA01

Il 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 importanti processi biologici, tra cui la vasocostrizione e il rilascio dell'aldosterone. Inoltre, l'angiotensina II stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce.

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

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

Durante la somministrazione del losartan, la rimozione del feedback negativo dell'angiotensina II sulla secrezione della renina porta ad un aumento dell'attività della renina plasmatica (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 del losartan, i valori dell'ARP e dell'angiotensina II tornano al basale entro tre giorni.

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

Studi sull'ipertensione

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

L'interruzione del losartan nei pazienti ipertesi non ha dato luogo ad un aumento brusco della

pressione arteriosa (rebound). Nonostante il marcato decremento della pressione arteriosa, il losartan non ha avuto effetti clinici significativi sulla frequenza cardiaca.

Il losartan ha uguale efficacia in entrambi i sessi, 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 il losartan 50 mg in monosomministrazione giornaliera o atenololo 50 mg in monosomministrazione giornaliera. In caso di mancato raggiungimento del livello pressorio desiderato (<140/90 mmHg), è stato aggiunto prima l'idroclorotiazide (12,5 mg) e, al bisogno, la dose di losartan o di atenololo è stata successivamente portata a 100 mg in monosomministrazione giornaliera. Sono stati aggiunti se necessario altri farmaci antipertensivi, 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 il losartan ha dato luogo ad una riduzione del rischio del 13,0% ($p=0,021$, intervallo di confidenza al 95 % 0,77-0,98) rispetto all'atenololo nei pazienti che hanno raggiunto l'endpoint composito primario. Questo dato è stato attribuibile principalmente ad una riduzione dell'incidenza di ictus. Il trattamento con losartan ha ridotto il rischio di ictus del 25% rispetto all'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.

Etnia

Nello studio LIFE i pazienti neri trattati con il 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 neri trattati con l'atenololo. Pertanto, i risultati osservati con il losartan in confronto all'atenololo nello studio LIFE rispetto alla morbilità/mortalità cardiovascolare non sono applicabili ai pazienti neri 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 il losartan. L'obiettivo dello studio era di dimostrare un effetto nefroprotettivo del losartan potassico nei confronti ed in aggiunta ai benefici legati al solo controllo pressorio.

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

I ricercatori hanno ricevuto istruzioni per titolare il farmaco in studio a 100 mg al giorno come appropriato; il 72% dei pazienti ha preso la dose giornaliera da 100 mg per la maggior parte del tempo. Altri agenti antipertensivi (diuretici, calcioantagonisti, bloccanti dei recettori alfa e beta e anche antipertensivi ad azione centrale) sono stati permessi 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 (bisogno di dialisi o di trapianto) o decesso.

I risultati hanno mostrato che il trattamento con il 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 il 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 il losartan è stato generalmente ben tollerato, come mostrato dal tasso di interruzione della terapia dovuta a reazioni avverse che è risultato paragonabile al gruppo placebo.

Studio HEAAL

Lo studio Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan (HEAAL) era uno studio clinico controllato condotto in tutto il mondo su 3834 pazienti tra i 18 e 98 anni di età con insufficienza cardiaca (Classe II-IV della classificazione NYHA) che erano intolleranti al trattamento con ACE inibitori. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con losartan 50 mg una volta al giorno o losartan 150 mg, nell'ambito di una terapia convenzionale che escludeva gli ACE inibitori.

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

I risultati hanno mostrato che il trattamento con 150 mg di losartan (828 eventi) ha dato luogo ad una riduzione di rischio del 10,1% rispetto losartan 50 mg (889 eventi) ($p=0,027$ intervallo di confidenza 95% 0,82-0,99) nel numero di pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario composito. Ciò è stato attribuibile principalmente alla riduzione dell'incidenza di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Il trattamento con losartan 150 mg ha ridotto il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca del 13,5% rispetto a losartan 50 mg ($p=0,025$ intervallo di confidenza 95% 0,76-0,98). La percentuale di morte per tutte le cause non è stata significativamente differente tra i gruppi di trattamento. Insufficienza renale, ipotensione e iperpotassiemia sono state più comuni nel gruppo trattati con 150 mg rispetto al gruppo trattato con 50 mg, ma questi eventi avversi non hanno portato a interruzioni di trattamento significativamente più numerose nel gruppo trattato con 150 mg.

Studio ELITE I ed ELITE II

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

Nello studio ELITE II, il losartan 50 mg in monosomministrazione giornaliera (dose iniziale 12,5 mg, aumentato a 25 mg, poi a 50 mg in monosomministrazione giornaliera) è stato confrontato con il 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 il losartan fosse superiore al captopril nel ridurre la mortalità da tutte le cause. L'endpoint primario non ha mostrato alcuna differenza statisticamente significativa fra il losartan e il captopril nel ridurre la mortalità per tutte le cause.

In entrambi gli studi clinici controllati dal farmaco di confronto (non controllati dal placebo) nei pazienti con insufficienza cardiaca, la tollerabilità del losartan è stata superiore a quella del captopril misurata in base ad un'incidenza significativamente più bassa di interruzioni della terapia dovute a reazioni avverse ed 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.

Doppio antagonismo del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

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

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

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

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

Popolazione pediatrica

Iperensione pediatrica

L'effetto antipertensivo di losartan è stato dimostrato 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/1,73m². Ai pazienti con peso corporeo > 20 kg fino a < 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, la somministrazione di losartan in monosomministrazione giornaliera ha diminuito la pressione arteriosa di valle 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 bassa dose e quello a dose media (periodo I: -6,2 mmHg vs. 11,65 mmHg), ma è stata attenuata nel raffronto tra il gruppo a dose media e quello a dose alta (periodo I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). Le dosi più basse studiate, 2,5 mg e 5 mg, corrispondenti ad una dose media giornaliera di 0,07 mg/kg, non sono sembrati in grado di fornire un'efficacia antipertensiva coerente.

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

Gli effetti di lungo termine di losartan su crescita, pubertà e sviluppo generale non sono stati studiati. Anche l'efficacia a lungo termine della terapia antipertensiva con il losartan durante l'infanzia per ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare non è stata accertata.

In bambini ipertesi (N=60) e normotesi (N=246) con proteinuria, l'effetto di losartan sulla proteinuria è stato valutato in uno studio clinico di 12 settimane controllato con placebo e attivo (amlodipina). La proteinuria è stata definita come il rapporto proteina urinaria/creatinina di 0,3. I pazienti ipertesi (da 6

a 18 anni di età) sono stati randomizzati al trattamento con losartan (n=30) o amlodipina (n=30). I pazienti normotesi (da 1 a 18 anni di età) sono stati randomizzati al trattamento con losartan (122) o placebo (n=124). Il losartan è stato somministrato a dosi tra 0,7 mg/kg e 1,4 mg/kg (fino a un massimo di 100 mg al giorno). L'amlodipina è stata somministrata a dosi tra 0,05 mg/kg e 0,2 mg/kg (fino ad un massimo di 5 mg al giorno).

In generale, dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti trattati con losartan hanno manifestato una riduzione statisticamente significativa rispetto al basale aumento della proteinuria del 36% vs. l'1% del gruppo placebo/amlodipina (p 0,001). I pazienti ipertesi trattati con losartan hanno manifestato una riduzione rispetto alla proteinuria al basale di 41,5% (95% IC -29,9;-51,1) vs +2,4% (95% IC -22,2;14,1) nel gruppo trattato con amlodipina. La riduzione sia della pressione sanguigna sistolica che di quella diastolica è stata maggiore nel gruppo trattato con losartan (-5,5/-3,8 mmHg) rispetto al gruppo trattato con amlodipina (-0,1/+0,8 mm Hg). Nei bambini normotesi è stata osservata una lieve riduzione della pressione sanguigna nel gruppo trattato con losartan (-3,7/-3,4 mm Hg) rispetto al gruppo placebo. Non è stata notata alcuna correlazione significativa tra la riduzione della proteinuria e la pressione sanguigna, tuttavia, è possibile che la riduzione della pressione sanguigna fosse in parte responsabile della riduzione della proteinuria nel gruppo trattato con losartan.

Gli effetti a lungo termine di losartan nei bambini con proteinuria sono stati studiati per un massimo di 3 anni nella fase in aperto di estensione sulla sicurezza dello stesso studio, nella quale sono stati invitati a partecipare tutti i pazienti che avevano completato le 12 settimane di base dello studio. Un totale di 268 pazienti sono entrati nella fase in aperto di estensione e sono stati nuovamente randomizzati a losartan (N=134) o enalapril (N=134) e 109 pazienti hanno avuto un follow-up ≥ 3 anni (punto di termine prestabilito >100 pazienti che avevano completato 3 anni di follow-up nel periodo di estensione). Gli intervalli tra le dosi di losartan e enalapril, somministrate a discrezione dello sperimentatore, sono stati rispettivamente da 0,30 a 4,42 mg/kg/die e da 0,02 a 1,13 mg/kg/die. Durante la fase di estensione dello studio per la maggior parte dei pazienti non sono state superate le dosi massime giornaliere di 50 mg per peso corporeo < 50 kg e 100 mg per peso corporeo > 50 Kg.

In sintesi, i risultati della fase di estensione sulla sicurezza mostrano che losartan è stato ben tollerato e ha portato a riduzioni sostenute della proteinuria senza alcuna variazione apprezzabile del tasso di filtrazione glomerulare (VFG) nei 3 anni. Nei pazienti normotesi (N=205), enalapril ha avuto un effetto numericamente maggiore rispetto a losartan sulla proteinuria (-33,0% (95% IC -47,2;-15,0) vs -16,6% (95% IC -34,9; 6,8)) e sulla VFG (9,4 (95% IC 0,4; 18,4) vs -4,0 (95% IC -13,1; 5,0) mL/min/1,73 m²)). Nei pazienti ipertesi (N=49), losartan ha avuto un effetto numericamente maggiore sulla proteinuria (-44,5% (95% IC -64,8; -12,4) vs -39,5% (95% IC -62,5; -2,2) e sulla VFG (18,9 (95% IC 5,2; 32,5) vs -13,4 (95% IC -27,3; 0,6)) mL/min/1,73 m²).

Uno studio clinico in aperto, di dose-ranging è stato condotto per studiare la sicurezza e l'efficacia di losartan in pazienti pediatriche di età compresa tra 6 mesi e 6 anni con ipertensione. Un totale di 101 pazienti è stato randomizzato ad una delle tre differenti dosi iniziali di losartan somministrate in aperto: una dose bassa di 0,1 mg/kg/die (N=33), una dose media di 0,3 mg/kg/die (N=34) o una dose alta di 0,7 mg/kg/die (N=34). Di questi pazienti, 27 erano bambini di età compresa tra 6 mesi e 23 mesi. Il medicinale in studio è stato titolato al successivo livello di dose alle settimane 3, 6, e 9 nei pazienti che non avevano raggiunto l'obiettivo di pressione arteriosa e che non erano ancora in trattamento con la dose massima (1,4 mg/kg/die, da non superare 100 mg/die) di losartan.

Dei 99 pazienti trattati con il medicinale in studio, 90 (90.9%) pazienti continuavano nello studio di estensione con visite di follow-up ogni 3 mesi. La durata media della terapia è stata di 264 giorni.

In sintesi, la diminuzione media rispetto al basale della pressione arteriosa è stata simile tra tutti i gruppi di trattamento (variazione rispetto al basale della PAS [pressione arteriosa sistolica] alla settimana 3 è stata -7,3, -7,6, e -6,7 mmHg per i gruppi randomizzati alla dose bassa, media e alta, rispettivamente; la riduzione rispetto al basale della PAD [pressione arteriosa diastolica] alla settimana 3 è stata -8,2, -5,1 e -6,7 mmHg per i gruppi randomizzati alla dose bassa, media e alta); tuttavia, non c'è stato alcun effetto statisticamente significativo sulla risposta dose-dipendente per la PAS e per la

PAD.

Losartan, a dosi di 1,4 mg/kg, è stato generalmente ben tollerato in bambini ipertesi di età compresa tra 6 mesi e 6 anni dopo 12 settimane di trattamento. Il profilo globale di sicurezza è apparso paragonabile tra i gruppi di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

Sia il 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 poli-esponenziale, con un'emivita terminale di circa 2 ore e 6-9 ore, rispettivamente. Con un dosaggio di 100 mg in monosomministrazione giornaliera non si verifica accumulo significativo nel plasma né del losartan né del suo metabolita attivo.

Il losartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che per via urinaria.

Nell'uomo, in seguito a somministrazione orale/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 i paragrafi 4.2 e 4.4).

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

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

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

Farmacocinetica nei pazienti pediatrici

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

I risultati hanno mostrato che il metabolita attivo viene formato dal losartan in tutti i gruppi di età. I risultati hanno mostrato che i parametri farmacocinetici del losartan dopo somministrazione orale sono stati generalmente simili nei neonati e nei bambini ai primi passi, nei bambini in età prescolare, nei bambini in età scolare e negli adolescenti. I parametri farmacocinetici del metabolita differiscono maggiormente tra i gruppi di età. Quando si raffrontano i bambini in età prescolare con gli adolescenti queste differenze diventano statisticamente significative. L'esposizione in neonati/bambini piccoli è stata relativamente alta.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non evidenziano pericoli particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia generale, genotossicità e potenziale carcinogenico. In studi di tossicità a dose ripetuta, la somministrazione di losartan ha provocato una riduzione nei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito), un aumento dei livelli sierici della 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 il losartan ha indotto reazioni avverse nella fase avanzata dello sviluppo fetale, che hanno causato morte fetale e malformazioni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Losartan Krka 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg:

Nucleo della compressa:

cellactose (lattosio monoidrato e cellulosa, in polvere)
amido di mais, pregelatinizzato
amido di mais
cellulosa microcristallina
silice colloidale anidra
magnesio stearato

Losartan Krka 12,5 mg, 25 mg:

Rivestimento della compressa:

ipromellosa
talco
propilenglicole titanio diossido (E171)
giallo chinolina (E104)

Losartan Krka 50 mg, 100 mg:

Rivestimento della compressa:

ipromellosa
talco
propilenglicole titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

Contenitore per compresse in polietilene (HDPE) con chiusura antimanomissione in polipropilene (PP):

Losartan Krka 12.5 mg: usare entro 250 giorni dopo la prima apertura del contenitore.

Losartan Krka 100 mg: usare entro 100 giorni dopo la prima apertura del contenitore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC in foglio trasparente, con foglio di alluminio usato come rivestimento; scatola. Losartan Krka 12,5 mg: confezioni da 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 compresse rivestite con film

Losartan Krka 25 mg: confezioni da 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 compresse rivestite con film

Losartan Krka 50 mg: confezioni da 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 compresse rivestite con film

Losartan Krka 100 mg: confezioni da 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 compresse rivestite con film

Contenitore per compresse in polietilene (HDPE, bianco) con chiusura in propilene. Disseccante in polietilene riempito con gel di silice.

Losartan Krka 50 mg: 250 compresse rivestite con film, in una scatola

Contenitore per compresse in polietilene (HDPE, bianco) con chiusura antimanomissione in polipropilene (PP)

Losartan 12,5 mg: 250 compresse, in una scatola

Losartan Krka 100 mg: 100 compresse rivestite con film, in una scatola

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 039379019 "12,5 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio

AIC n. 039379387 "12,5 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio

AIC n. 039379399 "12,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio

AIC n. 039379401 "12,5 mg compresse rivestite con film" 15 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio

AIC n. 039379413 "12,5 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PVDC con

pellicola in alluminio
AIC n. 039379021 “12,5 mg compresse rivestite con film” 21 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379033 “12,5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379045 “12,5 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379058 “12,5 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379425 “12,5 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379060 “12,5 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379437 “12,5 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379449 “12,5 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379072 “12,5 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379084 “12,5 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379577 “12,5 mg compresse rivestite con film” 112 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379096 “25 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379108 “25 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379110 “25 mg compresse rivestite con film” 15 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379452 “25 mg compresse rivestite con film” 20 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379122 “25 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379134 “25 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379146 “25 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379159 “25 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379161 “25 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379464 “25 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379476 “25 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379173 “25 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379185 “25 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379589 “25 mg compresse rivestite con film” 112 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379197 “50 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379488 “50 mg compresse rivestite con film” 15 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379209 “50 mg compresse rivestite con film” 20 compresse in blister PVC/PVDC con

pellicola in alluminio
AIC n. 039379211 “50 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379490 “50 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379223 “50 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379235 “50 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379502 “50 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379247 “50 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379514 “50 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379250 “50 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379526 “50 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379591 “50 mg compresse rivestite con film” 112 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379262 “100 mg compresse rivestite con film” 7 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379274 “100 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379286 “100 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379298 “100 mg compresse rivestite con film” 15 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379538 “100 mg compresse rivestite con film” 20 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379300 “100 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379312 “100 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379324 “100 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379336 “100 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379348 “100 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379540 “100 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379553 “100 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379351 “100 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379363 “100 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379603 “100 mg compresse rivestite con film” 112 compresse in blister PVC/PVDC con pellicola in alluminio
AIC n. 039379375 “50 mg compresse rivestite con film” 250 compresse in contenitore HDPE
AIC n. 039379615 “12,5 mg compresse rivestite con film” 250 compresse in contenitore HDPE
AIC n. 039379627 “100 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Data della prima autorizzazione: 16/07/2010

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco