

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA(DELLE) FORMA(E)
FARMACEUTICA(CHE), DEI (DEL) DOSAGGI(O), DELLA(DELLE) VIA(E) DI
SOMMINISTRAZIONE, DEL(DEI) RICHIEDENTE(I), DEL (DEI) TITOLARE(I)
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Vienna, Austria	losartan potassium Cosaar 12,5 mg - Filmdabletten	12,5 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Vienna, Austria	Cosaar 50 mg - Filmdabletten	50 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6, 1220 Vienna, Austria	Cosaar 100 mg - Filmdabletten	100 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Belgio	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgio	COZAAR 100 mg	100 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Belgio	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgio	COZAAR 50 mg	50 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Belgio	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgio	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Belgio	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgio	COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Compresa rivestita con film	Uso orale
Belgio	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgio	LOORTAN 100 mg	100 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Belgio	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgio	LOORTAN 50 mg	50 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Belgio	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgio	LOORTAN 12,50 mg	12,5 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale

Belgio	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgio	LOORTAN CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Compressa rivestita con film	Uso orale
Bulgaria	Merck Sharp & Dohme Bulgaria EOOD 55 Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sections B1 & B2, 1st fl. 1407 Sofia, Bulgaria	Cozaar	50 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Cipro	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Paesi Bassi	COZAAR	50 MG	Compressa rivestita con film	Uso orale
Cipro	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Paesi Bassi	COZAAR	100 MG	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Paesi Bassi	Cozaar	12,5 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Paesi Bassi	Cozaar	50 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem, Paesi Bassi	Cozaar	100 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Merck Sharp & Dohme BV, Postbus 581, 2003 PC, Haarlem Paesi Bassi	Cozaar Startpakke	12,5 mg + 50 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estonia	Cozaar	100 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estonia	Cozaar	50 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn, Estonia	Cozaar 12,5 mg	12,5 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Paesi Bassi	Cozaar	12.5 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Paesi Bassi	Cozaar	12.5 mg and 50 mg (initiation pack)	Compressa rivestita con film	Uso orale
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Paesi Bassi	Cozaar	50 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.Box 581 2003 PC HAARLEM Paesi Bassi	Cozaar	100 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Francia	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Parigi Cedex 08, Francia	Cozaar 100 mg film- coated tablets	100 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Francia	Merck Sharp Dohme Chibret 3 av. Hoche 75114 Parigi Cedex 08, Francia	Cozaar 50 mg scored coated tablets	50 mg	Compressa rivestita divisibile	Uso orale
Germania	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germania	CARDOPAL START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Germania	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germania	LORZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Germania	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germania	LORZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

Germania	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germania	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmtabletten	100 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Germania	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germania	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmtabletten	50 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Germania	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germania	LORZAAR START 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Germania	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germania	PINZAAR 100 mg Filmtabletten	100 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Germania	MSD Chibropharm GmbH Postfach 1202 D-85530 Haar, Germania	PINZAAR 50 mg Filmtabletten	50 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Germania	VARIPHARM ARZNEIMITTEL GmbH Lindenplatz 1 85540, Haar, Germania	LORZAAR VARIPHARMSTART 12,5 mg Filmtabletten	12,5 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Grecia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Grecia	COZAAR	12.5 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Grecia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Grecia	COZAAR	50 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Grecia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythraia 14671, Grecia	COZAAR	100 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Ungheria	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Ungheria	Cozaar	12,5 mg	Compresse, rivestite con film	Uso orale
Ungheria	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Ungheria	Cozaar	50 mg	Compresse, rivestite con film	Uso orale
Ungheria	Merck Sharp & Dohme Hungary Ltd 50, Alkotas str. H-1123 Budapest, Ungheria	Cozaar	100 mg	Compresse, rivestite con film	Uso orale

Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Regno Unito	COZAAR 50 mg Film-coated Tablets	50 mg	50 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Regno Unito	COZAAR 100 mg Film-coated Tablets	100 mg	100 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Regno Unito	COZAAR 12.5mg Film-coated Tablets	12,5 mg	12,5 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Roma, Italia	LORTAAN 50 mg compresse rivestite con film	50 mg	50 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Roma, Italia	LORTAAN 12,5 mg compresse rivestite con film	12,5 mg	12,5 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Italia	Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni 6, 00191 Roma, Italia	LORTAAN 100 mg compresse rivestite con film	100 mg	100 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Italia	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Roma, Italia	NEO-LOTAN 50 mg compresse rivestite con film	50 mg	50 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Italia	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Roma, Italia	NEO-LOTAN 12,5 mg compresse rivestite con film	12,5 mg	12,5 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Italia	Neopharmed SpA Via G. Fabbroni 6, 00191 Roma, Italia	NEO-LOTAN 100 mg compresse rivestite con film	100 mg	100 mg	Compressa rivestita con film Uso orale

Italia	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunate S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Roma, Italia	LOSAPREX 50 mg compresse rivestite con film	50 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Italia	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunate S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Roma, Italia	LOSAPREX 12,5 mg compresse rivestite con film	12,5 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Italia	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunate S.p.A.- Viale Shakespeare 47, 00144 Roma, Italia	LOSAPREX 100 mg compresse rivestite con film	100 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Lettonia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Lettonia	Cozaar 50 mg film-coated tablets	50 mg	Comprese rivestite con film Uso orale
Lettonia	SIA Merck Sharp & Dohme Latvia, Latvija; Skanstes street 13, LV-1013, Riga, Lettonia	Cozaar 100 mg film-coated tablets	100 mg	Comprese rivestite con film Uso orale
Lituania	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lituania	Cozaar (Losartan)	12,5 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Lituania	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lituania	Cozaar (Losartan)	50 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Lituania	UAB Merck Sharp & Dohme, Geležinio Vilko 18A, LT- 01112 Vilnius, Lituania	Cozaar (Losartan)	100 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Lussemburgo	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgio	COZAAR 100 mg	100 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Lussemburgo	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgio	COZAAR 50 MG	50 mg	Compressa rivestita con film Uso orale

Lussemburgo	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgio	COZAAR 12,5 mg	12,5 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Lussemburgo	Merck Sharp & Dohme BV - Chaussée de Waterloo 1135 - B-1180 Brussels, Belgio	COZAAR CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Compressa rivestita con film	Uso orale
Lussemburgo	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgio	LOORTAN 100 mg	100 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Lussemburgo	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgio	LOORTAN 50 mg	50 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Lussemburgo	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgio	LOORTAN 12,50 mg	12,5 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Lussemburgo	Therabel Pharma S.A. - Rue Egide Van Ophem 108 - B-1180 Brussels, Belgio	LOORTAN CARDIO START	21 X 12,5 MG + 14 X 50 MG	Compressa rivestita con film	Uso orale
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	"Cozaar 100 mg" pilloli miksija b'rita	100 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Regno Unito	"Cozaar 50 mg" pilloli miksija b'rita	50 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Cozaar 50	50 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Paesi Bassi	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Cozaar 100	100 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

Polonia	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Polonia	COZAAR	12.5 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Polonia	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Polonia	COZAAR	50 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Polonia	MSD Polska Sp. z o.o. Chłodna 51 00-867 Warsaw, Polonia	COZAAR	100 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Portogallo	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portogallo	COZAAR	50 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Portogallo	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portogallo	COZAAR 100 mg	100 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Portogallo	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portogallo	COZAAR IC	12,5 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Portogallo	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos, Portogallo	COZAAR IC – Titulação	12,5 mg + 50 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Portogallo	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portogallo	LORTAAN IC	12,5 mg	Compressa rivestita con film Uso orale

Portogallo	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portogallo	LORTAAN IC- Titulação	12,5 mg + 50 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Portogallo	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portogallo	LORTAAN	50 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Portogallo	LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1-1° Venda Nova 2700-547 Amadora, Portogallo	LORTAAN 100mg	100 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Romania	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, Nr. 1A, Clădirea C1, Etaj 3 Sector 1, București, Romania	COZAAR, comprimato filmate, 50 mg	50 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Slovenia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	Cozaar 12,5 mg filmsko obložene tablete	12,5 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Slovenia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	Cozaar 50 mg filmsko obložene tablete	50 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Slovenia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	Cozaar 100 mg filmsko obložene tablete	100 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Spagna	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spagna	Cozaar 12,5 mg Inicio	12,5 mg	Compressa rivestita con film Uso orale

Spagna	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spagna	Cozaar 50 mg	50 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Spagna	MERCK SHARP AND DOHME DE ESPAÑA, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 MADRID, Spagna	Cozaar 100 mg	100 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Svezia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter	12,5 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Svezia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tabletter	12,5 + 50 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Svezia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter	50 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Svezia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter	100 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Regno Unito	COZAAR 50 MG FILM-COATED TABLETS	50 MG	Compressa rivestita con film Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Regno Unito	COZAAR 25 MG FILM-COATED TABLETS	25 MG	Compressa rivestita con film Uso orale
Regno Unito	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Herts EN11 9BU, Regno Unito	COZAAR 100MG FILM-COATED TABLETS	100 MG	Compressa rivestita con film Uso orale

Islanda	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Cozaar	12,5 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Islanda	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Cozaar	50 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Islanda	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Cozaar	100 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Norvegia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Cozaar	12,5 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Norvegia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Cozaar	50 mg	Compressa rivestita con film Uso orale
Norvegia	Merck Sharp & Dohme PO Box 581 2003 PC Haarlem Paesi Bassi	Cozaar	100 mg	Compressa rivestita con film Uso orale

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI COZAAR E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

Cozaar (losartan) è stato inserito nell'elenco, compilato dal CMD(h), dei prodotti per cui è prevista l'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto, ai sensi dell'articolo 30 paragrafo 2 della direttiva 2001/83/CE, al fine di risolvere le divergenze tra gli RCP autorizzati a livello nazionale e di armonizzare quindi tali RCP su tutto il territorio dell'Unione europea. Losartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II (Ang-II) oralmente attivo che agisce sul recettore del sottotipo AT1 bloccando l'effetto dell'Ang-II sulla cascata del sistema renina-angiotensina (RAS). Losartan è indicato per il trattamento dell'ipertensione. Losartan può inoltre ritardare la progressione della nefropatia diabetica ed è indicato anche per la riduzione della progressione della nefropatia nei pazienti con diabete di tipo 2, ipertensione e microalbuminuria (>30 mg/24 ore) o proteinuria (>900 mg/24 ore).

I principali settori di disaccordo tra i riassunti delle caratteristiche del prodotto esistenti erano le sezioni 4.1 Indicazioni terapeutiche, 4.3 Controindicazioni e 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego.

Indicazioni terapeutiche (sezione 4.1 dell'RCP)

- Trattamento dell'ipertensione essenziale.

L'efficacia e la sicurezza relativamente all'indicazione "trattamento dell'ipertensione essenziale" sono associate, pertanto il CHMP ha ritenuto accettabile tale indicazione.

- Riduzione del rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare nei pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra ("indicazione LIFE")

Nel corso della procedura di deferimento il titolare dell'AIC ha proposto la modifica dell'indicazione sostituendo "morbidità e mortalità cardiovascolare" con "ictus". Dopo attenta considerazione il CHMP ha ritenuto accettabile tale indicazione. In passato è stato valutato lo studio LIFE e ciò ha portato alla registrazione dell'indicazione più comprensiva, ovvero la riduzione della morbidità e della mortalità cardiovascolare (misurate tramite l'incidenza combinata di morte cardiovascolare, ictus e infarto miocardico) invece del solo ictus. Questa è l'indicazione attualmente proposta dal richiedente ed è stata registrata in 15 Stati membri dell'UE. Il motivo di tale indicazione più comprensiva risiede nel fatto che lo studio LIFE non era del tipo contro placebo, ovvero con studio degli effetti sull'ictus solo rispetto al placebo, ma uno studio con controllo attivo che ha confrontato un trattamento antipertensivo basato su losartan con un trattamento antipertensivo basato su atenolol con endpoint primario composto di morte cardiovascolare, ictus e infarto miocardico. Tale endpoint composto può essere considerato rappresentativo della morbidità e della mortalità cardiovascolare e si è concretizzato in questa indicazione per molti prodotti medicinali discussi in seno al CHMP (ad esempio le statine).

All'epoca dello studio era risultato che il beta-bloccante, da solo o in combinazione con diuretici, riduceva il tasso di un gran numero di eventi cardiovascolari del 15-45%. Nello studio LIFE è stato osservato per l'ictus un ulteriore beneficio della strategia basata su losartan, con effetti simili per quanto riguarda mortalità cardiovascolare e infarto miocardico, ad indicare che il dimostrato effetto benefico del beta-bloccante sulla morbidità e la mortalità cardiovascolare in generale sussisteva anche per il losartan.

Successivamente è stato messo in discussione l'effetto benefico dell'atenolol per quanto riguarda la morbidità e la mortalità cardiovascolare. Un recente articolo nel BMJ indica che proprio l'effetto di prevenzione dell'atenolol contro l'ictus è inferiore a quello di altri antipertensivi, con RR pari a 1,26 (i.c. del 95%: da 1,15 a 1,38). Di conseguenza la riduzione del rischio del 25% osservata con losartan rispetto all'atenolol situa l'effetto di protezione del losartan contro l'ictus nello stesso intervallo di altri antipertensivi.

Pertanto, l'indicazione proposta è stata considerata autorizzabile con voto a maggioranza dalla seduta plenaria del CHMP ed è sostenuta dalla seguente formulazione: “riduzione del rischio di ictus nei pazienti ipersensibili con ipertrofia ventricolare sinistra documentata dall'ECG”.

- Protezione renale nei pazienti con diabete di tipo 2 e proteinuria

Il CHMP ha ritenuto positivo il rapporto rischi/benefici di questa indicazione. L'indicazione proposta si basa sui risultati dello studio RENAAL, che ha analizzato l'effetto di losartan rispetto ad un endpoint primario composto di endpoint renali e mortalità nei pazienti con diabete mellito di tipo II con proteinuria. Il trattamento con losartan, rispetto al placebo, ha prodotto una riduzione del rischio del 16,1% nel numero di pazienti che raggiungono l'endpoint composto primario. Vi è stata inoltre una riduzione significativa del rischio di raddoppio della creatinina sierica e di insufficienza renale all'ultimo stadio nel gruppo di pazienti trattati con losartan. Tali risultanze sono state ritenute clinicamente rilevanti per questo gruppo di pazienti. Pertanto, il CHMP ha proposto che l'indicazione sia riformulata come “Trattamento della nefropatia nei pazienti con ipertensione e diabete mellito di tipo II con proteinuria > 0,5g/die nel quadro di un trattamento antipertensivo”, in modo da riflettere i criteri di inclusione dello studio RENAAL.

- Insufficienza cardiaca (come seconda linea qualora gli ACE-inibitori non siano idonei).

Il CHMP temeva che il rapporto rischi/benefici di questa indicazione potesse non essere adeguatamente determinato. Tale indicazione si basa principalmente sui risultati dei trial clinici ELITE I e II. Il CHMP ha ritenuto che i dati di tali trial possano non essere sufficienti per dimostrare il vantaggio asserito. Sebbene lo studio ELITE I abbia indicato una riduzione del rischio di mortalità per insufficienza cardiaca nei pazienti trattati con losartan rispetto al captopril, lo studio ELITE II non era strutturato in modo da poter stabilire se losartan e captopril hanno pari efficacia. Inoltre lo studio non ha fornito informazioni sui possibili effetti di dosi maggiori di losartan (>50 mg) nel miglioramento dell'efficacia. È importante rilevare che uno studio attualmente in corso (HEAAL) che confronta il trattamento dei pazienti con insufficienza cardiaca con losartan a 50 mg e 150 mg potrebbe fornire informazioni interessanti sulla questione del dosaggio e dare risposta ad altre questioni irrisolte, come ad esempio quella dei risultati negativi osservati nei pazienti trattati con beta-bloccanti e losartan.

A seguito di votazione a maggioranza in seduta plenaria, il CHMP ha raccomandato che venga proposta la seguente formulazione in modo da riflettere i dati degli studi ELITE I e II, nel contesto dell'indicazione come trattamento di seconda linea: “Trattamento di insufficienza cardiaca cronica (nei pazienti con almeno 60 anni di età), qualora il trattamento con ACE-inibitori non sia considerato adatto a causa di incompatibilità o controindicazioni. I pazienti con insufficienza cardiaca stabilizzati con un ACE-inibitore non devono passare alla terapia con losartan. I pazienti devono avere una frazione di eiezione ventricolare sinistra pari o superiore al 40% e vanno stabilizzati nel quadro del trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica. La combinazione di losartan e di un beta-bloccante va usata con cautela”.

Controindicazioni (sezione 4.3 dell'RCP)

Il CHMP ha ritenuto che le seguenti controindicazioni vadano inserite nell'RCP di Cozaar in tutti gli SM: gravidanza e allattamento; grave riduzione della funzionalità epatica; angina pectoris; infarto del miocardio; malattia cerebrovascolare; stenosi dell'arteria renale; pazienti sottoposti a trapianto di rene.

Avvertenze speciali e precauzioni di impiego (sezione 4.4 dell'RCP)

Il CHMP ha ritenuto che le seguenti avvertenze vadano inserite nell'RCP di Cozaar in tutti gli SM: ipersensibilità; angioedema; intervento chirurgico; anestesia; emodialisi; trapianto di rene; pazienti di razza nera; patologia valvolare ostruttiva.

Gravidanza e allattamento

Il CHMP ha ritenuto che il testo dell'RCP riguardante la gravidanza e l'allattamento (sezioni 4.3, 4.4 e 4.6) vada modificato inserendovi gli esiti della relazione del PhVWP sugli inibitori dell'ACE e sugli

antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (AIIIRA) nonché le raccomandazioni sull'uso durante i primi tre mesi di gravidanza (EMA/CHMP/PhVWP/474692/2007). Gravidanza e allattamento devono essere indicate quali controindicazioni, inserendo la formulazione appropriata nelle sezioni 4.3, 4.4 e 4.6 dell'RCP e nelle relative sezioni del foglio illustrativo.

Uso di losartan nei bambini e negli adolescenti

Sulla base dei dati presentati nel corso della procedura di deferimento di cui all'articolo 30 e agli esiti della valutazione di tali dati pediatrici da parte del progetto di worksharing dell'UE, il CHMP ha ritenuto che le conclusioni dell'European Paediatric Worksharing Project (progetto pediatrico europeo di condivisione del lavoro) in merito a losartan dovessero essere incorporate nelle sezioni 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e nelle sezioni pertinenti del foglio illustrativo.

La seguente formulazione è stata aggiunta alla sezione 4.2 dell'RCP, Posologia e modo di somministrazione:

Iperensione pediatrica

I dati disponibili sull'efficacia e la sicurezza di losartan per il trattamento dell'ipertensione nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 6 e i 16 anni sono limitati (cfr. 5.1: Proprietà farmacodinamiche). I dati disponibili sulla farmacocinetica nei bambini ipertesi di oltre un mese di età (cfr. 5.2: Proprietà farmacocinetiche) sono limitati.

Per i pazienti in grado di ingerire compresse, la dose raccomandata è di 25 mg una volta al giorno nei pazienti di peso compreso tra > 20 kg e < 50 kg. In casi eccezionali la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 50 mg una volta al giorno. La dose va regolata in base alla risposta della pressione arteriosa.

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

Losartan non è raccomandato per i pazienti di età inferiore ai 6 anni data la limitatezza dei dati disponibili per questi gruppi di pazienti.

Losartan non è raccomandato nei bambini con velocità di filtrazione glomerulare < 30 ml/min / 1,73 m², non essendo disponibili dati (cfr. anche la sezione 4.4).

Losartan non è inoltre raccomandato nei bambini con compromissione epatica (cfr. anche la sezione 4.4).

La seguente formulazione è stata aggiunta alla sezione 4.4 dell'RCP Avvertenze speciali e precauzioni di impiego:

Ipotensione e squilibrio fluidi/elettroliti

Un'ipotensione sintomatica, in particolare dopo la prima dose e dopo l'aumento della dose, può insorgere nei pazienti ipovolemici e/o con iposodiemia causata da una vigorosa terapia diuretica, da una limitazione del sale nella dieta, da diarrea o vomito. Tali condizioni vanno normalizzate prima di somministrare <COZAAR>, oppure occorre iniziare con una dose minore (cfr. la sezione 4.2). *Questo vale anche per i bambini.*

Compromissione della funzionalità epatica

Sulla base dei dati farmacocinetici che indicano concentrazioni plasmatiche significativamente aumentate di losartan nei pazienti cirrotici, per i pazienti con storia di compromissione epatica va presa in considerazione una dose minore. Non si ha esperienza terapeutica con losartan nei pazienti

con grave compromissione epatica, pertanto losartan non va somministrato a questi pazienti (cfr. le sezioni 4.2, 4.3 e 5.2).

Losartan non è inoltre raccomandato nei bambini con compromissione epatica (cfr. la sezione 4.2).

Compromissione della funzionalità renale

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina sono state segnalate variazioni della funzionalità renale tra cui insufficienza renale (in particolare nei pazienti la cui funzione renale dipende dal sistema renina-angiotensina-aldosterone, come i pazienti con grave insufficienza cardiaca o preesistente disfunzione renale). Come avviene per altri farmaci che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono stati segnalati anche aumenti dell'urea nel sangue e della creatinina sierica nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale di rene unico; tali variazioni della funzionalità renale possono essere reversibili sospendendo la terapia. Losartan va usato con cautela nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di rene unico.

Losartan non è raccomandato nei bambini con velocità di filtrazione glomerulare $< 30 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$, non essendo disponibili dati (cfr. la sezione 4,2).

La funzionalità renale va monitorata regolarmente durante il trattamento con losartan in quanto può deteriorare. Ciò vale in particolare nei casi in cui losartan sia somministrato in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione) che possono compromettere la funzionalità renale.

Si è visto che l'uso concomitante di losartan e ACE-inibitori compromette la funzionalità renale, pertanto l'uso concomitante non è raccomandato.

La seguente formulazione è stata aggiunta alla sezione 4.8 dell'RCP Effetti indesiderati:

Il profilo delle esperienze avverse per i pazienti pediatrici appare simile a quello osservato nei pazienti adulti. I dati relativi alla popolazione pediatrica sono limitati.

La seguente formulazione è stata aggiunta alla sezione 5.1 dell'RCP Proprietà farmacodinamiche:

Ipertensione pediatrica

L'effetto antipertensivo di Cozaar è stato determinato tramite uno studio clinico condotto su 177 pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra 6 e 16 anni, con peso corporeo $> 20 \text{ kg}$ e velocità di filtrazione glomerulare $> 30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$. Ai pazienti che pesavano da $> 20 \text{ kg}$ a $< 50 \text{ kg}$ sono stati somministrati 2,5, 25 o 50 mg di losartan/die mentre ai pazienti di peso $> 50 \text{ kg}$ sono stati somministrati 5, 50 o 100 mg di losartan/die. Dopo tre settimane la monosomministrazione giornaliera di losartan ha abbassato la misura del valore di valle della pressione arteriosa secondo una funzione dose-dipendente.

Complessivamente è risultato sussistere un rapporto dose-risposta. Il rapporto dose-risposta è emerso molto chiaramente nel gruppo con dose ridotta rispetto al gruppo con dose intermedia (fase I: $-6,2 \text{ mmHg}$ vs. $-11,65 \text{ mmHg}$), ma è risultato attenuato confrontando il gruppo con dose intermedia e il gruppo con dose elevata (fase I: $-11,65 \text{ mmHg}$ vs. $-12,21 \text{ mmHg}$). Le minime dosi studiate, 2,5 mg e 5 mg, corrispondenti ad una dose giornaliera media di $0,07 \text{ mg/kg}$, non hanno mostrato di possedere un'efficacia antipertensiva omogenea.

Tali risultati sono stati confermati durante la fase II dello studio, in cui i pazienti, dopo tre settimane di trattamento, sono stati randomizzati per proseguire con losartan o placebo. La differenza nell'aumento della pressione arteriosa rispetto al placebo è risultata maggiore nel gruppo con dose intermedia (dose intermedia di $6,70 \text{ mmHg}$ vs. dose elevata di $5,38 \text{ mmHg}$). L'aumento del valore della pressione diastolica di valle è risultato uguale in ciascun gruppo nei pazienti trattati con placebo e nei pazienti che hanno continuato l'assunzione di losartan alla dose minima, suggerendo anche in questo caso che la dose minima di ogni gruppo non aveva un effetto antipertensivo significativo.

Gli effetti a lungo termine di losartan sulla crescita, la pubertà e lo sviluppo generale non sono stati studiati. Non è stata stabilita neanche l'efficacia a lungo termine della terapia antipertensiva con losartan nell'infanzia per ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare.

La seguente formulazione è stata aggiunta alla sezione 5.2 dell'RCP Proprietà farmacocinetiche:

Farmacocinetica nei pazienti pediatrici

La farmacocinetica di losartan è stata studiata su 50 pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra > 1 mese e < 16 anni dopo monosomministrazione orale giornaliera di circa 0,54-0,77 mg/kg di losartan (dosi medie).

I risultati hanno indicato che il metabolita attivo si forma da losartan in tutti i gruppi di età. I risultati hanno indicato per losartan parametri farmacocinetici grosso modo simili dopo somministrazione orale nei neonati e nei bambini piccoli, nei bambini in età prescolare, scolare e negli adolescenti. I parametri farmacocinetici relativi al metabolita sono risultati molto differenziati a seconda del gruppo di età. Nel confronto tra bambini in età prescolare e adolescenti tali differenze sono risultate statisticamente significative. L'esposizione nei neonati e nei bambini più piccoli era relativamente elevata.

La seguente formulazione è stata aggiunta alla sezione 2 del foglio illustrativo, Prima di prendere Cozaar:

Uso nei bambini e negli adolescenti

<COZAAR> è stato studiato nei bambini. Per ulteriori informazioni rivolgetevi al medico.

MOTIVI DELLA MODIFICA AI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Considerato che:

- lo scopo della procedura di deferimento era l'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto, delle etichette, del foglio illustrativo;
- i riassunti delle caratteristiche del prodotto, le etichette e il foglio illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica condotta in seno al comitato;
- il CHMP ha concluso che l'autorizzazione all'immissione in commercio può essere armonizzata con le seguenti indicazioni:
 - Trattamento dell'ipertensione essenziale
 - Trattamento della nefropatia nei pazienti ipertesi e con diabete mellito di tipo 2 con proteinuria > 0,5 g/die nel contesto di un trattamento antipertensivo
 - Riduzione del rischio di ictus nei pazienti ipersensibili con ipertrofia ventricolare sinistra documentata tramite ECG (cfr. la sezione 5.1 Studio Life, Razza)
 - Trattamento di insufficienza cardiaca cronica (nei pazienti di età ≥ 60 anni), qualora il trattamento con ACE-inibitori non sia considerato adatto a causa di incompatibilità, *specialmente tosse*, o controindicazioni. I pazienti con insufficienza cardiaca stabilizzati con un ACE-inibitore non devono passare alla terapia con losartan. I pazienti devono avere una frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 40\%$ e vanno stabilizzati nel quadro del trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica

- gravidanza e allattamento devono essere indicate quali controindicazioni, inserendo la formulazione appropriata nelle sezioni 4.3, 4.4 e 4.6 dell'RCP e nelle relative sezioni del foglio illustrativo;

- l'uso di losartan nei pazienti pediatrici va indicato nelle sezioni 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2 dell'RCP e nelle pertinenti sezioni del foglio illustrativo,

il CHMP ha raccomandato l'approvazione della modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio, i cui riassunti delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III relativo a Cozaar e denominazioni associate (cfr. allegato I).

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cozaar e denominazioni associate (vedere Allegato I) 12,5 mg compresse rivestite con film
Cozaar e denominazioni associate (vedere Allegato I) 25 mg compresse rivestite con film
Cozaar e denominazioni associate (vedere Allegato I) 50 mg compresse rivestite con film
Cozaar e denominazioni associate (vedere Allegato I) 100 mg compresse rivestite con film

[Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di Cozaar 12,5 mg contiene 12,5 mg di losartan (come sale di potassio).
Ogni compressa di Cozaar 25 mg contiene 25 mg di losartan (come sale di potassio).
Ogni compressa di Cozaar 50 mg contiene 50 mg di losartan (come sale di potassio).
Ogni compressa di Cozaar 100 mg contiene 100 mg di losartan (come sale di potassio).

Ogni compressa di Cozaar 12,5 mg contiene 25,5 mg di lattosio monoidrato.
Ogni compressa di Cozaar 25 mg contiene 12,75 mg di lattosio monoidrato.
Ogni compressa di Cozaar 50 mg contiene 25,5 mg di lattosio monoidrato.
Ogni compressa di Cozaar 100 mg contiene 51,0 mg di lattosio monoidrato.

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

[Completare con i dati nazionali]

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Cozaar compresse da 12,5 mg
Compresse blu, ovali rivestite con film con impresso 11 su un lato e l'altro lato liscio.

Cozaar compresse da 25 mg
Compresse bianche, ovali non divisibili rivestite con film con impresso 951 su un lato e l'altro lato liscio.

Cozaar compresse da 50 mg
Compresse bianche, ovali rivestite con film con impresso 952 su un lato e segno di frattura sull'altro.
La compressa può essere divisa in due parti uguali.

Cozaar compresse da 100 mg
Compresse bianche, a forma di lacrima rivestite con film con impresso 960 su un lato e l'altro lato liscio.

[Completare con i dati nazionali]

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.
- 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

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

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).

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

Ipertensione pediatrica

Vi sono dati limitati sull'efficacia e sulla sicurezza di losartan per il trattamento della 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 $\geq 0,5$ g/day

Il dosaggio abituale 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. Cozaar 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

Il dosaggio iniziale di Cozaar in pazienti con insufficienza cardiaca è abitualmente 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

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

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)

Allattamento (vedere paragrafo 4.6)

Grave compromissione della funzione epatica

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità

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

Ipotensione e squilibrio idro-elettrolitico

In pazienti 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, è probabile che si verifichi ipotensione sintomatica. Queste condizioni vanno corrette prima della somministrazione di Cozaar oppure quest'ultimo va utilizzato ad un dosaggio iniziale inferiore (vedere paragrafo 4.2). Questo vale anche per i bambini.

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 Cozaar rispetto al gruppo placebo (vedere paragrafo 4.8, 'Ipertensione e diabete di tipo 2 con patologia renale – Esami diagnostici' e 'Esperienza post-marketing - Esami diagnostici'). Pertanto, le concentrazioni plasmatiche di potassio ed i valori di clearance della creatinina devono essere strettamente monitorati, specialmente nei pazienti con insufficienza cardiaca e Clearance della Creatinina compresa tra 30 e 50 ml/min. 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 della funzione 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 della funzione 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 della funzione renale

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

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 compresse non è raccomandato.

Cardiopatía 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 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, 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.

Intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp, o malassorbimento di glucosio-galattosio

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

Gravidanza

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

Altre avvertenze e precauzioni

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Altri agenti antiipertensivi possono aumentare l'azione ipotensiva di Losartan. Altre sostanze che inducono ipotensione quali antidepressivi tricyclici, antipsicotici, baclofene, amifostina. L'uso concomitante di questi farmaci che abbassano la pressione sanguigna, come effetto principale o come effetto collaterale, 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%. E' 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 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.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

E' noto che nella donna l'esposizione alla terapia con losartan durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere anche il paragrafo 5.3 'Dati preclinici di sicurezza').

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

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

Allattamento

Non è noto se nell'uomo losartan sia escreto nel latte materno. Tuttavia, losartan viene escreto nel latte di ratti che allattano. Losartan è controindicato durante l'allattamento al seno a causa di potenziali effetti avversi sul lattante (vedere paragrafo 4.3).

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 del dosaggio.

4.8 Effetti indesiderati

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 $\geq 1/1.000$ 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).

Negli studi clinici controllati su ipertensione essenziale, in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca cronica e su ipertensione e diabete mellito di tipo 2 con patologia renale, l'evento avverso più comune è stato il capogiro.

Ipertensione

Negli studi clinici controllati sull'ipertensione essenziale con losartan sono stati riportati i seguenti eventi avversi:

Patologie del sistema nervoso:

Comuni: capogiro, vertigine

Non comuni: sonnolenza, cefalea, disturbi del sonno

Patologie cardiache:

Non comuni: palpitazioni, angina pectoris

Patologie vascolari:

Non comuni: 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

Patologie gastrointestinali:

Non comuni: dolore addominale, stitichezza

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non comuni: astenia, affaticamento, edema

Pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra

In uno studio clinico controllato nei pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra sono stati riportati i seguenti eventi avversi:

Patologie del sistema nervoso:

Comuni: capogiro

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Comuni: vertigine

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comuni: astenia/affaticamento

Insufficienza cardiaca cronica

In uno studio clinico controllato nei pazienti con insufficienza cardiaca sono stati riportati i seguenti eventi avversi:

Patologie del sistema nervoso:

Non comuni: capogiro, cefalea

Rare: parestesia

Patologie cardiache:

Rare: sincope, fibrillazione atriale, accidente cerebrovascolare

Patologie vascolari:

Non comuni: ipotensione, inclusa ipotensione ortostatica

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comuni: dispnea

Patologie gastrointestinali:

Non comuni: diarrea, nausea, vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comuni: orticaria, prurito, eruzione cutanea

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non comuni: astenia/affaticamento

Ipertensione e diabete di tipo 2 con patologia renale

In uno studio clinico controllato in pazienti con diabete di tipo 2 con proteinuria (studio RENAAL, vedere paragrafo 5.1) gli eventi avversi più comuni correlati al farmaco riportati per losartan sono stati i seguenti:

Patologie del sistema nervoso:

Comuni: capogiro

Patologie vascolari:

Comuni: ipotensione

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comuni: astenia/affaticamento

Esami diagnostici:

Comuni: ipoglicemia, iperkaliemia

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

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Frequenza non nota: anemia

Patologie cardiache:

Frequenza non nota: sincope, palpitazioni

Patologie vascolari:

Frequenza non nota: ipotensione ortostatica

Patologie gastrointestinali:

Frequenza non nota: diarrea

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Frequenza non nota: dolore dorsale

Patologie renali e urinarie:

Frequenza non nota: infezioni del tratto urinario

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Frequenza non nota: sintomi simil influenzali

Esperienza post-marketing

Gli eventi avversi seguenti sono stati riportati nell'esperienza post-marketing:

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Frequenza non nota: anemia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario:

Rari: Ipersensibilità: reazioni anafilattiche, angioedema che comprende gonfiore del laringe e della glottide e causa ostruzione delle vie aeree e/o gonfiore del viso, delle labbra, del 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. E' stata segnalata vasculite, inclusa la porpora di Henoch-Schonlein.

Patologie del sistema nervoso:

Frequenza non nota: emicrania

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Frequenza non nota: tosse

Patologie gastrointestinali:

Frequenza non nota: diarrea

Patologie epatobiliari:

Rare: epatite

Frequenza non nota: anomalità della funzione epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Frequenza non nota: orticaria, prurito, eruzione cutanea

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Frequenza non nota: mialgia, artralgia

Patologie renali:

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).

Esami diagnostici:

Negli studi clinici controllati, raramente alterazioni importanti dei parametri standard di laboratorio sono state associate con la somministrazione di Losartan in compresse. Aumenti dell'alanina-aminotrasferasi ALT si sono verificati raramente e si sono abitualmente risolti con l'interruzione della terapia. Nell'1,5% dei pazienti negli studi clinici sull'ipertensione si è verificata iperkalemia (potassio sierico $>5,5$ mmol/l). In uno studio clinico effettuato in 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 iperkalemia $>5,5$ mEq/l (vedere paragrafo 4.4 'Squilibrio elettrolitico').

In uno studio clinico controllato su pazienti con insufficienza cardiaca, sono stati riportati aumento dell'urea ematica, della creatinina sierica e del potassio sierico.

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

Fino ad ora non si sono resi disponibili dati sul sovradosaggio nell'uomo. I sintomi più probabili, a seconda dell'entità del sovradosaggio, sono ipotensione, tachicardia, e possibilmente bradicardia.

Trattamento dell'intossicazione

Le misure da prendere variano a seconda della tempistica dell'assunzione del farmaco e della tipologia e gravità dei sintomi. Deve essere data priorità alla stabilizzazione del sistema circolatorio. A seguito dell'assunzione per os 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

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

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Losartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II (tipo AT₁) di sintesi, per uso orale. L'angiotensina II, un potente vasocostrittore, è l'ormone attivo primario del sistema renina/angiotensina ed è un fattore determinante nella fisiopatologia dell'ipertensione. L'angiotensina II si lega al recettore AT₁ presente in molti tessuti (ad es. muscolatura liscia vascolare, ghiandole surrenali, reni e cuore) e stimola diversi 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

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

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

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

Studio LIFE

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

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

L'endpoint primario era l'endpoint composito di mortalità e morbidità 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 morbidità/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 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 come appropriato; 72% dei pazienti hanno preso 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 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.

Ipertensione pediatrica

Gli effetti antiipertensivi di Cozaar 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 antiipertensiva coerente. Questi risultati sono stati confermati durante il periodo II dello studio nel quale i pazienti sono stati randomizzati a continuare losartan o placebo, dopo tre settimane di 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 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 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 $\geq 99\%$, principalmente all'albumina. Il volume di distribuzione del losartan è di 34 litri.

Biotrasformazione

Circa il 14% di una dose di losartan somministrata per via endovenosa o orale viene trasformata nel suo metabolita attivo. Dopo somministrazione orale o endovenosa di losartan potassico marcato con 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 ^{14}C , la radioattività viene ritrovata per il 35%/43% circa nelle urine e per il 58%/50% nelle feci.

Caratteristiche dei pazienti

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

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

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

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

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

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

Farmacocinetica nei pazienti pediatrici

La farmacocinetica di losartan è stata studiata in 50 pazienti pediatrici ipertesi > 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 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:

cellulosa microcristallina (E460)

lattosio monoidrato

amido pregelatinizzato

magnesio stearato (E572)

idrossipropil cellulosa (E463)

ipromellosa (E464)

Cozaar 12,5 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg contengono potassio nei quantitativi di seguito indicati: 1,06 mg (0,027 mEq), 2,12 mg (0,054 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) e 8,48 mg (0,216 mEq) rispettivamente.

Cozaar 12,5 mg compresse può anche contenere cera carnauba E 903, titanio diossido E171, indigotina lacca di alluminio E132.

Cozaar 25 mg compresse può anche contenere cera carnauba (E 903), titanio diossido (E171).

Cozaar 50 mg compresse può anche contenere cera carnauba (E 903), titanio diossido (E171).

Cozaar 100 mg compresse può anche contenere cera carnauba (E 903), titanio diossido (E171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cozaar 12,5 mg - Le compresse sono contenute in blister in PVC/PE/PVDC e copertura in foglio di alluminio in confezioni da 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 o 500 compresse. Flaconi in HDPE da 100 compresse. E' disponibile un blister in PVC/PE/PVDC per la titolazione contenente 35 compresse (21 compresse da 12,5 mg e 14 compresse da 50 mg) o 28 compresse (21 compresse da 12,5 mg e 7 compresse da 50 mg) .

Cozaar 25 mg - Le compresse sono contenute in blister in PVC/PE/PVDC e copertura in foglio di alluminio in confezioni da 7 o 28 compresse.

Cozaar 50 mg - Le compresse sono contenute in blister in PVC/PE/PVDC e copertura in foglio di alluminio in confezioni da 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 o 500 compresse. Flaconi in HDPE da 100 o 300 compresse. Blister in PVC/alluminio/nylon e copertura in alluminio in confezioni da 10, 14 e 28 compresse. E' disponibile un blister in PVC/PE/PVDC per la titolazione contenente 35 compresse (21 compresse da 12,5 mg e 14 compresse da 50 mg) o 28 compresse (21 compresse da 12,5 mg e 7 compresse da 50 mg).

Cozaar 100 mg - Cozaar 100 mg - Blister in PVC/PE/PVDC e copertura in foglio di alluminio in confezioni da 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 o 280 compresse. Flaconi in HDPE da 100 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

[Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<{GG/MM/AAAA}> <{GG mese AAAA}>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio per il blister di Cozaar 12,5 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cozaar 12,5 mg compresse rivestite con film
Losartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 12,5 mg di losartan potassico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 o 500 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare il blister nell'astuccio originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

Blister per Cozaar 12,5 mg compresse rivestite con film
--

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Cozaar 12,5 mg compresse rivestite con film

Losartan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio per il flacone in HDPE di Cozaar 12,5 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cozaar 12,5 mg compresse rivestite con film
Losartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 12,5 mg di losartan potassico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

100 compresse rivestite con film. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Etichetta per il flacone in HDPE di Cozaar 12,5 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cozaar 12,5 mg compresse rivestite con film
Losartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 12,5 mg di losartan potassico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

100 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

N/A

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio per Cozaar 25 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cozaar 25 mg compresse rivestite con film
Losartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 25 mg di losartan potassico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare il blister nell'astuccio originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE

NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

Blister per Cozaar 25 mg compresse rivestite con film
--

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Cozaar 25 mg compresse rivestite con film

Losartan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio per Cozaar 50 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cozaar 50 mg compresse rivestite con film
Losartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di losartan potassico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 o 500 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare il blister nell'astuccio originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

Blister per Cozaar 50 mg compresse rivestite con film
--

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Cozaar 50 mg compresse rivestite con film

Losartan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio per il flacone in HDPE di Cozaar 50 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cozaar 50 mg compresse rivestite con film
Losartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di losartan potassico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

100 o 300 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare il blister nell'astuccio originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Etichetta per il flacone in HDPE di Cozaar 50 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cozaar 50 mg compresse rivestite con film
Losartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di losartan potassico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

100 o 300 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio per il blister di Cozaar 100 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cozaar 100 mg compresse rivestite con film
Losartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 100 mg di losartan potassico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, o 280 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare il blister nell'astuccio originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE

NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

Blister per Cozaar 100 mg compresse rivestite con film

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Cozaar 100 mg compresse rivestite con film

Losartan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio per il flacone in HDPE di Cozaar 100 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cozaar 100 mg compresse rivestite con film

Losartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 100 mg di losartan potassico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

100 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE

NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Etichetta per il flacone in HDPE di Cozaar 100 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cozaar 100 mg compresse rivestite con film
Losartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 100 mg di losartan potassico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

100 compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio per Cozaar 12,5 mg e 50 mg (confezione in blister per la titolazione)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cozaar 12,5 mg compresse rivestite con film

Cozaar 50 mg compresse rivestite con film

Losartan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di Cozaar 12,5 mg compresse rivestite con film contiene 12,5 mg di losartan potassico.

Ogni compressa di Cozaar 50 mg compresse rivestite con film contiene 50 mg di losartan potassico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione da 28 giorni per la titolazione.

Ogni confezione contiene un totale di 35 compresse:

21 compresse rivestite con film da 12,5 mg e 14 compresse rivestite con film da 50 mg.

Ogni confezione contiene un totale di 28 compresse:

21 compresse rivestite con film da 12,5 mg e 7 compresse rivestite con film da 50 mg.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Conservare il blister nell'astuccio originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**Confezione a portafoglio****Blister per Cozaar 12,5 mg compresse rivestite con film****Blister per Cozaar 50 mg compresse rivestite con film****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Cozaar 12,5 mg compresse rivestite con film

Cozaar 50 mg compresse rivestite con film

Losartan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

SETTIMANA 1

(giorno 1-7)

1 compressa = 12,5 mg al giorno

SETTIMANA 2

(giorno 8-14)

2 compresse = 25 mg al giorno

SETTIMANA 3

(giorno 15-21)

1 compressa = 50 mg al giorno

SETTIMANA 4

(giorno 22-28)

1 compressa = 50 mg al giorno

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Cozaar compresse rivestite con film losartan potassico

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Cozaar e a che cosa serve
2. Prima di prendere Cozaar
3. Come prendere Cozaar
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cozaar
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È COZAAR E A CHE COSA SERVE

Losartan appartiene ad un gruppo di medicinali conosciuti come antagonisti del recettore dell'angiotensina II. La Angiotensina II è una sostanza prodotta nell'organismo che si lega con dei recettori nei vasi sanguigni, causando un restringimento del vaso sanguigno. Questo fatto causa un aumento della pressione sanguigna. Losartan impedisce all'angiotensina II di legarsi a questi recettori, causando un rilassamento dei vasi sanguigni con conseguente abbassamento della pressione sanguigna. Losartan rallenta la diminuzione della funzione renale in pazienti con pressione sanguigna alta e diabete di tipo 2.

Cozaar viene usato

- per trattare pazienti con pressione sanguigna alta (ipertensione)
- per proteggere il rene in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 che hanno esami di laboratorio che evidenziano una alterazione della funzione renale e proteinuria $\geq 0,5$ g al giorno (una condizione nella quale l'urina ha un anormale quantitativo di proteine)
- per trattare pazienti con insufficienza cardiaca cronica quando la terapia con medicinali specifici chiamati inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori, medicinali usati per abbassare la pressione sanguigna alta) non è considerata adeguata dal medico. Se la sua insufficienza cardiaca è stata stabilizzata dalla terapia con ACE-inibitore non deve essere passato alla terapia con losartan.
- in pazienti con pressione sanguigna alta ed ispessimento delle pareti del ventricolo sinistro, COZAAR ha dimostrato di poter diminuire il rischio di ictus. ("indicazione dello studio LIFE").

2. PRIMA DI PRENDERE COZAAR

Non prenda Cozaar

- se è allergico (ipersensibile) a losartan o ad uno qualsiasi degli eccipienti,
- se ha una grave alterazione della funzione epatica (del fegato),
- se è in stato di gravidanza, o pensa di poterlo essere o se sta programmando una gravidanza (vedere anche "Gravidanza e allattamento"),
- se sta allattando.

Faccia particolare attenzione con Cozaar :

Prima di prendere **Cozaar** è importante che lei dica al medico:

- se ha una storia clinica di angioedema (gonfiore del volto, delle labbra, della gola, e/o della lingua) (vedere anche paragrafo 4 'Possibili effetti indesiderati'),
- se soffre di eccessivo vomito o diarrea che ha provocato una grossa perdita di fluidi e/o sale dell'organismo,
- se è in terapia con diuretici (farmaci che aumentano il quantitativo di acqua eliminato attraverso i reni) o se è a dieta con ristretto apporto di sale che provoca una grossa perdita di fluido e sale dell'organismo (vedere paragrafo 3 'Dosaggio in particolari gruppi di pazienti'),
- se sa di avere un restringimento od un blocco di vasi sanguigni che portano il sangue ai reni o se è stato recentemente sottoposto a trapianto di rene,
- se ha una alterazione della funzione epatica (vedere paragrafi 2 "Non prenda Losartan" e 3 'Dosaggio in particolari gruppi di pazienti'),
- se soffre di insufficienza cardiaca con o senza alterazione della funzione renale o concomitanti gravi aritmie cardiache pericolose per la vita. È necessario prestare particolare attenzione quando è contemporaneamente in terapia con un beta bloccante,
- se ha problemi alle valvole cardiache o al muscolo cardiaco,
- se soffre di cardiopatia coronarica (causata da un ridotto flusso del sangue nei vasi sanguigni del cuore) o se soffre di malattia cerebrovascolare (causata da una ridotta circolazione di sangue nel cervello),
- se soffre di iperaldosteronismo primario (una sindrome associata con una aumentata secrezione dell'ormone aldosterone da parte della ghiandola surrenale, provocata da una anomalia all'interno della ghiandola).

Assunzione con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, inclusi quelli ottenuti senza una prescrizione medica o medicinali a base di erbe e prodotti naturali.

Faccia particolare attenzione se sta prendendo i seguenti medicinali mentre è in terapia con Cozaar:

- altri farmaci per abbassare la pressione sanguigna perché possono ridurre ulteriormente la sua pressione sanguigna. La pressione sanguigna può anche essere abbassata da uno dei seguenti farmaci/classe di farmaci: antidepressivi triciclici, antipsicotici, baclofene, amifostina,
- medicinali che trattengono il potassio o che possono aumentare i livelli di potassio (ad es. integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o farmaci risparmiatori di potassio come alcuni diuretici [amiloride, triamterene, spironolattone] o eparina),
- farmaci antiinfiammatori non steroidei quali la indometacina, inclusi gli inibitori della cox-2 (farmaci che riducono l'infiammazione, e che possono essere usati per attenuare il dolore). perché possono diminuire l'effetto di losartan nel ridurre la pressione. Se la sua funzione renale è compromessa, l'uso concomitante di questi farmaci può portare ad un peggioramento della funzione renale.

Medicinali contenenti litio non devono essere presi in associazione con losartan senza uno stretto controllo da parte del medico. Possono essere indicate appropriate misure precauzionali (ad es. esami del sangue).

Assunzione di Cozaar con cibi e bevande

Cozaar può essere preso con o senza cibo.

Gravidanza e allattamento

Non prenda losartan durante le prime 12 settimane di gravidanza, e non deve assolutamente farne uso dopo la tredicesima settimana dal momento che l'uso in corso di gravidanza potrebbe essere pericoloso per il nascituro. Se ha una gravidanza durante la terapia con losartan, parli il più presto possibile con il medico. Se prevede di avere una gravidanza deve in anticipo passare ad un trattamento alternativo appropriato.

Non deve prendere losartan durante l'allattamento.

Consulti il medico o il farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Uso in bambini e adolescenti

Cozaar non è stato studiato nei bambini. Per maggiori informazioni consulti il medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. E' poco probabile che Cozaar abbia effetti sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Come accade tuttavia per gli altri farmaci che abbassano la pressione, losartan può causare capogiro o sonnolenza in alcune persone. In caso di comparsa di capogiro o sonnolenza, deve consultare il medico prima di intraprendere queste attività.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Cozaar

Cozaar contiene lattosio monoidrato. Se il medico le ha detto che lei ha una intolleranza per alcuni zuccheri, parli con il medico prima di prendere questo medicinale.

3. COME PRENDERE COZAAR

Prenda sempre Cozaar seguendo esattamente le istruzioni del medico. Il medico deciderà il dosaggio appropriato di Cozaar, in base alla sua malattia e alle altre eventuali medicinali che sta prendendo. E' importante continuare a prendere Cozaar per tutta la durata della prescrizione medica, ciò manterrà stabile il controllo della pressione sanguigna.

Pazienti con pressione alta

Il trattamento usualmente inizia con 50 mg di losartan (una compressa di Cozaar 50 mg) una volta al giorno. Il massimo effetto nel ridurre la pressione si raggiunge 3-6 settimane dopo l'inizio del trattamento. In alcuni pazienti il dosaggio può essere successivamente aumentato a 100 mg di losartan (due compresse di Cozaar 50 mg) una volta al giorno.

Se ha l'impressione che l'effetto di losartan sia troppo forte o troppo debole, contatti il medico o il farmacista.

Pazienti con pressione alta e diabete di tipo 2

Il trattamento usualmente inizia con 50 mg di losartan (una compressa di Cozaar 50 mg) una volta al giorno. Il dosaggio può essere successivamente aumentato a 100 mg di losartan (due compresse di Cozaar 50 mg) una volta al giorno in base alla risposta della pressione alla terapia.

Losartan compresse può essere somministrato con altri medicinali che abbassano la pressione (ad es. diuretici, calcio antagonisti, alfa o beta bloccanti, e farmaci ad azione centrale) come pure con insulina e con altri medicinali di uso comune che riducono i livelli di glucosio nel sangue (ad es. sulfoniluree, glitazoni, e inibitori della glucosidasi).

Pazienti con insufficienza cardiaca

Il trattamento usualmente inizia con 12,5 mg di losartan (una compressa di Cozaar 12,5 mg) una volta al giorno. Il dosaggio deve essere aumentato gradualmente su base settimanale (ad es. 12,5 mg al giorno durante la prima settimana, 25 mg al giorno durante la seconda settimana, 50 mg al giorno durante la terza settimana) fino al dosaggio abituale di mantenimento di 50 mg di losartan (una compressa di Cozaar 50 mg) una volta al giorno, in base alla sua condizione.

Nel trattamento dell'insufficienza cardiaca, losartan è abitualmente associato con un diuretico (farmaco che aumenta il quantitativo di liquidi eliminato attraverso i reni) e/o digitale (medicina che aiuta a rendere il cuore più forte ed efficiente) e/o beta-bloccanti.

Dosaggio in particolari gruppi di pazienti

Il medico può consigliare un dosaggio più basso, specialmente quando si comincia un trattamento in alcuni pazienti come quelli trattati con diuretici ad alto dosaggio, in pazienti con alterata funzione del fegato, o in pazienti di età superiore ai 75 anni. L'uso di losartan non è raccomandato in pazienti con grave alterazione della funzione epatica (vedere paragrafo "Non prendere losartan").

Somministrazione

Le compresse devono essere degluite con un bicchiere d'acqua.

Deve cercare di prendere la sua dose giornaliera alla stessa ora ogni giorno. E' importante continuare a prendere Cozaar fino a che il medico non le dica di fare diversamente.

Se prende più Cozaar di quanto deve

Se accidentalmente prende troppe compresse, o un bambino ne prende alcune, contatti immediatamente il medico. I sintomi di sovradosaggio sono pressione bassa, aumento della frequenza cardiaca, possibile diminuzione della frequenza cardiaca.

Se dimentica di prendere Cozaar

Se accidentalmente dimentica di prendere la dose giornaliera, prenda la prossima compressa all'ora stabilita del giorno successivo.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa. Qualora abbia domande sull'uso di questo prodotto, consulti il medico o il farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Cozaar può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se lei va incontro ad uno dei seguenti effetti collaterali, smetta di prendere le compresse di losartan e consulti immediatamente il medico o vada al pronto soccorso del più vicino ospedale:

Una grave reazione allergica (eruzione cutanea, prurito, gonfiore del viso, labbra, bocca o gola che può causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione).

Questo è un effetto indesiderato grave ma raro, che colpisce più di un paziente su 10.000 ma meno di 1 paziente su 1.000. Può avere necessità di un urgente intervento medico o di ospedalizzazione.

Gli effetti indesiderati sono classificati come segue:

molto comuni: si verificano in più di 1 paziente su 10

comuni: si verificano da 1 su 100 a 1 su 10 pazienti

non comuni: si verificano da 1 su 1.000 a 1 su 100 pazienti

rari: si verificano da 1 su 10.000 a 1 su 1.000 pazienti

molto rari: si verificano in meno di 1 paziente su 10.000

frequenza non nota: (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati con Cozaar:

Comuni:

- capogiro,
- bassa pressione sanguigna,
- debolezza,
- affaticamento,
- poco glucosio nel sangue (ipoglicemia),
- troppo potassio nel sangue (iperpotassiemia).

Non comuni:

- sonnolenza,
- cefalea,
- disturbi del sonno,
- sensazione di cuore che batte veloce (palpitazioni),
- grave dolore toracico (angina pectoris),
- abbassamento della pressione (specialmente dopo una eccessiva perdita di liquido dall'organismo all'interno dei vasi sanguigni ad es. in pazienti con grave insufficienza cardiaca o in trattamento con alti dosaggi di diuretici),
- effetti ortostatici correlati con il dosaggio quali abbassamento della pressione sanguigna che si manifesta quando ci si alza da una posizione distesa o seduta,
- respiro corto (dispnea),
- dolore addominale,
- costipazione,
- diarrea,
- nausea,
- vomito,
- orticaria,
- prurito,
- eruzione cutanea,
- gonfiore localizzato (edema).

Rari:

- infiammazione dei vasi sanguigni (vasculite inclusa la porpora di Henoch –Schonlein),
- sensazione di intorpidimento o formicolio (parestesia),
- svenimento (sincope),
- battito cardiaco molto rapido e irregolare (fibrillazione atriale), attacco cerebrale (ictus),
- infiammazione del fegato (epatite),
- elevati livelli nel sangue di alanina aminotransferasi (ALT), di solito risolvibili con l'interruzione del trattamento

Frequenza non nota:

- riduzione del numero dei globuli rossi (anemia),
- riduzione del numero delle piastrine,
- emicrania,
- tosse,
- anomalie della funzione epatica (del fegato),
- dolore muscolare e delle articolazioni,
- alterazioni nella funzione renale (può essere reversibile all'interruzione del trattamento) inclusa insufficienza renale,
- sintomi simili a quelli influenzali,
- aumento dell'urea nel sangue,

- della creatinina e del potassio nel siero in pazienti con insufficienza cardiaca,
- dolore dorsale e infezione del tratto urinario.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE COZAAR

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Cozaar dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare nel contenitore originale. Non aprire la confezione in blister fino al momento di prendere la compressa.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Cozaar

Il principio attivo è losartan potassico.

Ogni compressa di Cozaar 12,5 mg contiene 12,5 mg di losartan potassico.

Ogni compressa di Cozaar 25 mg contiene 25 mg di losartan potassico.

Ogni compressa di Cozaar 50 mg contiene 50 mg di losartan potassico.

Ogni compressa di Cozaar 100 mg contiene 100 mg di losartan potassico.

Gli eccipienti sono cellulosa microcristallina (E 460), lattosio monoidrato, amido pregelatinizzato, magnesio stearato (E 572), idrossipropil cellulosa (E 463), ipromellosa (E 464).

Cozaar 12,5 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg contengono potassio nei quantitativi di seguito indicati: 1,06 mg (0,027 mEq), 2,12 mg (0,054 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) e 8,48 mg (0,216 mEq) rispettivamente.

Cozaar 12,5 mg compresse può anche contenere cera carnauba (E 903), titanio diossido (E 171), indigotina lacca di alluminio (E 132).

Cozaar 25 mg compresse può anche contenere cera carnauba (E 903), titanio diossido (E 171).

Cozaar 50 mg compresse può anche contenere cera carnauba (E 903), titanio diossido (E 171).

Cozaar 100 mg compresse può anche contenere cera carnauba (E 903), titanio diossido (E 171).

Descrizione dell'aspetto di Cozaar e contenuto della confezione

Cozaar viene fornito in compresse rivestite con film non divisibili contenenti 12,5 mg di losartan potassico.

Cozaar viene fornito in compresse rivestite con film non divisibili contenenti 25 mg di losartan potassico.

Cozaar viene fornito in compresse rivestite con film divisibili contenenti 50 mg di losartan potassico.

Cozaar viene fornito in compresse rivestite con film non divisibili contenenti 100 mg di losartan potassico.

Cozaar viene fornito nelle seguenti confezioni:

Cozaar 12,5 mg - Le compresse sono contenute in blister in PVC/PE/PVDC e copertura in foglio di alluminio in confezioni da 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 o 500 compresse. Flaconi in HDPE da 100 compresse. E' disponibile un blister in PVC/PE/PVDC per la titolazione contenente 35 compresse (21 compresse da 12,5 mg e 14 compresse da 50 mg) o 28 compresse (21 compresse da 12,5 mg e 7 compresse da 50 mg) .

Cozaar 25 mg - Le compresse sono contenute in blister in PVC/PE/PVDC e copertura in foglio di alluminio in confezioni da 7 o 28 compresse.

Cozaar 50 mg - Le compresse sono contenute in blister in PVC/PE/PVDC e copertura in foglio di alluminio in confezioni da 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 o 500 compresse. Flaconi in HDPE da 100 o 300 compresse. Blister in PVC/alluminio/nylon e copertura in foglio di alluminio in confezioni da 10, 14 e 28 compresse. E' disponibile un blister in PVC/PE/PVDC per la titolazione contenente 35 compresse (21 compresse da 12,5 mg e 14 compresse da 50 mg) o 28 compresse (21 compresse da 12,5 mg e 7 compresse da 50 mg).

Cozaar 100 mg - Blister in PVC/PE/PVDC e copertura in foglio di alluminio in confezioni da 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98 o 280 compresse. Flaconi in HDPE da 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore

<Completare con i dati nazionali>

<Completare con i dati nazionali>

Questo prodotto medicinale è autorizzato negli Stati Membri della EU con i seguenti nomi:

Stato Membro Nome di fantasia

Austria	Cosaar 12,5 mg - Filmtabletten
Austria	Cosaar 50 mg - Filmtabletten
Austria	Cosaar 100 mg - Filmtabletten
Belgio	COZAAR 100 mg
Belgio	COZAAR 50 MG
Belgio	COZAAR 12,5 mg
Belgio	COZAAR CARDIO START
Belgio	LOORTAN 100 mg
Belgio	LOORTAN 50 mg
Belgio	LOORTAN 12,50 mg
Belgio	LOORTAN CARDIO START
Bulgaria	Cozaar
Cipro	COZAAR
Danimarca	Cozaar, Cozaar Startpakke
Estonia	Cozaar, Cozaar 12,5 mg
Finlandia	Cozaar
Francia	Cozaar 100 mg film-coated tablets

Francia	Cozaar 50 mg scored coated tablets
Germania	CARDOPAL START 12,5 mg Filmdabletten
Germania	LORZAAR 100 mg Filmdabletten
Germania	LORZAAR 50 mg Filmdabletten
Germania	LORZAAR PROTECT 100 mg Filmdabletten
Germania	LORZAAR PROTECT 50 mg Filmdabletten
Germania	LORZAAR START 12,5 mg Filmdabletten
Germania	PINZAAR 100 mg Filmdabletten
Germania	PINZAAR 50 mg Filmdabletten
Germania	LORZAAR VARIPHARMSTART 12,5 mg Filmdabletten
Grecia	COZAAR
Ungheria	Cozaar
Irlanda	COZAAR 50 mg Film-coated Tablets
Irlanda	COZAAR 100 mg Film-coated Tablets
Irlanda	COZAAR 12.5mg Film-coated Tablets
Italia	LORTAAN 50 mg compresse rivestite con film
Italia	LORTAAN 12,5 mg compresse rivestite con film
Italia	LORTAAN 100 mg compresse rivestite con film
Italia	NEO-LOTAN 50 mg compresse rivestite con film
Italia	NEO-LOTAN 12,5 mg compresse rivestite con film
Italia	NEO-LOTAN 100 mg compresse rivestite con film
Italia	LOSAPREX 50 mg compresse rivestite con film
Italia	LOSAPREX 12,5 mg compresse rivestite con film
Italia	LOSAPREX 100 mg compresse rivestite con film
Latvia	Cozaar 50 mg film-coated tablets
Latvia	Cozaar 100 mg film-coated tablets
Lituania	Cozaar (Losartan)
Lussemburgo	COZAAR 100 mg
Lussemburgo	COZAAR 50 MG
Lussemburgo	COZAAR 12,5 mg
Lussemburgo	COZAAR CARDIO START
Lussemburgo	LOORTAN 100 mg
Lussemburgo	LOORTAN 50 mg
Lussemburgo	LOORTAN 12,50 mg
Lussemburgo	LOORTAN CARDIO START
Malta	"Cozaar 100 mg"
Malta	pilloli miksija b'rita
	"Cozaar 50 mg"
	pilloli miksija b'rita
Olanda	Cozaar 50
Olanda	Cozaar 100
Polonia	COZAAR
Portogallo	COZAAR
Portogallo	COZAAR 100 mg
Portogallo	COZAAR IC
Portogallo	COZAAR IC – Titulação
Portogallo	LORTAAN IC
Portogallo	LORTAAN IC- Titulação
Portogallo	LORTAAN

Portogallo	LORTAAN 100mg
Romania	COZAAR, comprimate filmate, 50 mg
Slovenia	Cozaar 12,5 mg filmsko obložene tablete
Slovenia	Cozaar 50 mg filmsko obložene tablete
Slovenia	Cozaar 100 mg filmsko obložene tablete
Spagna	Cozaar 12,5 mg Inicio
Spagna	Cozaar 50 mg
Spagna	Cozaar 100 mg
Svezia	Cozaar 12,5 mg filmdragerade tabletter
Svezia	Cozaar 12,5 mg + 50 mg filmdragerade tabletter
Svezia	Cozaar 50 mg filmdragerade tabletter
Svezia	Cozaar 100 mg filmdragerade tabletter
Regno Unito	COZAAR 50 MG FILM-COATED TABLETS
Regno Unito	COZAAR 25 MG FILM-COATED TABLETS
Regno Unito	COZAAR 100MG FILM-COATED TABLETS
Islanda	Cozaar
Norvegia	Cozaar

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il