

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Losahyp 12,5 mg compresse rivestite con film  
Losahyp 50 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Ogni compressa di Losahyp 12,5 mg compresse contiene 1,24 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa di Losahyp 50 mg compresse contiene 2,16 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Losahyp 12,5 mg compresse blu, ovali, con in rilievo 1.

Losahyp 50 mg compresse bianche, ovali, con linea di frattura su entrambi i lati e in rilievo 3.  
La compressa può essere divisa in due metà uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ipertensione essenziale in adulti e in bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni.
- Trattamento della patologia renale in pazienti con ipertensione e diabete mellito di tipo 2 con proteinuria  $\geq 0,5$  g/die nel contesto di una terapia antiipertensiva.
- Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica in pazienti adulti, quando il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) non è considerato adatto a causa di incompatibilità, *specialmente tosse*, o 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 clinicamente stabili ed in regime di trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabilizzato.

- Riduzione del rischio di ictus in pazienti adulti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra documentata con ECG (vedere paragrafo 5.1 Studio LIFE, Razza).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### **Posologia**

#### Ipertensione

Per la maggior parte dei pazienti, il dosaggio abituale iniziale e di mantenimento è di 50 mg in monosomministrazione giornaliera. L'effetto antiipertensivo massimo si ottiene dopo 3-6 settimane dall'inizio della terapia. Alcuni pazienti possono trarre un ulteriore beneficio aumentando il dosaggio a 100 mg in monosomministrazione giornaliera (al mattino).

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

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

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. Losahyp 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 Losahyp in pazienti con insufficienza cardiaca è abitualmente di 12,5 mg in monosomministrazione giornaliera. Il dosaggio deve essere in genere gradualmente aggiustato ad intervalli settimanali (cioè 12,5 mg al giorno, 25 mg al giorno, 50 mg al giorno, 100 mg al giorno fino ad una dose massima di 150 mg al giorno) in base alla tollerabilità 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 losartan in monosomministrazione giornaliera. In base alla risposta pressoria, si deve aggiungere una bassa dose di idroclorotiazide e/o il dosaggio di losartan deve essere aumentato a 100 mg in monosomministrazione giornaliera.

#### *Popolazioni speciali*

#### Uso in pazienti con deplezione del volume intravascolare

Per i pazienti con deplezione del volume intravascolare (ad es. quelli trattati con diuretici ad alto dosaggio), deve essere 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).

#### Popolazione pediatrica

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

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  $\geq 50$  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 m<sup>2</sup>, 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).

#### Uso negli anziani

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

**Modo di somministrazione**

Losahyp deve essere deglutito con un bicchiere d'acqua.

Losahyp può essere assunto con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Ipersensibilità

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

#### Ipotensione e squilibrio idro-elettrolitico

In pazienti 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 Losahyp 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 Losahyp rispetto al gruppo placebo (vedere paragrafo 4.8, 'Ipotensione 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 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 ACEinibitori.

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.

#### Cardiopatia coronarica e malattia cerebrovascolare

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

### Insufficienza cardiaca

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

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

### Stenosi delle valvole aortica e mitrale, cardiomiopia ipertrofica ostruttiva.

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

### Avvertenze speciali riguardanti gli eccipienti

Losahyp contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### Gravidanza

La terapia con losartan non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con losartan. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con losartan deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

### Altre avvertenze e precauzioni

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

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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

Losartan viene metabolizzato in prevalenza dal citocromo P450 (CYP)2C9 a metabolita attivo carbossiacido. In uno studio clinico è stato visto che il fluconazolo (inibitore del CYP2C9) diminuisce l'esposizione al metabolita attivo di circa il 50%. È stato visto che il trattamento concomitante di losartan con rifampicina (induttore degli enzimi del metabolismo) ha dato luogo ad una riduzione del 40% della concentrazione plasmatica del metabolita attivo. La rilevanza clinica di questo effetto è sconosciuta. Non è stata vista alcuna differenza nell'esposizione con trattamento concomitante con fluvastatina (debole inibitore del CYP2C9).

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

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

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

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

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

L'uso degli AIIRA non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

L'uso degli AIIRA 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 gli AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

E' noto che l'esposizione alla terapia con AIIRA 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 paragrafo 5.3). In caso di esposizione a AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio.

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

### Allattamento

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

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

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

Il losartan è stato valutato negli studi clinici nel modo seguente:

- in uno studio clinico controllato per l'ipertensione essenziale su più di 3000 pazienti adulti di età uguale o superiore a 18 anni.
- in uno studio clinico controllato su 177 pazienti pediatriche ipertesi tra i 6 e i 16 anni di età.
- in uno studio clinico controllato con più di 9000 pazienti ipertesi dai 55 agli 80 anni di età con ipertrofia ventricolare sinistra (vedere lo Studio LIFE, paragrafo 5.1).
- in studi clinici controllati in più di 7700 pazienti adulti con insufficienza cardiaca cronica (vedere gli studi ELITE I, ELITE II e HEAAL, paragrafo 5.1).
- in uno studio clinico controllato più di 1500 pazienti diabetici di tipo 2 di età uguale o superiore a 31 anni con proteinuria (vedere lo studio RENAAL, paragrafo 5.1).

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

La frequenza delle reazioni avverse elencate di seguito viene definita usando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Reazione Avversa	Frequenza delle reazioni avverse per indicazione				Altro
	Ipertensione	Pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra	Insufficienza cardiaca cronica	Ipertensione e diabete tipo II con malattia renale	
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>					
Anemia			Comune		Non nota
trombocitopenia					Non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>					

reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche, Angioedema <sup>1</sup> e vasculitis <sup>2</sup>					Rara
iperkaliemia	Comune		Non comune	Comune	
<b>Disturbi Psichiatrici</b>					
Depressione					Non nota
<b>Patologie del sistema nervoso</b>					
Capogiri	Comune	Comune	Comune	Comune	
Sonnolenza	Non comune				
Cefalea	Non comune		Non comune		
Disturbi del sonno	Non comune				
Parestesia			rara		
Emicrania					Non nota
Disgeusia					Non nota
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>					
Vertigini	Comune	Comune			
Tinnito					Non nota
<b>Patologie cardiache</b>					
Palpitazioni	Non comune				
Angina pectoris	Non comune				
Sincope			Rara		
Fibrillazione atriale			Rara		
Accidente cerebrovascolare			Rara		
<b>Patologie vascolari</b>					
Ipotensione (ortostatica) (inclusi effetti	Non comune		Comune	Comune	

ortostatici correlati alla dose) <sup>3</sup>					
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>					
Dispnea			Non comune		
Tosse			Non comune		Non nota
<b>Patologie gastrointestinali</b>					
Dolore addominale	Non comune				
Stitichezza	Non comune				
Diarrea			Non comune		Non nota
Nausea			Non comune		
Vomito			Non comune		
<b>Patologie epatobiliari</b>					
Pancreatite					Non nota
Epatite					Rara
Alterazioni della funzionalità epatica					Non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>					
Orticaria			Non comune		Non nota
Prurito			Non comune		Non nota
Eruzione cutanea	Non comune		Non comune		Non nota
fotosensibilità					Non nota
<b>Patologie del sistema muscoloschel</b>					

<b>etrico e del tessuto connettivo</b>					
Mialgia					Non nota
Artralgia					Non nota
Rabdomiolisi					Non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>					
Compromissione della funzionalità renale			Comune		
Insufficienza renale			Comune		
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>					
Disfunzione erettile/impotenza					Non nota
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>					
Astenia	Non comune	Comune	Non comune	Comune	
Stanchezza	Non comune	Comune	Non comune	Comune	
Edema	Non comune				
Malessere					Non nota
<b>Esami diagnostici</b>					
Iperkaliemia	Comune		Non comune <sup>4</sup>	comune <sup>5</sup>	
Aumento di alanina aminotransferasi (ALT) <sup>6</sup>	rara				
Aumento			Comune		

dell'urea ematica, della creatinina sierica e potassio sierico					
Iponatriemia					Non nota
Ipglicemia				Comune	

<sup>1</sup> comprende gonfiore della laringe, della glottide, viso, labbra, faringe e / o della lingua (che causa ostruzione delle vie aeree), in alcuni di questi pazienti l'angioedema era stato segnalato in passato, in relazione alla somministrazione di altri farmaci, compresi gli ACE-inibitori

<sup>2</sup> Compresa porpora di Henoch-Schönlein

<sup>3</sup> Soprattutto nei pazienti con deplezione intravascolare, ad esempio pazienti con grave insufficienza cardiaca o in trattamento con alte dosi di diuretici

<sup>4</sup> comune nei pazienti che hanno ricevuto 150 mg di losartan invece di 50 mg

<sup>5</sup> In uno studio clinico condotto su pazienti diabetici tipo 2 con nefropatia, il 9,9% dei pazienti trattati con Losartan compresse ha sviluppato iperkaliemia > 5,5 mmol / l, e il 3,4% dei pazienti trattati con placebo

<sup>6</sup> abitualmente risolti con l'interruzione

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

#### Patologie renali e urinarie

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

#### Popolazione pediatrica

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

### **4.9 Sovradosaggio**

#### *Sintomi di intossicazione*

Sono disponibili dati limitati riguardo al sovradosaggio nell'uomo. Le manifestazioni più probabili di sovradosaggio sono ipotensione e tachicardia. La bradicardia può derivare dalla stimolazione (vagale) del parasimpatico.

#### *Trattamento dell'intossicazione*

In caso di sintomi di ipotensione, occorre istituire un trattamento di supporto.

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 cardiovascolare. A seguito dell'assunzione orale è indicata la somministrazione di una dose sufficiente di carbone attivo. In seguito deve essere effettuato uno stretto monitoraggio dei parametri vitali. I parametri vitali devono essere corretti se necessario.

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

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

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Losartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>) 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 AT<sub>1</sub> 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 AT<sub>1</sub>. *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 AT<sub>1</sub> che per il recettore AT<sub>2</sub>. A parità di peso, il metabolita attivo è da 10 a 40 volte più attivo di losartan .

### Studi sull'ipertensione

Negli studi clinici controllati, la monosomministrazione giornaliera di losartan a pazienti con ipertensione essenziale da lieve a moderata ha prodotto riduzioni statisticamente significative della pressione arteriosa sistolica e diastolica. La misurazione della pressione arteriosa 24 ore dopo la dose rispetto a 5 - 6 ore dopo la dose ha mostrato una riduzione della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore; il naturale ritmo 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 ACEinibitori, antagonisti dell'angiotensina II o beta-bloccanti per raggiungere il livello pressorio desiderato.

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

L'endpoint primario era l'endpoint composito di mortalità e morbilità cardiovascolari misurate dalla riduzione dell'incidenza combinata di decesso cardiovascolare, ictus e infarto del miocardio. La pressione arteriosa è stata diminuita significativamente a livelli simili nei due gruppi. Il trattamento con losartan ha dato luogo ad una riduzione del rischio del 13,0% ( $p=0,021$ , intervallo di confidenza al 95 % 0,77-0,98) rispetto ad atenololo nei pazienti che hanno raggiunto l'endpoint composito primario. Questo dato è stato attribuibile principalmente ad una riduzione dell'incidenza di ictus. Il trattamento con losartan ha ridotto il rischio di ictus del 25% rispetto ad atenololo ( $p=0,001$  intervallo di confidenza al 95% 0,63-0,89). I tassi di decesso cardiovascolare e di infarto del

miocardio non sono risultati significativamente differenti fra i gruppi di trattamento.

### *Razza*

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

### Studio RENAAL

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

L'obiettivo dello studio era di dimostrare un effetto nefroprotettivo di losartan 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 (con necessità di dialisi o di trapianto) o decesso.

I risultati hanno mostrato che il trattamento con losartan (327 eventi) paragonato a placebo (359 eventi) ha dato luogo ad una riduzione del rischio del 16,1% ( $p=0,022$ ) nel numero di pazienti che hanno raggiunto l'endpoint composito primario. Per i seguenti componenti individuali e combinati dell'endpoint primario, i risultati hanno mostrato una significativa riduzione del rischio nel gruppo trattato con losartan: riduzione del rischio del 25,3% per il raddoppiamento della creatinina sierica ( $p=0,006$ ); riduzione del rischio del 28,6% per insufficienza renale allo stadio finale ( $p = 0.002$ ); riduzione del rischio del 19,9 % per insufficienza renale allo stadio finale o decesso ( $p=0,009$ ); riduzione del rischio del 21,0% per il



raddoppiamento della creatinina sierica o insufficienza renale allo stadio finale ( $p=0,01$ ).

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

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

#### Studio HEAAL

Lo studio Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan (HEAAL), era uno studio clinico controllato condotto in tutto il mondo in 3834 pazienti di età compresa tra 18-98 anni, con insufficienza cardiaca (classe NYHA II-IV) che erano intolleranti della terapia con inibitori ACE. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere Losartan 50 mg una volta al giorno o 150 mg di losartan, su uno sfondo di terapia convenzionale, ad esclusione degli ACE-inibitori.

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

I risultati hanno mostrato che il trattamento con 150 mg di losartan (828 eventi) paragonato con 50 mg di losartan (889 eventi) ha determinato una riduzione del rischio del 10,1% ( $p = 0,027$  intervallo di confidenza 95% 0,82-0,99) nel numero di pazienti che hanno raggiunto l'endpoint composito primario. Questo è stato attribuibile principalmente ad una riduzione dell'incidenza di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Il trattamento con 150 mg di losartan ha ridotto il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca del 13,5% rispetto a 50 mg di losartan ( $p = 0,025$  intervallo di confidenza 95% 0,76-0,98). Il tasso di mortalità per tutte le cause non era significativamente differente tra i gruppi di trattamento.

Compromissione renale, ipotensione e iperkaliemia erano più comuni nel gruppo 150 mg rispetto al gruppo 50 mg, ma questi eventi avversi non hanno portato ad un numero significativamente maggiore del tasso di interruzione della terapia nel gruppo 150 mg.

#### 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, di seguito descritto

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 con farmaco di confronto (non controllati con 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 a reazioni avverse ed una frequenza di tosse significativamente più bassa.

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

#### Popolazione pediatrica

##### Ipertensione pediatrica

Gli effetti antiipertensivi di losartan sono stati dimostrati in uno studio clinico su 177 pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra 6 e 16 anni con peso corporeo > 20 kg ed un tasso di filtrazione glomerulare > 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. 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.

In bambini ipertesi (N=60) e normotesi (N=246) con proteinuria, l'effetto del losartan sulla proteinuria è stato valutato in uno studio clinico di 12 settimane controllato con placebo e controllato in attivo (amlodipina). La proteinuria era definita come rapporto proteine/creatinina nelle urine  $\geq 0,3$ . I pazienti ipertesi (età compresa tra 6 e 18 anni) sono stati randomizzati per l'assunzione di losartan (n=30) o di amlodipina (n=30).

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

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

Effetti a lungo termine di losartan nei bambini con proteinuria sono stati studiati per un massimo di tre anni, nella fase di estensione di sicurezza in aperto dello stesso studio, nel quale tutti i pazienti che hanno completato lo studio di base di 12 settimane sono stati invitati a partecipare. Un totale di 268 pazienti è entrato nella fase di estensione in aperto e sono stati ri-randomizzati a losartan (n = 134) o enalapril (n = 134) e 109 pazienti hanno avuto  $\geq 3$  anni di follow-up (punto terminale pre-specificato di  $> 100$  pazienti hanno completato 3 anni di follow-up nel periodo di estensione). Gli intervalli di dose di losartan e l'enalapril, somministrata a discrezione dell'investigatore, erano 0,30-4,42 mg / kg / die e di 0,02-1,13 mg / kg / die, rispettivamente. Le dosi massime giornaliere di 50 mg per

<50 kg di peso e 100 mg> 50 kg non sono state superate per la maggior parte dei pazienti durante la fase di estensione dello studio.

In sintesi, i risultati di estensione di sicurezza mostrano che il losartan è stato ben tollerato e ha portato alla diminuzione sostenuta della proteinuria senza modificare sensibilmente la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) in 3 anni. Per i pazienti normotesi (n = 205), l'enalapril ha avuto un effetto numericamente maggiore rispetto a losartan sulla proteinuria (-33,0% (95% IC -47,2; -15.0) vs -16.6% (95% IC -34,9; 6.8)) e sulla GFR (9,4 (95% CI 0.4, 18.4) vs -4.0 (95% IC -13,1; 5.0) ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Per i pazienti ipertesi (n = 49), losartan ha avuto un effetto numericamente maggiore sulla proteinuria (-44,5% (95% IC -64,8; -12.4) vs -39.5% (95% IC -62,5; -2,2)) e GFR (18,9 (95% CI 5.2, 32.5) vs -13.4 (95% IC -27,3; 0,6)) ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

## 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 <sup>14</sup>C, 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  $^{14}\text{C}$ , 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.

Nè losartan nè 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 reazioni avverse nella fase avanzata dello sviluppo fetale, che hanno causato morte fetale e malformazioni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Ogni compressa contiene i seguenti eccipienti:

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina  
Magnesio stearato (Ph. Eur)  
Povidone K25  
Silice colloidale anidra  
Sodio amido glicolato (tipo A)

Rivestimento:

Opadry bianco (lattosio monoidrato, ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol 4000), carminio indaco sale d'alluminio (E132) (solo in Losahyp 12,5 mg)

Losahyp 12,5 mg e 50 mg contengono i seguenti quantitativi di potassio: 1,06 mg (0,027 mEq) e 4,24 mg (0,108 mEq) rispettivamente.

Losahyp 12,5 mg compresse contiene inoltre titanio diossido (E171), carminio indaco (E132) lacca d'alluminio.

Losahyp 50 mg compresse contiene inoltre titanio diossido (E171).

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

*Losahyp 12,5 mg compresse rivestite con film*

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Tenere il medicinale nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

*Losahyp 50 mg compresse rivestite con film*

Tenere il medicinale nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVDC/Alluminio

Dimensioni delle confezioni

*Losahyp 12,5 mg compresse rivestite con film*

Blister:

7, 21 compresse rivestite con film

*Losahyp 50 mg compresse rivestite con film*

Blister:

28 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz Spa - Largo U. Boccioni, 1 - 21040 Origgio (VA)

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

12,5 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 039165016/M

12,5 mg compresse rivestite con film 21 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 039165028/M

50 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n. 039165030/M

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco