

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Losartan Mylan 12,5 mg compressa rivestita con film  
Losartan Mylan 50 mg compressa rivestita con film  
Losartan Mylan 100 mg compressa rivestita con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di Losartan Mylan 12,5 mg contiene 12,5mg di losartan potassico.  
Ogni compressa di Losartan Mylan 50 mg contiene 50 mg di losartan potassico.  
Ogni compressa di Losartan Mylan 100 mg contiene 100 mg di losartan potassico.

Ogni compressa di Losartan Mylan 12,5 mg contiene 15,25 mg di lattosio monoidrato.  
Ogni compressa di Losartan Mylan 50 mg contiene 61,0 mg di lattosio monoidrato.  
Ogni compressa di Losartan Mylan 100 mg contiene 122,0 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Losartan Mylan 12,5 mg compresse:

Compresse bianche, rotonde, biconvesse, rivestite con film con inciso "L" su un lato ed "M" sull'altro. Il diametro è di circa 4 mm.

Losartan Mylan 50 mg compresse:

Compresse bianche, di forma ovale, biconvesse, con i bordi smussati, rivestite con film con inciso "LN" e "50" su entrambi i lati della linea di frattura su un lato della compressa e "M" sull'altro lato.

La lunghezza è di circa 9.6 mm e la larghezza di circa 5.0 mm.

Le compresse possono essere divise in due dosi uguali.

Losartan Mylan 100mg compresse:

Bianche, a forma di goccia, biconvesse, rivestite con film con inciso "LN100" su un lato e "M" sull'altro.

La lunghezza è di circa 11.6 mm e la larghezza di circa 7.1 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ipertensione essenziale in adulti e in bambini e negli adolescenti dai 6 ai 18 anni di età.
- Trattamento di patologie renali in pazienti adulti con ipertensione e diabete mellito di tipo 2 con proteinuria  $\geq 0,5$  g/giorno come parte di un trattamento antipertensivo.
- 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 al losartan potassico. I pazienti devono avere una frazione di eiezione del ventricolo sinistro  $\leq 40\%$  e devono essere clinicamente stabili e con regime di trattamento documentato per l'insufficienza cardiaca cronica.

- Riduzione del rischio di ictus nei pazienti adulti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra documentata dall'ECG (vedere paragrafo 5.1 studio LIFE, Race).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

Per somministrazione orale.

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

Losartan Mylan può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

#### Ipertensione:

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

Losartan Mylan può essere somministrato con altri agenti antiipertensivi, specialmente con i diuretici (per es. idroclorotiazide). (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### Pazienti ipertesi con diabete di tipo II e proteinuria $\geq 0,5$ g al giorno

La dose abituale iniziale è di 50 mg al giorno. La dose può essere aumentata a 100 mg in monosomministrazione giornaliera in base alla risposta pressoria sanguigna da un mese dopo l'inizio della terapia in poi. Losartan Mylan può essere somministrato con altri agenti antiipertensivi (ad es. diuretici, bloccanti dei canali del calcio, alfa o beta bloccanti, e agenti ad azione centrale) (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1) e con insulina ed altri agenti ipoglicemizzanti di uso comune (ad es. sulfaniluree, glitazoni e inibitori della glicosidasi).

#### Insufficienza cardiaca

La dose iniziale di Losartan Mylan in pazienti con insufficienza cardiaca è abitualmente di 12,5 mg in monosomministrazione giornaliera. La dose deve essere in genere titolata ad intervalli settimanali (cioè 12,5 mg al giorno, 25 mg al giorno, 50 mg al giorno, 100 mg al giorno, fino a raggiungere la dose massima di 150 mg in monosomministrazione giornaliera) in base alla tollerabilità del paziente.

Per le dosi non raggiungibili con questo medicinale, possono essere utilizzati altri medicinali contenenti il losartan potassico.

#### Riduzione del rischio di ictus nei pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra documentata dall'ECG

La dose iniziale è abitualmente di 50 mg in monosomministrazione giornaliera. Una piccola dose di idroclorotiazide deve essere aggiunta e/o deve essere aumentata a 100 mg la dose del losartan in monosomministrazione giornaliera in base alla risposta pressoria sanguigna.

#### Popolazioni speciali

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

Per i pazienti con deplezione del volume intravascolare (ad es. quelli trattati con alte dosi di diuretici), deve essere presa in considerazione una dose iniziale di 25 mg in monosomministrazione giornaliera (vedere paragrafo 4.4).

#### Uso nei pazienti con compromissione renale e in emodialisi

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio iniziale in pazienti con compromissione renale e in emodialisi.

#### Uso nei pazienti con compromissione epatica

Deve essere presa in considerazione una dose più bassa per i pazienti con storia di compromissione epatica. Non vi è alcuna esperienza terapeutica in pazienti con grave compromissione epatica. Pertanto, Losartan Mylan è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Popolazione pediatrica

Vi sono dati limitati sull'efficacia e sulla sicurezza di Losartan Mylan 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 le compresse, la dose raccomandata è di 25 mg in monosomministrazione giornaliera in pazienti di peso compreso tra  $> 20$  e  $< 50$  kg. (In casi eccezionali la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 50 mg in monosomministrazione giornaliera). Il dosaggio deve essere aggiustato in base alla risposta pressoria sanguigna.

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

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

Il losartan potassico non è raccomandato nei bambini con velocità di filtrazione glomerulare  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, in quanto non vi sono dati disponibili (vedere anche paragrafo 4.4).

Il losartan potassico non è raccomandato anche nei bambini con compromissione 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.

#### **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 epatica
- L'uso concomitante di losartan potassico con medicinali contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o insufficienza renale (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- 

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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 con deplezione del volume- e/o di sodio- a seguito di forte terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito, specialmente dopo la prima dose e dopo aver aumentato la dose, è probabile che si verifichi ipotensione sintomatica. Queste condizioni devono essere corrette prima della somministrazione di losartan oppure deve essere utilizzata una dose iniziale inferiore (vedere paragrafo 4.2). Questo vale anche per i bambini da 6 a 18 anni di età.

#### Squilibrio elettrolitico

Gli squilibri elettrolitici sono comuni in pazienti con compromissione renale, con o senza diabete, e devono essere presi in considerazione. In uno studio clinico condotto su pazienti affetti da diabete di tipo 2 con nefropatia, l'incidenza di iperkalemia è risultata più alta nel gruppo trattato con il losartan rispetto al gruppo placebo (vedere paragrafo 4.8.). 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 il losartan non è raccomandato l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio e sostituti del sale contenenti potassio (vedere paragrafo 4.5).

#### Compromissione epatica

In base a dati di farmacocinetica che dimostrano significativi aumenti delle concentrazioni plasmatiche del losartan nei pazienti cirrotici, nel caso di pazienti con anamnesi di compromissione epatica deve essere presa in considerazione una dose inferiore. Non c'è esperienza terapeutica con il losartan in pazienti con compromissione epatica grave. Il losartan non deve pertanto essere somministrato a pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Il losartan non è raccomandato nei bambini con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

#### Compromissione renale

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

#### Uso in pazienti pediatrici con compromissione renale

Il losartan non è raccomandato nei bambini con velocità 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 del trattamento con losartan in quanto può andare incontro a deterioramento.

Questo vale in modo particolare quando losartan viene somministrato in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione) che possono compromettere la funzione renale.

Si è riscontrata compromissione della funzione renale con l'uso concomitante del losartan ed ACE-inibitori. Pertanto, non è raccomandato il loro uso concomitante (vedere paragrafo 4.5).

#### Trapianto di rene

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

#### Iperaldosteronismo primario

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

#### Cardiopatia coronarica e malattia cerebrovascolare

Come accade per altri agenti antipertensivi, un'eccessiva diminuzione della pressione sanguigna in pazienti con patologie ischemiche cardiovascolari e cerebrovascolari 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 renale c'è un rischio di ipotensione arteriosa grave, e di compromissione renale (spesso acuta).

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

#### Stenosi delle valvole mitrale e aortica, 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.

#### Duplica blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

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

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

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

#### Eccipienti

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

#### Gravidanza

La terapia con Losartan non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che la prosecuzione della terapia del losartan sia ritenuta essenziale, le pazienti che intendono avere una gravidanza devono passare ad un trattamento antiipertensivo alternativo 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, il 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 del losartan. L'uso concomitante con altre sostanze che inducono ipotensione come reazione avversa (quali antidepressivi triciclici, antipsicotici, baclofene, amifostina) può aumentare il rischio di ipotensione.

Il losartan viene metabolizzato in prevalenza dal citocromo P450 (CYP) 2C9 a metabolita attivo carbossiacido. In uno studio clinico è stato visto che il fluconazolo (inibitore del CYP2C9) diminuisce l'esposizione al metabolita attivo di circa il 50%. E' stato visto che il trattamento concomitante del losartan con la rifampicina (induttore degli enzimi del metabolismo) ha dato luogo ad una riduzione del 40% della concentrazione plasmatica del metabolita attivo. La rilevanza clinica di questo effetto è sconosciuta. Non è stata vista alcuna differenza nell'esposizione con trattamento concomitante con la 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 segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche del litio e tossicità. Sono stati segnalati anche casi molto rari con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. La somministrazione concomitante di litio con il 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 dosi antinfiammatorie e FANS non selettivi), può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antiipertensivo. L'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II o diuretici e FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, e ad un incremento dei livelli sierici di potassio, specialmente nei pazienti con disfunzione renale preesistente. La somministrazione contemporanea deve essere effettuata con cautela, specialmente nel paziente anziano. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve prendere in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante, e tale monitoraggio deve poi essere effettuato periodicamente.

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

## 4.6 Gravidanza e allattamento

### Gravidanza

L'uso del losartan non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso del 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 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 accertata una gravidanza, il trattamento con Losartan Mylan deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

E' noto che nella donna l'esposizione alla terapia con gli AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (riduzione della funzione renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione al losartan dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio.

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

### Allattamento

Dal momento che non sono disponibili informazioni riguardanti l'uso di losartan durante l'allattamento, il losartan non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con profili di sicurezza meglio conosciuti durante l'allattamento, specialmente quando si allatta un neonato o un neonato pretermine.

## 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 capogiri o sonnolenza quando si guidano veicoli o si usano macchinari durante la terapia antiipertensiva, in particolare all'inizio del trattamento o con l'aumento della dose.

## 4.8 Effetti indesiderati

Il losartan è stato valutato negli studi clinici come segue:

- In uno studio clinico controllato in >3000 pazienti adulti di 18 anni di età e più grandi per l'ipertensione essenziale
- In uno studio clinico controllato in 177 pazienti ipertesi in età pediatrica da 6 a 16 anni di età
- In uno studio clinico controllato in >9000 pazienti ipertesi da 55 a 80 anni di età con ipertrofia ventricolare sinistra (vedere studio LIFE – paragrafo 5.1)
- In studi clinici controllati in >7700 pazienti adulti con insufficienza cardiaca cronica (vedere studi ELITE I, ELITE II e HEAAL, paragrafo 5.1)
- In uno studio clinico controllato in >1500 pazienti con diabete di tipo 2 di età da 31 anni in su con proteinuria (vedere studio RENAAL, paragrafo 5.1).

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

La frequenza di eventi avversi elencati di seguito viene definita utilizzando la convenzione seguente: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1. La frequenza delle reazioni avverse identificate in studi clinici controllati verso placebo ed in seguito alla commercializzazione del farmaco**

Reazione avversa	Frequenza della reazione avversa per indicazione				Altro
	Ipertensione	Pazienti ipertesi con Ipertrofia ventricolare sinistra	Insufficienza cardiaca cronica	Ipertensione e Diabete di tipo 2 con insufficienza renale	Esperienza Post-marketing
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>					
Anemia			Comune		Frequenza non nota
Trombocitopenia					Frequenza non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>					
Reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche, angioedema* e vasculite**					Rara
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>					
Iperkaliemia	Comune		Non comune ↑	Comune <sup>‡</sup>	
Iponatremia					Frequenza non nota
Ipoglicemia				Comune	
<b>Disturbi psichiatrici</b>					
Depressione					Frequenza 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					Frequenza non nota
Disgeusia					Frequenza non nota
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>					
Vertigini	Comune	Comune			
Tinnito					Frequenza non nota



					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 eventi ortostatici correlati alla dose) ¶	Non comune		Comune	Comune	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>					
Dispnea			Non comune		
Tosse			Non comune		Frequenza non nota
<b>Patologie gastrointestinali</b>					
Dolore addominale	Non comune				
Stitichezza ostinata	Non comune				
Diarrea			Non comune		Frequenza non nota
Nausea			Non comune		
Vomito			Non comune		
<b>Patologie del sistema epatobiliare</b>					
Pancreatite					Frequenza non nota
Epatite					Rara
Anomalie nella funzionalità epatica					Frequenza non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>					
Orticaria			Non comune		Frequenza non nota
Prurito			Non comune		Frequenza non nota
Eruzione cutanea	Non comune		Non comune		Frequenza non nota
Fotosensibilità					Frequenza non nota
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>					
Mialgia					Frequenza non nota
Artralgia					Frequenza non nota
Rabdomiolisi					Frequenza non nota
<b>Patologie renali ed urinarie</b>					
Danno renale			Comune		
Insufficienza renale			Comune		
<b>Patologie del sistema riproduttivo e della mammella</b>					
Disfunzione erettile/impotenza					Frequenza non nota

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione					
Astenia	Non comune	Comune	Non comune	Comune	
Affaticamento	Non comune	Comune	Non comune	Comune	
Edema	Non comune				
Malessero					Frequenza non nota
Esami diagnostici					
Aumento di alanina amino transferasi (ALT) <sup>§</sup>	rara				
Aumento dell'urea ematica, della creatinina sierica e del potassio sierico			Comune		

\*Inclusi rigonfiamento della laringe, della glottide, del viso, delle labbra, della faringe e/o della lingua (con conseguente ostruzione delle vie aeree); alcuni di questi pazienti hanno un'anamnesi di angioedema verificatosi in associazione alla somministrazione di altri farmaci, inclusi gli ACE-inibitori;

\*\*inclusa la porpora di Henoch-Schönlein;

‖ Specialmente in pazienti con deplezione del volume intravascolare, ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca od in trattamento con alte dosi di diuretici

† Comune in pazienti che ricevono 150 mg di losartan anzichè 50 mg

‡ In uno studio clinico condotto su pazienti con diabete di tipo 2 con neuropatia, il 9,9% dei pazienti trattati con Losartan Mylan compresse hanno sviluppato iperkaliemia >5,5 mmol/l e il 3,4% dei pazienti trattati con placebo

§ Di norma si risolve con l'interruzione del trattamento

I seguenti effetti avversi addizionali si sono manifestati con maggiore frequenza nei pazienti in trattamento con losartan rispetto a quelli trattati con placebo (frequenza non nota): mal di schiena, infezioni delle vie urinarie, sintomi simil-influenzali.

#### *Patologie renali ed 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 funzione renale possono essere reversibili con l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

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

### **4.9 Sovradosaggio**

#### *Sintomi di intossicazione*

Sono disponibili dati limitati circa il sovradosaggio nell'uomo. I sintomi più probabili, sono ipotensione e tachicardia. Può manifestarsi bradicardia per la stimolazione parasimpatica (vagale).

#### *Trattamento dell'intossicazione*

Se si presenta ipotensione sintomatica, deve essere istituito 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 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 il losartan né il metabolita attivo possono essere rimossi tramite emodialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti del recettore dell'angiotensina II, semplici, Codice ATC: CO9CA01

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Il 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 anche 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.

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

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

Sia il losartan che il suo metabolita attivo principale hanno un'affinità molto maggiore per il recettore 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 del losartan.

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

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

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

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

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

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

### 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 sanguigna sistolica e diastolica. La misurazione della pressione sanguigna 24 ore dopo la dose rispetto a 5 – 6 ore dopo la dose ha mostrato una riduzione della pressione sanguigna nell'arco delle 24 ore; il naturale ritmo diurno è stato mantenuto. La riduzione della pressione sanguigna 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 sanguigna (effetto rebound). Nonostante il marcato decremento della pressione sanguigna, il losartan non ha avuto effetti clinici significativi sulla frequenza cardiaca.

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

### Studio LIFE

Lo studio “Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension” [studio LIFE] è stato uno studio randomizzato in triplo cieco, controllato in attivo, condotto su 9193 pazienti ipertesi dai 55 agli 80 anni con ipertrofia ventricolare sinistra documentata all'ECG. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 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, la dose di losartan o di atenololo è stata successivamente portata a 100 mg in monosomministrazione giornaliera. Sono stati aggiunti se necessario altri farmaci antiipertensivi, ad eccezione di ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II o beta-bloccanti per raggiungere il livello pressorio desiderato.

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

L'endpoint primario era l'endpoint composito di mortalità e morbilità cardiovascolari misurate dalla riduzione dell'incidenza combinata di decesso cardiovascolare, ictus e infarto del miocardio. La pressione sanguigna è stata diminuita significativamente a livelli simili nei due gruppi. Il trattamento con il losartan ha dato luogo ad una riduzione del rischio del 13,0% (p=0,021, intervallo di confidenza al 95% 0,77-0,98) rispetto all'atenololo nei pazienti che hanno raggiunto l'endpoint composito primario. Questo dato è stato attribuibile principalmente ad una riduzione dell'incidenza di ictus. Il trattamento con il 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 neri trattati con il losartan hanno avuto un rischio maggiore di incorrere nell'endpoint composito primario, cioè di subire un evento cardiovascolare (ad es. infarto del miocardio, morte cardiovascolare) e specialmente ictus rispetto ai pazienti di razza nera trattati con l'atenololo. Pertanto i risultati osservati con il losartan in confronto all'atenololo nello studio LIFE rispetto alla morbilità/mortalità cardiovascolare non sono applicabili ai pazienti 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 il losartan. L'obiettivo dello studio era di dimostrare un effetto nefroprotettivo del losartan nei confronti ed in aggiunta ai benefici legati all'abbassamento della pressione sanguigna.

I pazienti con proteinuria e una creatinina sierica pari a 1,3 – 3,0 mg/dl sono stati randomizzati al trattamento con il losartan 50 mg in monosomministrazione giornaliera, titolato se necessario, per raggiungere una risposta pressoria, o con placebo, in un contesto di terapia 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; il 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 il losartan (327 eventi) paragonato a placebo (359 eventi) ha dato luogo ad una riduzione del rischio del 16,1% ( $p=0,022$ ) nel numero di pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario composito. 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 il 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.

## Studio HEAAL

Lo studio “Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan” (HEAAL) è stato uno studio clinico controllato condotto a livello mondiale su 3834 pazienti dai 18 ai 98 anni con insufficienza cardiaca (NYHA Classe II-IV) che erano intolleranti al trattamento con ACE-inibitori. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere il losartan 50 mg una volta al giorno o 150 mg del losartan, con un passato di terapia convenzionale che escludeva gli ACE- inibitori.

I pazienti sono stati seguiti per oltre 4 anni (4.7 anni di media). L'endpoint primario dello studio è stato un endpoint composito di morte per tutte le cause o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

I risultati hanno mostrato che il trattamento con 150 mg del losartan (828 eventi) rispetto al losartan 50 mg (889) 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. Ciò è stato dovuto essenzialmente ad una riduzione dell'incidenza 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 morte per tutte le cause non era significativamente differente tra i gruppi di trattamento. Compromissione renale, ipotensione e iperkaliemia erano più comuni nel gruppo dei 150 mg rispetto al gruppo dei 50 mg, ma questi eventi avversi non hanno portato all'interruzione della terapia in modo più significativo nel gruppo dei 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 il losartan e quelli trattati con il captopril rispetto all'endpoint primario di un cambiamento a lungo termine della funzione renale. L'osservazione dello studio ELITE I, che il losartan ha ridotto il rischio di mortalità rispetto al captopril, non è stata confermata dal successivo studio ELITE II, descritto sotto.

Nello studio ELITE II, il losartan 50 mg in monosomministrazione giornaliera (dose iniziale 12,5 mg, aumentata a 25 mg, poi a 50 mg in monosomministrazione giornaliera) è stato confrontato con il captopril 50 mg tre volte al giorno (dose iniziale 12,5 mg, aumentata a 25 mg e poi a 50 mg tre volte al giorno). L'endpoint primario di questo studio prospettico è stato la mortalità per tutte le cause.

In questo studio 3152 pazienti con insufficienza cardiaca (classe NYHA II-IV) sono stati seguiti per quasi due anni (mediana: 1,5 anni) per determinare se il losartan fosse superiore al captopril nel ridurre la mortalità da tutte le cause. L'endpoint primario non ha mostrato alcuna differenza statisticamente significativa fra il losartan e il captopril nel ridurre la mortalità per tutte le cause.

In entrambi gli studi clinici controllati dal farmaco di confronto (non controllati dal placebo) su pazienti con insufficienza cardiaca la tollerabilità del losartan è stata superiore a quella del captopril misurata in base ad un tasso significativamente più basso 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.

### Popolazione pediatrica

#### Iperensione pediatrica

Gli effetti antiipertensivi del 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 e una velocità 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 del losartan e ai pazienti con peso corporeo  $> 50$  kg sono stati somministrati 5, 50 o 100 mg/die del losartan. Alla fine di tre settimane, la somministrazione di losartan in monosomministrazione giornaliera ha diminuito la pressione sanguigna 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 dose bassa e quello a dose media (periodo I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), ma è stata attenuata nel raffronto tra il gruppo a dose media e quello a dose alta (periodo I: -11,65 mmHg vs.

-12,21 mmHg). Le dosi più basse studiate, 2,5 mg e 5 mg, corrispondenti ad una dose media giornaliera di 0,07 mg/kg, non sono sembrate 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 il losartan o placebo, dopo tre settimane di trattamento. La differenza nell'aumento della pressione sanguigna rispetto al gruppo placebo è stata più grande nel gruppo di trattamento a dose media (6,70 mmHg nel gruppo di trattamento a dose media vs. 5,38 nel gruppo di trattamento a dose alta). L'aumento della pressione arteriosa diastolica è stato tuttavia lo stesso nei pazienti trattati con placebo e in quelli che continuavano il losartan alla dose più bassa in ciascun gruppo, suggerendo ancora una volta che la dose più bassa in ciascun gruppo non ha avuto un effetto antiipertensivo significativo.

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

Nei 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 con attivo (amlodipina). La proteinuria è stata definita come rapporto urinario proteine/creatinina  $\geq 0,3$ . I pazienti ipertesi (età da 6 a 18 anni) sono stati randomizzati a ricevere o il losartan (n=30) o l'amlodipina (n=30). I pazienti normotesi (da 1 a 18 anni di età) sono stati randomizzati a ricevere o il losartan (n=122) o placebo (n=124). Il losartan è stato somministrato a dosi da 0,7 mg/kg a 1,4mg/kg (fino alla dose massima di 150 mg al giorno). L'amlodipina è stata somministrata a dosi da 0,05 mg/kg a 0,2mg/kg (fino ad una dose massima di 5 mg al giorno).

Nel complesso, dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti trattati con il losartan hanno sperimentato una riduzione statisticamente significativa rispetto alla proteinuria basale del 36% verso l'1% dell'aumento nel gruppo placebo/amlodipina ( $p \leq 0.001$ ). I pazienti ipertesi in terapia con il losartan hanno sperimentato una riduzione di proteinuria basale del -41,5% (95% IC -29,9; -51,1) rispetto al +2,4% (95% IC -22,2; 14,1) nel gruppo amlodipina. Il calo della pressione sia sistolica sia diastolica è risultato maggiore nel gruppo del losartan (-5,5/-3,8 mmHg) rispetto al gruppo della amlodipina (-0,1/+0,8 millimetri Hg). Nei bambini normotesi una piccola diminuzione della pressione sanguigna è stata osservata nel gruppo del losartan (-3,7/-3,4 mmHg) rispetto al placebo. Nessuna significativa correlazione tra la diminuzione della proteinuria e la pressione sanguigna è stata trovata, tuttavia è possibile che il calo della pressione sanguigna è stato responsabile, in parte, per il calo della proteinuria nel gruppo trattato con il losartan. Non sono stati studiati gli effetti a lungo termine della riduzione della proteinuria nei bambini.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

### Distribuzione:

Sia il losartan che il suo metabolita attivo si legano alle proteine plasmatiche in misura  $\geq 99\%$ , principalmente all'albumina. Il volume di distribuzione del losartan è di 34 litri.

### Biotrasformazione

Circa il 14% di una dose del losartan somministrata per via endovenosa o per via orale viene trasformata nel suo metabolita attivo. A seguito di somministrazione orale o endovenosa del losartan potassico marcato con  $^{14}\text{C}$ , la radioattività circolante nel plasma viene principalmente attribuita al losartan e al suo metabolita

attivo. E' stata osservata una conversione minima del losartan nel suo metabolita attivo in circa l'1% 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 di circa 74 ml/min e 26 ml/min, rispettivamente. Quando il losartan viene somministrato per via orale, circa il 4% della dose viene escreto immodificato nelle urine, e circa il 6% della dose viene escreto nelle urine come metabolita attivo. Le farmacocinetiche del losartan e del suo metabolita attivo hanno un andamento lineare con dosi orali di losartan 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 del losartan marcato con <sup>14</sup>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 del 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 del 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 indotta da alcool da lieve a moderata, i livelli plasmatici del 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 del 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 del losartan è circa 2 volte più alta nei pazienti in emodialisi.

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

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

### Farmacocinetica nei pazienti pediatrici

La farmacocinetica del losartan è stata studiata in 50 pazienti pediatrici ipertesi > 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 del losartan (dosi medie).

I risultati hanno mostrato che il metabolita attivo viene formato dal losartan in tutti i gruppi di età. I risultati hanno mostrato che i parametri farmacocinetici del losartan dopo somministrazione orale sono stati generalmente simili nei neonati e nei bambini che tentano i primi passi, nei bambini in età prescolare, nei bambini in età scolare e negli adolescenti. I parametri farmacocinetici del metabolita differiscono



maggiormente tra i gruppi di età. Quando si raffrontano i bambini in età prescolare con gli adolescenti queste differenze diventano statisticamente significative. L'esposizione in neonati/bambini che tentano i primi passi 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 potenziale carcinogenico. Negli studi di tossicità a dosi ripetute, la somministrazione del losartan ha provocato una riduzione nei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito), un aumento dei livelli sierici dell'urea-N ed aumenti occasionali della creatinina sierica, una riduzione del peso del cuore (senza correlati istologici) e modificazioni gastrointestinali (lesioni della mucosa, ulcere, erosioni, emorragie). Come per altre sostanze che agiscono direttamente sul sistema renina-angiotensina, si è visto che il 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**

#### Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato

Amido di mais pregelatinizzato

#### Rivestimento della compressa:

Ipromellosa 6cP

Idrossipropilcellulosa

Titanio diossido (E171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Dopo la prima apertura: 100 giorni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione prima o dopo la prima apertura.

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

Losartan Mylan compresse è fornito in:

Blister con film in PVC bianco opaco da un lato e in alluminio rivestito con lacca termosaldante dall'altro lato.

Flacone in HDPE bianco opaco a collo largo con sigillo termosaldato e tappo a vite in polipropilene bianco opaco (PP).

Confezioni (blister) da 7, 10, 14, 21, 28, 30, 38, 56, 60, 84, 90, 98, 99, e, 100 compresse rivestite con film.

Confezioni (flacone) da: 500 e 1000 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare

## **7. Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

Mylan S.p.A  
Via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano  
(Italia)

## **8. Numero/i di autorizzazione all'immissione in commercio**

041565019 - "12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565021 - "12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565033 - "12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565045 - "12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 21 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565058 - "12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565060 - "12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565072 - "12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 38 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565084 - "12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565096 - "12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565108 - "12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565122 - "12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565134 - "12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565146 - "12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 99 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565159 - "12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565161 - "12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 500 Compresse In Flacone Hdpe  
041565173 - "12,5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 1000 Compresse In Flacone Hdpe  
041565185 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565197 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565209 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565211 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 21 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565223 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565235 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565247 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 38 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565250 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565262 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565274 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565286 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565298 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565300 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 99 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565312 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565324 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 500 Compresse In Flacone Hdpe  
041565336 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 1000 Compresse In Flacone Hdpe  
041565348 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565351 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565363 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pvc/Al

041565375 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 21 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565387 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565399 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565401 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 38 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565413 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565425 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565437 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565449 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565452 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565464 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 99 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565476 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Pvc/Al  
041565488 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 500 Compresse In Flacone Hdpe  
041565490 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 1000 Compresse In Flacone Hdpe

**9. Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione**

16 Aprile 2012

**10. Data di revisione del testo**

Agenzia Italiana del Farmaco