

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Losartan Germed 12,5 mg compresse rivestite con film

Losartan Germed 50 mg compresse rivestite con film

Losartan Germed 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di Losartan Germed 12,5 mg contiene 12,5 mg di losartan (come sale di potassio).

Ogni compressa di Losartan Germed 50 mg contiene 50 mg di losartan (come sale di potassio).

Ogni compressa di Losartan Germed 100 mg contiene 100 mg di losartan (come sale di potassio).

Eccipienti:

Ogni compressa di Losartan Germed 12,5 mg contiene 25,27 mg di lattosio monoidrato ed altri eccipienti.

Ogni compressa di Losartan Germed 50 mg contiene 25,5 mg di lattosio monoidrato ed altri eccipienti.

Ogni compressa di Losartan Germed 100 mg contiene 51,0 mg di lattosio monoidrato ed altri eccipienti.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Losartan Germed compresse da 12,5 mg

Compresse blu, rotonde, rivestite con film.

Losartan Germed compresse da 50 mg

Compresse bianche, rotonde, rivestite con film.

Losartan Germed compresse da 100 mg

Compresse bianche, rotonde, rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ipertensione essenziale.
- Trattamento della patologia renale in pazienti con ipertensione e diabete mellito di tipo 2 con proteinuria $\geq 0,5$ g/die nel contesto di una terapia antiipertensiva (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).
- 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 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

Posologia

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

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

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 16 anni (vedere 5.1: Proprietà farmacodinamiche). Sono disponibili dati limitati di farmacocinetica in bambini ipertesi di età superiore ad un mese (vedere 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 compreso tra > 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.

Losartan non è raccomandato 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/day

Il dosaggio abituale iniziale è di 50 mg in monosomministrazione giornaliera. Il dosaggio può essere aumentato a 100 mg in monosomministrazione giornaliera in base alla risposta pressoria da un mese dopo l'inizio della terapia in poi. Losartan Germed può essere somministrato con altri farmaci antiipertensivi (ad es. diuretici, calcioantagonisti, alfa o beta bloccanti, e farmaci a meccanismo d'azione centrale) (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1) e con insulina ed altri agenti ipoglicemizzanti di uso comune (ad es. sulfaniluree, glitazoni e inibitori della glucosidasi).

Insufficienza cardiaca

Il dosaggio abituale iniziale di Losartan Germed in pazienti con insufficienza cardiaca è ~~abituale~~ di 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) fino a raggiungere il dosaggio abituale di mantenimento di 50 mg in monosomministrazione giornaliera, in base alla tollerabilità del paziente.

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

La dose iniziale è abitualmente di 50 mg di Losartan Germed in monosomministrazione giornaliera. In base alla risposta pressoria, si deve aggiungere una bassa dose di idroclorotiazide e/o la dose di Losartan Germed deve essere aumentata a 100 mg in monosomministrazione giornaliera.

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 preso in considerazione un dosaggio 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 usualmente non è necessario un aggiustamento di dosaggio.

Modo di somministrazione

Le compresse di losartan devono essere deglutite con un bicchiere d'acqua.

Losartan Germed può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

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.

L'uso concomitante di LOSARTAN GERMED 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 paragrafo 4.8).

Ipotensione e squilibrio idro-elettrolitico

E' probabile che si verifichi ipotensione sintomatica in pazienti volume- e/o sodio - depleti a seguito di forte terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito, specialmente dopo la prima dose e dopo aver aumentato la dose. Queste condizioni vanno corrette prima della somministrazione di losartan oppure quest'ultimo va utilizzato ad un dosaggio iniziale inferiore (vedere paragrafo 4.2). Questo vale anche per i bambini tra i 6 e i 18 anni.

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 iperkalemia è risultata più alta nel gruppo trattato con losartan rispetto al gruppo placebo. 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. Con Losartan non è raccomandato l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio e sostituti del sale contenenti potassio (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione epatica

In base a dati di farmacocinetica che dimostrano significativi aumenti 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 raccomandato anche nei bambini con compromissione della funzione epatica (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina, sono stati riportati cambiamenti della funzione renale inclusa l'insufficienza renale (in particolare, in pazienti la cui funzione renale dipende dal sistema renina-angiotensina-aldosterone quali quelli con insufficienza cardiaca grave o con disfunzione renale preesistente). Come per altri farmaci che hanno effetti sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono stati riportati anche aumenti dell'urea ematica e della creatinina sierica in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria tributaria di un rene unico; queste alterazioni della funzione renale possono essere reversibili con l'interruzione della terapia. Losartan deve essere usato con cautela nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria tributaria di un rene unico.

Uso in pazienti pediatrici con compromissione renale

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 4.2). La funzione renale deve essere monitorata con regolarità nel corso della terapia 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 recente trapianto di rene.

Iperaldosteronismo primario

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

Cardiopatía coronarica e malattia cerebrovascolare

Come accade per altri farmaci antipertensivi, una riduzione eccessiva della pressione sanguigna in pazienti con ischemia cardiovascolare e malattia 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 pericolose per la vita. Losartan deve pertanto essere usato con cautela in questi gruppi di pazienti. Deve essere usata con cautela l'associazione di losartan con un beta-bloccante (vedere paragrafo 5.1).

Stenosi delle valvole aortica e mitrale, cardiomiopia ipertrofica ostruttiva.

Come accade per altri farmaci vasodilatatori, si deve prestare particolare cautela in pazienti con stenosi delle valvole aortica o mitrale, o con cardiomiopia ipertrofica ostruttiva.

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. 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. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con losartan. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con losartan deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata 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 antipertensivi possono aumentare l'azione ipotensiva di losartan. L'uso concomitante con altre sostanze che possono indurre ipotensione come reazione avversa (come antidepressivi triciclici, antipsicotici, baclofene, amifostina) può aumentare il rischio di ipotensione.

~~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).~~

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 possono aumentare i livelli di potassio (ad es. eparina), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono portare ad aumenti del potassio sierico. La ~~co~~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~~ FANS (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 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 funzione renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).~~

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

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

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

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

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

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di losartan durante l'allattamento, losartan non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

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 [occasionalmente](#) si possono 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 negli studi clinici nel modo seguente:

- in studi clinici controllati sull'ipertensione essenziale in più di 3000 pazienti adulti di età uguale o superiore a 18 anni
- in uno studio clinico controllato su 177 pazienti pediatriche ipertesi di età compresa tra 6 e 16 anni
- in uno studio clinico controllato in più di 9.000 pazienti ipertesi di età compresa tra 55 e 80 anni con ipertrofia ventricolare sinistra
- in uno studio clinico controllato in più di 7.700 pazienti adulti con insufficienza cardiaca cronica
- in uno studio clinico controllato in più di 1.500 pazienti diabetici di tipo 2 di età uguale o superiore a 31 anni con proteinuria

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

La frequenza delle reazioni avverse elencate di seguito viene definita usando la convenzione seguente: molto comuni ($\geq 1/10$); comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rari (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$), frequenza non nota (non può essere stimata in base ai dati disponibili).

Iperensione

Negli studi clinici controllati sull'ipertensione essenziale in 3.300 pazienti adulti di età uguale o superiore a 18 anni, sono state riportate le seguenti reazioni avverse:

Classificazione sistemica organica	Reazione avversa	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	capogiro, vertigine	Comune
	sonnolenza, cefalea, disturbi del sonno.	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, stitichezza.	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	astenia, affaticamento, edema.	Non comune
Esami diagnostici	iperkaliemia	Comune
	aumento dell'enzima alanina aminotransferasi (ALT)*	Raro

*Di solito si risolve dopo sospensione del trattamento

Pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra

In uno studio clinico controllato su 9.193 pazienti ipertesi di età compresa tra 55 e 80 anni, con ipertrofia ventricolare sinistra, sono state riportate le seguenti reazioni avverse:

Classificazione sistemica organica	Reazione avversa	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 studi ELITE I, ELITE II e HEAAL, paragrafo 5.1) sono state riportate le seguenti reazioni avverse:

Classificazione sistemica organica	Reazione avversa	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	capogiro	Comune
	cefalea	Non comune
	parestesia	Raro
Patologie cardiache	sincope, fibrillazione atriale, accidente 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 della urea ematica, della creatinina sierica e del potassio sierico.	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperkaliemia*	Non comune
Patologia renali ed urinarie	Danno renale, insufficienza renale.	Comune

*comuni in pazienti che hanno ricevuto 150 mg di losartan invece di 50 mg

Iperensione e diabete di tipo 2 con patologia renale

In uno studio clinico controllato su 1.513 pazienti diabetici di tipo 2 di età uguale o superiore a 31 anni, con proteinuria (studio RENAAL, vedere paragrafo 5.1), le reazioni avverse più comuni correlate al farmaco riportate per losartan sono state le seguenti:

Classificazione sistemica organica	Reazione avversa	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 condotto su pazienti con diabete di tipo 2 con nefropatia, il 9,9% dei pazienti trattati con Losartan compresse e 3.4% dei pazienti trattati con placebo hanno sviluppato iperkaliemia > 5,5 mmol/l

Le seguenti reazioni avverse si sono verificate più frequentemente in pazienti che ricevevano losartan rispetto a quelli che ricevevano placebo:

Classificazione sistemica organica	Reazione avversa	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 relative alla sede di somministrazione	sintomi simil influenzali	Non nota

Esperienza post-marketing

Le reazioni avverse seguenti sono state riportate nell'esperienza post-marketing:

Classificazione sistemica organica	Reazione avversa	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	anemia, trombocitopenia.	Non nota
Patologie dell'occhio e labirinto	tinnito	Non nota
Disturbi del sistema immunitario:	ipersensibilità: reazioni anafilattiche, angioedema che comprende gonfiore della laringe e della glottide che causa ostruzione delle vie aeree e/o gonfiore del viso, delle labbra, della	Raro

	faringe e/o della lingua. In alcuni di questi pazienti l'angioedema si era già verificato in passato con altri farmaci, compresi gli ACE-inibitori; vasculite, inclusa la porpora di Henoch Schonlein.	
Patologie del sistema nervoso:	emicrania	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:	tosse	Non nota
Patologie gastrointestinali:	diarrea, pancreatite.	Non nota
Patologie sistemiche e del sito 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 muscolo-scheletrico 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 riportate 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 delle reazioni avverse per i 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 www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati limitati riguardo il sovradosaggio nell'uomo.

I sintomi più probabili del sovradosaggio sono ipotensione e tachicardia. Può verificarsi bradicardia in seguito a stimolazione parasimpatica (vagale).

Trattamento dell'intossicazione

In caso di 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 losartan né il metabolita attivo possono essere rimossi con l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II, codice ATC: C09CA01

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.

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](#) 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 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 losartan ha dato luogo ad una riduzione del rischio del 13,0% (p=0,021, intervallo di confidenza al 95% 0,77-0,98) rispetto ad atenololo nei pazienti che hanno raggiunto l'endpoint composito primario. Questo dato è stato attribuibile principalmente ad una riduzione 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 ~~potassio~~-Germel 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 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; 72% dei pazienti hanno preso la dose giornaliera da 100 mg per la maggior parte del tempo. Altri agenti antipertensivi (diuretici, calcio-antagonisti, alfa e beta-bloccanti 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 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.

Studi ELITE I e 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 losartan e quelli trattati con captopril rispetto all'endpoint primario di un cambiamento a lungo termine della funzione renale. L'osservazione dello 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 da 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 dal farmaco di confronto (non controllati dal 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 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.

Studi ONTARGET, VANEPHRON-D e ALTITUDE

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

Ipertensione pediatrica

Gli effetti antipertensivi di Losartan Germed 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/1,73m². 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 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 antipertensiva 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 terapia. 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 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 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 losartan durante l'infanzia per ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolari non è stata accertata.

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 losartan che il suo metabolita attivo si legano alle proteine plasmatiche in misura > 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 ¹⁴C, la radioattività circolante nel plasma viene principalmente attribuita al losartan e al suo metabolita attivo. E' 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 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 ¹⁴C, 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 il 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 > 1 mese di età fino a < 16 anni di età 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 raffrontano 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 preclinici non evidenziano pericoli speciali 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

Ogni compressa contiene i seguenti eccipienti:

cellulosa microcristallina (E460)

lattosio monoidrato

amido pregelatinizzato

magnesio stearato (E572)

idrossipropilcellulosa (E463)

ipromellosa (E464)

Losartan Germed 12,5 mg, 50 mg e 100 mg contengono potassio nei quantitativi di seguito indicati:

1,06 mg (0,027 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) e 8,48 mg (0,216 mEq) rispettivamente.

Losartan Germed 12,5 mg compresse contiene anche titanio diossido E171, blu brillante FCF (E 133).

Losartan Germed 50 mg compresse contiene anche titanio diossido (E171).

Losartan Germed 100 mg compresse contiene anche titanio diossido (E171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Losartan Germed 12,5 mg - Le compresse sono contenute in blister in PVC/PE/PVDC e copertura in foglio di alluminio in confezioni da 7, 10, 14, 15, 21, 50, 56, 98, 100, 210 o 280 compresse.

Losartan Germed 50 mg - Le compresse sono contenute in blister in PVC/PE/PVDC e copertura in foglio di alluminio in confezioni da 7, 10, 14, 15, 21, 28, 50, 56, 98, 100, 210 o 280 compresse.

Losartan Germed 100 mg - Losartan Germed 100 mg - Blister in PVC/PE/PVDC e copertura in foglio di alluminio in confezioni da 7, 10, 14, 15, 21, 28, 50, 56, 98, 100, 210 o 280 compresse. E' 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

GERMED Pharma S.r.l.,
via Venezia, 2
20834 Nova Milanese (MB),
ITALIA

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

12,5 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister AIC n. 037951011

12,5 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister AIC n. 037951023

12,5 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister AIC n. 037951035

12,5 mg compresse rivestite con film 15 compresse in blister AIC n. 037951047

12,5 mg compresse rivestite con film 21 compresse in blister AIC n. 037951050

12,5 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister AIC n. 037951062

12,5 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister AIC n. 037951074

12,5 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister AIC n. 037951086

12,5 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister AIC n. 037951098

12,5 mg compresse rivestite con film 210 compresse in blister AIC n. 037951100
12,5 mg compresse rivestite con film 280 compresse in blister AIC n. 037951112
50 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister AIC n. 037951124
50 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister AIC n. 037951136
50 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister AIC n. 037951148
50 mg compresse rivestite con film 15 compresse in blister AIC n. 037951151
50 mg compresse rivestite con film 21 compresse in blister AIC n. 037951163
50 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister AIC n. 037951175
50 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister AIC n. 037951187
50 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister AIC n. 037951199
50 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister AIC n. 037951201
50 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister AIC n. 037951213
50 mg compresse rivestite con film 210 compresse in blister AIC n. 037951225
50 mg compresse rivestite con film 280 compresse in blister AIC n. 037951237
100 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister AIC n. 037951249
100 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister AIC n. 037951252
100 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister AIC n. 037951264
100 mg compresse rivestite con film 15 compresse in blister AIC n. 037951276
100 mg compresse rivestite con film 21 compresse in blister AIC n. 037951288
100 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister AIC n. 037951290
100 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister AIC n. 037951302
100 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister AIC n. 037951314
100 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister AIC n. 037951326
100 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister AIC n. 037951338
100 mg compresse rivestite con film 210 compresse in blister AIC n. 037951340
100 mg compresse rivestite con film 280 compresse in blister AIC n. 037951353

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

6 OTTOBRE 2009 /01 FEBBRAIO 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: