

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LOSARTAN ALTER 12,5 mg compresse rivestite con film
LOSARTAN ALTER 50 mg compresse rivestite con film
LOSARTAN ALTER 100 mg compresse rivestite con film

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di LOSARTAN ALTER 12,5 mg contiene 12,5 mg di losartan potassico equivalente a 11,44 mg di losartan.

Ogni compressa di LOSARTAN ALTER 50 mg contiene 50 mg di losartan potassico equivalente a 45,8 mg di losartan.

Ogni compressa di LOSARTAN ALTER 100 mg contiene 100 mg di losartan potassico equivalente a 91,6 mg di losartan.

Eccipienti:

LOSARTAN ALTER 12,5 mg compresse

Ogni compressa contiene 5,85 mg di lattosio monoidrato/compressa rivestita con film.

LOSARTAN ALTER 50 mg compresse

Ogni compressa contiene 23,40 mg di lattosio monoidrato/compressa rivestita con film.

LOSARTAN ALTER 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 46,80 mg di lattosio monoidrato/compressa rivestita con film.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film

LOSARTAN ALTER 12,5 mg compressa

Compresse bianche, rotonde, biconvesse rivestite con film con un diametro di circa 5,1 mm.

LOSARTAN ALTER 50 mg compressa

Compresse bianche, rotonde, biconvesse rivestite con film con un diametro di circa 7,6 mm, con linea di incisione su di un lato. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

LOSARTAN ALTER 100 mg compressa

Compresse bianche, rotonde, biconvesse rivestite con film con un diametro di circa 9,1 mm, con linea di incisione su di un lato. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti e nei bambini e adolescenti di età compresa tra 6-18 anni.
- Trattamento della patologia renale in pazienti con ipertensione e diabete mellito di tipo 2 con proteinuria $\geq 0,5$ g/die nel contesto di una terapia antiipertensiva.
- Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica (in pazienti ≥ 60 anni), quando il trattamento con gli inibitori 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 convertiti sul losartan. I pazienti devono avere una frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 40\%$ e devono essere clinicamente stabili e deve essere istituito un regime di trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica.
- Riduzione del rischio di ictus in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra documentata con ECG (vedere paragrafo 5.1 Studio LIFE, Razza).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse di losartan devono essere deglutite con un bicchiere d'acqua. Losartan può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

Ipertensione

Per la maggior parte dei pazienti, la dose 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 la dose a 100 mg in monosomministrazione giornaliera (al mattino).

Losartan può essere somministrato con altri farmaci antiipertensivi, specialmente con i diuretici (ad es. idroclorotiazide).

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

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

Insufficienza cardiaca

La dose iniziale di losartan in pazienti con insufficienza cardiaca è abitualmente di 12,5 mg in monosomministrazione giornaliera. La dose deve essere in genere titolata ad intervalli settimanali (cioè 12,5 mg al giorno, 25 mg al giorno, 50 mg al giorno)

fino a raggiungere la dose 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 in monosomministrazione giornaliera. In base alla risposta pressoria, si deve aggiungere una bassa dose di idroclorotiazide e/o La dose di losartan deve essere aumentata a 100 mg in monosomministrazione giornaliera.

Speciali popolazioni di pazienti

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 una dose iniziale di 25 mg in monosomministrazione giornaliera (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Uso in pazienti con compromissione della funzione epatica:

Deve essere presa in considerazione una dose più bassa 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 nei pazienti pediatrici

Vi sono dati limitati sull'efficacia e sulla sicurezza di losartan per il trattamento della ipertensione in bambini e 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, la dose raccomandata è di 25 mg in monosomministrazione giornaliera in pazienti di peso compreso tra > 20 e < 50 kg. In casi eccezionali la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 50 mg in monosomministrazione giornaliera. la dose deve essere aggiustata in base alla risposta pressoria.

Nei pazienti di peso >50 kg, la dose abituale è di 50 mg in monosomministrazione giornaliera. In casi eccezionali la dose può essere aggiustata fino a un massimo di 100 mg in monosomministrazione giornaliera. le dosi superiori a 1,4 mg/kg (o superiori a 100 mg) al giorno non sono stati studiati in pazienti pediatrici.

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

Il 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).

Il losartan non è raccomandato anche in bambini con compromissione della funzione epatica (vedere anche paragrafo 4.4).

Uso negli anziani

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafi 4.4 e 6.1).

Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)

Grave compromissione della funzione epatica

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità

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

Ipotensione e squilibrio idro-elettrolitico

In pazienti volume- e/o sodio - depleti a seguito di forte terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito, specialmente dopo la prima dose e dopo un incremento di dose, è probabile che si verifichi ipotensione sintomatica. Queste condizioni vanno trattate 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 6 e 18 anni di età.

Squilibrio elettrolitico

Gli squilibri elettrolitici sono comuni in pazienti con compromissione 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 (vedere 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. 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 una dose 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 segnalati cambiamenti della funzione renale inclusa l'insufficienza renale (in particolare, in pazienti la cui funzione renale dipende dal sistema renina-angiotensina-aldosterone, quali quelli con insufficienza cardiaca grave o con disfunzione renale preesistente). Come per altri 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 renale in rene solitario; queste alterazioni della funzione renale possono essere reversibili con l'interruzione della terapia. Il losartan deve essere usato con cautela in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale in rene solitario.

Uso in pazienti pediatrici con compromissione renale

Il losartan non è raccomandato in 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 farmaci antiipertensivi che agiscono tramite inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di losartan non è raccomandato.

Cardiopatia coronarica e malattia cerebrovascolare

Come accade per altri farmaci antiipertensivi, 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 farmaci 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 e 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 di losartan con un beta-bloccante (vedere paragrafo 5.1).

Stenosi delle valvole aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

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

Eccipienti

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

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che la prosecuzione della terapia con AIIRA sia ritenuta essenziale, le pazienti che intendono avere una gravidanza devono passare a una terapia antiipertensiva alternativa che abbia un documentato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, si deve iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Altre avvertenze e precauzioni

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Losartan viene metabolizzato in prevalenza dal citocromo P450 (CYP2C9) a metabolita attivo carbossiacido. In uno studio clinico è stato visto che il fluconazolo (inibitore del CYP2C9) diminuisce l'esposizione al metabolita attivo di circa il 50%. È stato segnalato che il trattamento concomitante di losartan con rifampicina (induttore degli enzimi del metabolismo) ha dato luogo a 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 farmaci che bloccano l'angiotensina II o i suoi effetti, l'uso concomitante di altri farmaci 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 somministrazione simultanea non è consigliabile.

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

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

Il duplice blocco (ad esempio, con l'aggiunta di un ACE-inibitore ad un antagonista del recettore dell'angiotensina II) deve essere limitata a casi individualmente definiti con uno stretto monitoraggio della funzionalità renale. Alcuni studi hanno dimostrato che nei pazienti con malattia aterosclerotica stabilita, insufficienza cardiaca, o con diabete con danno d'organo, duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone è associata ad una maggiore frequenza di ipotensione, sincope, iperkaliemia, e cambiamenti nella renale funzione (inclusa insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo sistema renina-angiotensina-aldosterone agente sistema.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

L'evidenza epidemiologica per il 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 gli Inibitori del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA), possono esistere rischi simili anche con 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 losartan deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione alla terapia con 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, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione con losartan dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto losartan devono essere strettamente monitorati per ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Poiché non ci sono informazioni disponibili sull'uso di LOSARTAN durante l'allattamento, LOSARTAN non è raccomandato e sono preferibili terapie alternative con un migliore profilo di sicurezza durante l'allattamento, soprattutto quando si allatta un neonato o un prematuro.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Deve tuttavia essere tenuto in considerazione il fatto che si possono 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 della dose.

4.8 Effetti indesiderati

Losartan negli studi clinici è stato valutato come segue:

- in studi clinici controllati con > 3000 pazienti adulti di età pari e superiore ai 18 anni per ipotensione 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 - 80 anni di età con ipertrofia ventricolare sinistra (vedi Studio LIFE, paragrafo 5.1)
- in studi clinici controllati in > 7700 pazienti adulti con insufficienza cardiaca cronica (vedi ELITE I, ELITE II, e lo studio HEAAL, paragrafo 5.1)
- in uno studio clinico controllato in > 1500 pazienti con diabete di tipo 2 di 31 anni di età con proteinuria (vedi studio RENAAL, paragrafo 5.1)

In questi studi clinici l'evento avverso più comune è stato il capogiro.

La frequenza degli eventi avversi elencati di seguito viene definita usando la convenzione seguente:

molto comuni ($\geq 1/10$); comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rari (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); molto rari ($< 1/10.000$), frequenza non nota (non può essere stimata in base ai dati disponibili).

Tabella 1. La frequenza di reazioni avverse identificate dagli studi clinici controllati con placebo e l'esperienza post-marketing

Reazioni avverse	Frequenze delle reazioni avverse in base alle indicazioni				Altro
	Iperensione e	Pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra	Insufficienza cardiaca cronica	Iperensione e diabete di tipo 2 con malattia renale	Esperienza Post-marketing
Patologie del sangue e del sistema linfatico					
anemia			comuni		frequenza non nota
trombocitopenia					frequenza non nota
Patologie del sistema immunitario					
Reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche, angioedema *, e vasculite**					rari
Disturbi psichiatrici					
depressione					frequenza non nota
Patologie del sistema nervoso					
vertigini	comuni	comuni	comuni	comuni	
sonnolenza	non comuni				
mal di testa	non comuni		non comuni		
disturbi del sonno	non comuni				
parestesia			rari		
emicrania					frequenza non nota
disgeusia					frequenza non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto					
vertigini	comuni	comuni			
tinnito					frequenza non nota

Patologie cardiache					
palpitazioni	non comuni				
angina pectoris	non comuni				
sincope			rari		
fibrillazione atriale			rari		
accidente cerebrovascolare			rari		
Patologie vascolari					
ipotensione (ortostatica) (inclusi gli effetti ortostatici correlati alla dose)	non comuni		comuni	comuni	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche					
dispnea			non comuni		
tosse			non comuni		frequenza non nota
Patologie gastrointestinali					
dolore addominale	non comuni				
stitichezza	non comuni				
diarrea			non comuni		frequenza non nota
nausea			non comuni		
vomito			non comuni		
Patologie epatobiliari					
pancreatite					frequenza non nota
epatite					rari
alterazioni della funzionalità epatica					frequenza non nota
Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo					
orticaria			non comuni		frequenza non nota
prurito			non comuni		frequenza non nota
rash	non comuni		non comuni		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 uninarie					
compromissione della funzionalità renale			comuni		
insufficienza renale			comuni		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella					
disfunzione erettile / impotenza					frequenza non nota
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>					
astenia	non comuni	comuni	non comuni	comuni	
affaticamento	non comuni	comuni	non comuni	comuni	
edema	non comuni				
malessere					frequenza non nota
Esami diagnostici					
iperkalemia	comuni		non comuni [†]	comuni [‡]	
alanina aumento aminotransferasi (ALT) §	rari				
aumento dell'urea nel sangue, creatinina sierica e potassio sierico			comuni		
iponatremia					frequenza non nota
ipoglicemia				comuni	

*che comprende gonfiore della laringe, glottide, viso, labbra, del faringe e / o della lingua (che causa ostruzione delle vie aeree), in alcuni di questi pazienti l'angioedema era stato segnalato in passato in relazione con la somministrazione di altri farmaci, compresi gli ACE-inibitori

** Compresi Henoch-Schönlein

|| Soprattutto nei pazienti con deplezione intravascolare, ad esempio pazienti con grave insufficienza cardiaca o in trattamento con alte dosi di diuretici

Comune in pazienti che hanno ricevuto 150 mg di losartan invece di 50 mg †

‡ In uno studio clinico condotto in pazienti affetti da diabete di tipo 2 con nefropatia, il 9,9% dei pazienti trattati con Losartan compresse sviluppato iperkaliemia > 5,5 mmol / l, e 3,4% dei pazienti trattati con placebo

§ Di solito risolta dopo la sospensione

Le seguenti ulteriori reazioni avverse si sono verificate con maggiore frequenza nei pazienti trattati con losartan rispetto al placebo (frequenza non nota): mal di schiena, infezione del tratto urinario, e sintomi simil-influenzali

Patologie renali e urinarie:

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

Popolazione pediatrica

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di intossicazione

Sono disponibili dati limitati riguardo il sovradosaggio nell'uomo. I sintomi più probabili di 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 intraprendere variano a seconda del tempo trascorso dall'assunzione del farmaco e della tipologia e gravità dei sintomi. Deve essere data priorità alla stabilizzazione del sistema circolatorio. A seguito dell'assunzione per via orale è indicata la somministrazione di una dose sufficiente di carbone attivo. In seguito deve essere effettuato uno stretto monitoraggio dei parametri vitali. I parametri vitali devono essere corretti se necessario. Né losartan né il metabolita attivo possono essere rimossi mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

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

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Il losartan è un antagonista di sintesi del recettore dell'angiotensina II (tipo AT1), per uso orale. L'angiotensina II, un potente vasocostrittore, è l'ormone attivo principale del sistema renina/angiotensina e possiede un ruolo 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) ed esplica diversi importanti effetti 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 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 antiipertensiva 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 da lieve a 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 circadiano 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 verso Losartan 50 mg in monosomministrazione giornaliera o atenololo 50 mg in monosomministrazione giornaliera. In caso di mancato raggiungimento del livello pressorio desiderato

(<140/90 mmHg), è stata aggiunta prima idroclorotiazide (12,5 mg) e, al bisogno, il dosaggio di losartan o di atenololo è stato successivamente portato a 100 mg in monosomministrazione giornaliera. Sono stati aggiunti, se necessario, altri farmaci antiipertensivi, ad eccezione di ACE inibitori, antagonisti dell'angiotensina II o beta-bloccanti per raggiungere il livello pressorio desiderato.

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

L'endpoint primario era l'endpoint composito di mortalità e morbilità cardiovascolari misurate dalla riduzione dell'incidenza combinata di decesso cardiovascolare, ictus e infarto del miocardio. La pressione arteriosa è stata significativamente diminuita a livelli simili nei due gruppi. Il trattamento con losartan ha dato luogo ad una riduzione del rischio del 13% ($p=0,021$, intervallo di confidenza al 95 % di 0,77-0,98) rispetto ad atenololo nei pazienti che hanno raggiunto l'endpoint composito primario. Questo dato è stato attribuito principalmente ad una riduzione dell'incidenza di ictus. Il trattamento con losartan ha ridotto il rischio di ictus del 25% rispetto ad atenololo ($p=0,001$, intervallo di confidenza al 95% di 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 RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan), 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 dimostrare un effetto nefroprotettivo di Losartan potassico nei confronti ed in aggiunta ai benefici legati al solo controllo pressorio.

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

I ricercatori hanno ricevuto istruzioni per titolare il farmaco in studio a 100 mg al giorno, secondo le esigenze; il 72% dei pazienti ha ricevuto la dose giornaliera da 100 mg per la maggior parte del tempo. Altri agenti antiipertensivi (diuretici, calcioantagonisti, alfa e beta-bloccanti e anche antiipertensivi ad azione centrale) sono stati autorizzati 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 composto 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 composto 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 a reazioni avverse 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, per cui 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 alle 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.

Popolazione pediatrica

Ipertensione pediatrica

Gli effetti antiipertensivi di losartan sono stati dimostrati in uno studio clinico su 177 pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra 6 e 16 anni con peso corporeo > 20 kg ed un tasso di filtrazione glomerulare > 30 ml/min/1,73 m². Ai pazienti con peso corporeo > 20 kg 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 minima con modalità dose-dipendente.

In generale, c'è stata una relazione dose-risposta. La relazione dose-risposta è stata molto evidente nel confronto tra il gruppo di trattamento a dosaggio basso e quello a dosaggio medio (periodo I: -6,2 mmHg vs. - 11,65 mmHg), ma è risultata attenuata nel confronto tra il gruppo a dosaggio medio e quello a dosaggio alto (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 antiipertensiva costante. 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 sanguigna rispetto al gruppo placebo è stata più grande nel gruppo di trattamento con dosi medie (6,70 mmHg nel gruppo di trattamento a dosi medie vs. 5,38 nel gruppo di trattamento a dosi alte). L'aumento della pressione arteriosa diastolica minima 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 la dose più bassa in ciascun gruppo non ha avuto un effetto antiipertensivo 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 antiipertensiva con losartan durante l'infanzia per ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare non è stata accertata.

In uno studio clinico controllato con farmaco attivo (amlodipina) e placebo della durata di 12 settimane in bambini ipertesi (N=60) e normotesi (N=246) con proteinuria, è stato valutato l'effetto di losartan sulla proteinuria. La proteinuria è stata definita come rapporto proteine urinarie/creatinina di $\geq 0,3$. I pazienti ipertesi (dai 6 ai 18 anni) sono stati randomizzati per ricevere sia losartan (n=30) o amlodipina (n=30). I pazienti normotesi (da 1 a 18 anni) sono stati randomizzati per ricevere sia losartan (n=122) o il placebo (n=124). Losartan è stato somministrato a dosi tra 0,05 mg/kg e 0,2 mg/kg (fino a una dose massima di 5 mg al giorno).

In generale, dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti che hanno ricevuto losartan hanno subito una riduzione statisticamente significativa della proteinuria rispetto al basale del 30% vs. un aumento dell'1% nel gruppo placebo/amlodipina ($p \leq 0,001$). I pazienti ipertesi trattati con losartan hanno subito una riduzione della proteinuria rispetto al basale di -41,5% (95% CI -29,9;-51,1) vs. +2,4% (95% CI -22,2;14,1) nel gruppo trattato con amlodipina. La diminuzione sia della pressione sistolica che diastolica è stata maggiore nel gruppo trattato con losartan (-5,5/-3,8 mmHg) vs. il gruppo trattato con amlodipina (-0,1/+0,8 mm Hg). Nei bambini normotesi è stata osservata una piccola riduzione nel gruppo trattato con losartan (-3,7/-3,4 mm Hg) paragonato al placebo. Non è stata osservata alcuna correlazione significativa tra la riduzione della proteinuria e la pressione sanguigna, tuttavia è possibile che la riduzione della pressione sia responsabile in parte della riduzione della proteinuria nel gruppo trattato con losartan. Non sono stati studiati gli effetti a lungo termine della riduzione della proteinuria nei bambini.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale, il losartan viene ben assorbito e sottoposto al 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 > 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 per via 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'uno per cento degli individui in studio.

Oltre al metabolita attivo, si formano anche dei metaboliti inattivi.

Eliminazione

La clearance plasmatica del losartan e del suo metabolita attivo è di circa 600 ml/min e 50 ml/min, rispettivamente. La clearance renale del losartan e del suo metabolita attivo è di 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. La farmacocinetica del losartan e del suo metabolita attivo, ha 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 totale di circa 2 ore e 6-9 ore, rispettivamente. Con una dose di 100 mg in monosomministrazione giornaliera non si verifica accumulo significativo nel plasma né del losartan né del suo metabolita attivo.

Il losartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che per via urinaria. Nell'uomo, in seguito a somministrazione orale/endovenosa di losartan marcato con ^{14}C , la radioattività viene ritrovata per il 35% - 43% circa nelle urine e per il 58% - 50% nelle feci.

Caratteristiche dei pazienti

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

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

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

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

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

Né 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 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 (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 la farmacocinetica del losartan dopo somministrazione orale è stata generalmente simile nei neonati e nei bambini piccoli, 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 rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia generale, genotossicità e carcinogenicità potenziale. Negli studi di tossicità a dosi ripetute, 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 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:

Nucleo della compressa:

cellulosa microcristallina (E460)

lattosio monoidrato

amido di mais pregelatinizzato (di origine botanica [mais])

amido di sodio glicolato di tipo A

magnesio stearato (E572)

Rivestimento della compressa:

idrossipropil cellulosa (E463)

ipromellosa 6cP (E464)

titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo prodotto non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PE/PVDC/ALU

Confezioni: 12,5 mg: 21 compresse rivestite con film

50, 100 mg: 28 compresse rivestite con film

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

Laboratori Alter s.r.l.
Via Egadi, 7
20144 Milano
Italia

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

12,5 mg compresse rivestite con film	A.I.C. 039199017/M
50 mg compresse rivestite con film	A.I.C. 039199029/M
100 mg compresse rivestite con film	A.I.C. 039199031/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15.03.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2013