

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Losartan Almus 12,5 mg compresse rivestite con film

Losartan Almus 25 mg compresse rivestite con film

Losartan Almus 50 mg compresse rivestite con film

Losartan Almus 100 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di Losartan Almus 12,5 mg contiene 12,5 mg di losartan potassico.

Ogni compressa di Losartan Almus 25 mg contiene 25 mg di losartan potassico.

Ogni compressa di Losartan Almus 50 mg contiene 50 mg di losartan potassico.

Ogni compressa di Losartan Almus 100 mg contiene 100 mg di losartan potassico.

Eccipienti:

16,75 mg di lattosio monoidrato per compressa.

33,5 mg di lattosio monoidrato per compressa.

23,5 mg di lattosio monoidrato per compressa.

47,0 mg di lattosio monoidrato per compressa.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Losartan Almus da 12,5 mg: Compresse bianche, rotonde, rivestite con film.

Losartan Almus compresse da 25 mg: Compresse blu, rotonde, rivestite con film, con una linea di incisione su un lato.

Le compresse possono essere divise in due metà uguali.

Losartan Almus compresse da 50 mg: Compresse bianche, rotonde, rivestite con film, con una linea di incisione su un lato.

Le compresse possono essere divise in due metà uguali.

Losartan Almus 100 mg compresse: Compresse bianche, ovali, rivestite con film, con una linea di incisione su un lato.

Le compresse possono essere divise 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 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 (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).
- 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 passare al trattamento con losartan. I pazienti devono avere una frazione di

iezione ventricolare sinistra  $\leq 40\%$ , devono essere stabili da un punto di vista clinico e sottoposti a un regime terapeutico adatto 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

#### Ipertensione

Per la maggior parte dei pazienti, la dose abituale iniziale e di mantenimento è 50 mg una volta al giorno. 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 una volta al giorno (al mattino).

Il Losartan può essere somministrato con altri farmaci antiipertensivi, specialmente con i diuretici (ad 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 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 in pazienti con insufficienza cardiaca è abitualmente 12,5 mg una volta al giorno. La dose deve essere in genere titolata a 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.

#### 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 nei pazienti con deplezione del volume intravascolare

Nei pazienti con deplezione del volume intravascolare (ad es. quelli trattati con diuretici ad alte dosi), occorre prendere in considerazione una dose iniziale di 25 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

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

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

##### Uso nei pazienti con compromissione della funzione epatica

Occorre prendere in considerazione una dose più bassa per i pazienti con anamnesi di compromissione della funzione epatica. Non vi è alcuna esperienza terapeutica nei pazienti con grave compromissione epatica. Pertanto, il losartan è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Popolazione pediatrica

### 6 mesi – meno di 6 anni di età

La sicurezza e l'efficacia nei bambini da 6 mesi a meno di 6 anni di età non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

### Da 6 a 18 anni

Per i pazienti in grado di deglutire compresse, la dose raccomandata è 25 mg in monosomministrazione giornaliera in pazienti di peso compreso tra >20 e <50 Kg. (In casi eccezionali la dose può essere aumentata fino a un massimo di 50 mg in monosomministrazione giornaliera).

La dose deve essere aggiustata in base alla risposta della pressione sanguigna.

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

Il Losartan, inoltre, non è raccomandato in bambini con funzione epatica compromessa (vedere anche paragrafo 4.4).

### Uso negli anziani

Sebbene si debba valutare l'inizio di una terapia con 25 mg nei pazienti di età superiore ai 75 anni, negli anziani usualmente non è necessario alcun aggiustamento della dose.

### Modo di somministrazione

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

Il Losartan può essere somministrato con o senza cibo.

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati ai 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 Almus con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

## **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego**

### Ipersensibilità

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

### Ipotensione e squilibrio idro-elettrolitico

Nei pazienti ipovolemici e/o con deplezione di sodio a seguito di forte terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito, è probabile che si verifichi ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose e dopo aver aumentato la dose. Queste condizioni vanno corrette prima di somministrare il losartan oppure utilizzando una dose iniziale inferiore di quest'ultimo (vedere paragrafo 4.2). Questo vale anche per i bambini di età compresa tra 6 e 18 anni.

### 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 iperkaliemia è risultata più alta nel gruppo trattato con losartan 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, devono essere strettamente monitorati le concentrazioni plasmatiche di potassio ed i valori di clearance della creatinina, 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, deve essere presa in considerazione una dose più bassa per i pazienti con anamnesi di compromissione epatica. Non c'è esperienza terapeutica con il losartan nei pazienti con compromissione epatica grave. Pertanto, il losartan non deve essere somministrato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

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

#### Compromissione renale

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina, sono state segnalate alterazioni della funzionalità renale inclusa l'insufficienza renale (in particolare, nei pazienti la cui funzionalità renale dipende dal sistema renina-angiotensina-aldosterone quali quelli con insufficienza cardiaca grave o con disfunzione renale preesistente). Come per altri medicinali 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 renale in rene solitario; queste alterazioni della funzionalità 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 renale 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 paragrafo 4.2).

Durante la terapia con losartan deve essere monitorata con regolarità la funzionalità renale, in quanto essa può andare incontro a deterioramento.

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

È stata segnalata compromissione della funzionalità 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 nei pazienti con trapianto renale recente.

#### Iperaldosteronismo primario

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

#### Cardiopatia coronarica e malattia cerebrovascolare

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

#### Insufficienza cardiaca

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

Nei pazienti con insufficienza cardiaca e concomitante grave compromissione della funzionalità 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 vi è una limitata esperienza terapeutica con losartan. Pertanto, il losartan deve essere usato con cautela in questi gruppi di pazienti. Deve essere usata con cautela l'associazione di losartan con un beta-bloccante (vedere paragrafo 5.1).

### Stenosi delle valvole aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

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

### Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi, o da 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 con Losartan non sia ritenuta essenziale, le pazienti che intendono avere una gravidanza devono passare a una terapia antipertensiva alternativa che abbia un documentato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con Losartan deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, si deve iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

### Altre avvertenze e precauzioni

Come si è osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, 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 condizioni di bassa renina nella popolazione di razza nera ipertesa.

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

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

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

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

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

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

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

Come per gli 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 che 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. Non è consigliabile la somministrazione concomitante.

Durante la somministrazione concomitante di litio e 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 e losartan deve essere intrapresa con cautela. Se questa associazione viene ritenuta essenziale, è raccomandato il monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante.

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II vengono somministrati simultaneamente con farmaci antiinfiammatori non steroidei (come gli inibitori selettivi della COX-2, l'acido acetilsalicilico a dosi antiinfiammatorie e i FANS non selettivi), può verificarsi una diminuzione dell'effetto antiipertensivo. La somministrazione concomitante di antagonisti dell'angiotensina II o diuretici e FANS può portare a un aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, e a un incremento dei livelli sierici di potassio, specialmente nei pazienti con disfunzione renale preesistente. La somministrazione contemporanea deve essere effettuata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e occorre 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 Fertilità gravidanza ed allattamento**

##### Gravidanza

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

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

E' noto che nella donna 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 anche il paragrafo 5.3 'Dati preclinici di sicurezza').

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

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

##### Allattamento

Poiché non è disponibile alcuna informazione sull'uso di losartan durante l'allattamento, non è raccomandato l'uso di losartan e sono da preferire trattamenti alternativi con profilo di sicurezza meglio stabilito per l'uso durante l'allattamento, specialmente durante l'allattamento di un neonato o di un neonato prematuro.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari occorre tener presente che potrebbero verificarsi occasionalmente capogiri o sonnolenza in corso di 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 nel modo seguente:

- in uno studio clinico controllato su ipertensione essenziale in > 3000 pazienti adulti di età uguale o superiore a 18 anni
- in uno studio clinico controllato su 177 pazienti pediatriche ipertesi di età compresa tra 6 e 16 anni
- in uno studio clinico controllato su > 9000 pazienti ipertesi di età compresa tra 55 e 80 anni con ipertrofia ventricolare sinistra (vedere studio LIFE, paragrafo 5.1)
- in studi clinici controllati su >7700 pazienti adulti con insufficienza cardiaca cronica (vedere studi Studi ELITE I e ELITE II e studio HEAAL paragrafo 5.1)
- in uno studio clinico controllato su >1500 pazienti diabetici di tipo 2 di età uguale o superiore a 31 anni con proteinuria (vedere 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 (da  $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Table 1. La frequenza di reazioni avverse identificate in studi clinici controllati con placebo e nell'esperienza post-marketing**

<u>Reazione indesiderata</u>	Frequenza delle <u>reazioni indesiderate</u> per indicazione				Altro
	<b>Ipertensione</b>	<b>Pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra</b>	<b>Insufficienza cardiaca cronica</b>	<b>Ipertensione e diabete di tipo 2 con patologia renale</b>	<b>Esperienza Post-marketing</b>
<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 <sup>1)</sup> , e vasculite <sup>2)</sup>					raro
<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			raro		
emicrania					frequenza non nota
disgeusia					frequenza non nota
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>					
vertigine	comune	comune			
tinnito					frequenza non nota
<b>Patologie cardiache</b>					
palpitazioni	Non comune				
angina pectoris	Non comune				
sincope			raro		
fibrillazione atriale			raro		
accidente cerebrovascolare.			raro		
<b>Patologie vascolari</b>					



<u>Reazione indesiderata</u>	Frequenza delle <u>reazioni indesiderate</u> per indicazione				Altro
	<b>Ipertensione</b>	<b>Pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra</b>	<b>Insufficienza cardiaca cronica</b>	<b>Ipertensione e diabete di tipo 2 con patologia renale</b>	<b>Esperienza Post-marketing</b>
ipotensione ortostatica (inclusi effetti ortostatici correlati con la dose) <sup>3</sup>	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	non comune				
diarrea			non comune		frequenza non nota
nausea			non comune		
vomito			non comune		
<b>Patologie epatobiliari</b>					
pancreatite					frequenza non nota
epatite					raro
anormalità della funzione 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 e urinarie</b>					
danno renale			comune		

<u>Reazione indesiderata</u>	Frequenza delle <u>reazioni indesiderate</u> per indicazione				Altro
	<b>Ipertensione</b>	<b>Pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra</b>	<b>Insufficienza cardiaca cronica</b>	<b>Ipertensione e diabete di tipo 2 con patologia renale</b>	<b>Esperienza Post-marketing</b>
insufficienza nella funzione renale			comune		
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>					
disfunzione erettile/impotenza					frequenza non nota
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>					
astenia	non comune	comune	non comune	comune	
affaticamento	non comune	comune	non comune	comune	
edema	non comune				
malessere					frequenza non nota
<b>Esami diagnostici</b>					
iperkaliemia	comune		non comune <sup>4)</sup>	comune <sup>5)</sup>	
aumenti della alanina aminotransferasi (ALT) <sup>6)</sup>	raro				
aumenti della urea ematica, della creatinina sierica e del potassio sierico			comune		
iponatriemia					frequenza non nota
ipoglicemia				comune	

<sup>1)</sup> compresi gonfiore della laringe, della glottide del viso, delle labbra, della faringe e/o della lingua (causa di ostruzione delle vie aeree). In alcuni di questi pazienti era già stato segnalato in passato angioedema connesso con la somministrazione di altri medicinali, compresi gli ACE-inibitori

<sup>2)</sup> inclusa la porpora di Henoch-Schonlein

<sup>3)</sup> specialmente in pazienti con deplezione del volume intravascolare, ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca o trattati con diuretici ad alte dosi

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

<sup>5)</sup> in uno studio clinico in pazienti diabetici di tipo 2 con nefropatia, il 9,9% dei pazienti trattati con Losartan compresse e 3,4% dei pazienti trattati con placebo hanno sviluppato iperkaliemia >5,5 mEq/l.

<sup>6)</sup> solitamente risolti con l'interruzione della terapia.

Le seguenti reazioni avverse si sono verificate più frequentemente in pazienti che ricevono losartan rispetto a quelli che ricevono placebo (frequenza non nota): dolore dorsale, infezioni 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 riportate alterazioni della funzione renale inclusa insufficienza renale; queste alterazioni della funzione renale possono essere reversibili con l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

### **4.9 Sovradosaggio**

#### *Sintomi di intossicazione*

Sono disponibili dati limitati riguardo al sovradosaggio nell'uomo. I sintomi 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 medicinale e della tipologia e gravità dei sintomi. Deve essere data priorità alla stabilizzazione del sistema cardiovascolare. A seguito di assunzione orale è indicata la somministrazione di una dose sufficiente di carbone attivo. In seguito deve essere effettuato uno stretto monitoraggio dei parametri vitali. Devono essere corretti i parametri vitali, se necessario.

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

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II, comuni, codice ATC: C09CA01

### **5.1 Proprieta' 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 della 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 i quali 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*, il losartan e il suo metabolita carbossilico farmacologicamente attivo E-3174 bloccano ogni attività fisiologicamente rilevante dell'angiotensina II, indipendentemente dall'origine e dal processo di sintesi.

Il losartan non ha effetto agonista né blocca altri recettori ormonali o canali ionici importanti per la regolazione cardiovascolare. Inoltre, il losartan non inibisce l'ACE (chininasi II), l'enzima che degrada la bradichinina. Di conseguenza, non si ha 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 a 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 mantenuti, 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 losartan sia 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 somministrazione 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 (rimbalzo). Nonostante il marcato decremento della pressione arteriosa, il losartan non ha avuto effetti clinici significativi sulla frequenza cardiaca.

Il losartan ha uguale efficacia in entrambi i sessi, nei pazienti ipertesi più giovani (al di sotto di 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 9.193 pazienti ipertesi dai 55 agli 80 anni con ipertrofia ventricolare sinistra documentata all'ECG. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale al trattamento con il losartan 50 mg in monosomministrazione giornaliera o con l'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, successivamente, al bisogno, la dose del losartan o dell'atenololo è stata portata a 100 mg in monosomministrazione giornaliera. Per raggiungere il livello pressorio desiderato, sono stati aggiunti, quando necessario, altri farmaci antiipertensivi, ad eccezione di ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II o beta-bloccanti.

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

L'endpoint primario era un endpoint composito di mortalità e morbilità cardiovascolari misurate attraverso una 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 a una riduzione del rischio del 13,0% (p=0,021, intervallo di confidenza al 95% 0,77-0,98) rispetto al trattamento con atenololo nei pazienti che avevano raggiunto l'endpoint composito primario. Questo dato è stato attribuibile principalmente a una riduzione dell'incidenza di ictus. Il trattamento con losartan ha ridotto il rischio di ictus del 25% rispetto al trattamento con 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, nello studio LIFE i risultati osservati con il losartan rispetto a quelli osservati con l'atenololo riguardo a morbilità/mortalità cardiovascolare non sono applicabili ai pazienti di razza nera con ipertensione e 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 su 1.513 pazienti con diabete di tipo 2 con proteinuria, con o senza ipertensione. Sono stati trattati con losartan 751 pazienti. L'obiettivo dello studio era di dimostrare un effetto nefroprotettivo del losartan potassico nei confronti e 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 assegnati in modo casuale 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 in entrambi i gruppi a seconda dei requisiti. 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 a 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 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 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 su 3834 pazienti tra i 18 e 98 anni di età con insufficienza cardiaca (Classe II–IV della classificazione NYHA) che erano intolleranti al trattamento con ACE inibitori. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con losartan 50 mg una volta al giorno o losartan 150 mg, nell'ambito di una terapia convenzionale che escludeva gli ACE inibitori.

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

I risultati hanno mostrato che il trattamento con 150 mg di losartan (828 eventi) ha dato luogo ad una riduzione di rischio del 10,1% rispetto losartan 50 mg (889 eventi) ( $p=0,027$  intervallo di confidenza 95% 0,82–0,99) nel numero di pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario composito. Ciò è stato attribuibile principalmente alla riduzione dell'incidenza di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Il trattamento con losartan 150 mg ha ridotto il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca del 13,5% rispetto a losartan 50 mg ( $p=0,025$  intervallo di confidenza 95% 0,76–0,98). La percentuale di morte per tutte le cause non è stata significativamente differente tra i gruppi di trattamento. Insufficienza renale, ipotensione e iperpotassiemia sono state più comuni nel gruppo trattati con 150 mg rispetto al gruppo trattato con 50 mg, ma questi eventi avversi non hanno portato a interruzioni di trattamento significativamente più numerose nel gruppo trattato con 150 mg.

### Studi ELITE I e ELITE II

Nello studio ELITE condotto per 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, secondo cui il losartan riduceva 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 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 era la mortalità per tutte le cause.

In questo studio 3.152 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 al captopril nel ridurre la mortalità da tutte le cause. L'endpoint primario non ha mostrato alcuna differenza statisticamente significativa fra losartan e captopril nel ridurre la mortalità per tutte le cause.

In entrambi gli studi clinici controllati dal farmaco di confronto (non controllati dal placebo) su pazienti con insufficienza cardiaca la tollerabilità del losartan è stata superiore a quella di captopril misurata in base a un tasso significativamente più basso di interruzioni della terapia dovute a effetti indesiderati e una frequenza di tosse significativamente più bassa.

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

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

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.

#### 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 di losartan 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 relazione tra dose e risposta. La relazione dose-risposta è stata molto evidente confrontando il gruppo di trattamento a dosi basse e quello a dosi medie (periodo I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), ma è risultata attenuata confrontando il gruppo a dosi medie e quello a dosi alte (periodo I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). Le dosi più basse studiate, 2,5 mg e 5 mg, corrispondenti a una dose media giornaliera di 0,07 mg/kg, non sono sembrati in grado di fornire un'efficacia antiipertensiva consistente.

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 dosi medie (6,70 mmHg nel gruppo di trattamento a dosaggio medio vs. 5,38 nel gruppo di trattamento a dosi alte). L'aumento della pressione arteriosa diastolica minima è stato tuttavia lo stesso nei pazienti trattati con placebo e in quelli che avevano continuato ad assumere losartan alla dose più bassa, suggerendo ancora una volta che la dose più bassa in ciascun gruppo non avesse un effetto antiipertensivo significativo.

Non sono stati studiati gli effetti a lungo termine del losartan su crescita, pubertà e sviluppo generale. 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.

Gli effetti a lungo termine di losartan nei bambini con proteinuria sono stati studiati per un massimo di 3 anni nella fase in aperto di estensione sulla sicurezza dello stesso studio, nella quale sono stati invitati a partecipare tutti i pazienti che avevano completato le 12 settimane di base dello studio. Un totale di 268 pazienti sono entrati nella fase in aperto di estensione e sono stati nuovamente randomizzati a losartan (N=134) o enalapril (N=134) e 109 pazienti hanno avuto un follow-up  $\geq 3$  anni (punto di termine prestabilito >100 pazienti che avevano completato 3 anni di follow-up nel periodo di estensione). Gli intervalli tra le dosi di losartan e enalapril, somministrate a discrezione dello sperimentatore, sono stati rispettivamente da 0,30 a 4,42 mg/kg/die e da 0,02 a 1,13 mg/kg/die. Durante la fase di estensione dello studio per la maggior parte dei pazienti non sono state superate le dosi massime giornaliere di 50 mg per peso corporeo <50 kg e 100 mg per peso corporeo >50 kg.

In sintesi, i risultati della fase di estensione sulla sicurezza mostrano che losartan è stato ben tollerato e ha portato a riduzioni sostenute della proteinuria senza alcuna variazione apprezzabile del tasso di filtrazione glomerulare (GFR) nei 3 anni. Nei pazienti normotesi (n=205), 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 sul GFR (9,4 (95% IC 0,4; 18,4) vs -4,0 (95% IC -13,1; 5,0) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Nei 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 sul GFR (18,9 (95% IC 5,2; 32,5) vs -13,4 (95% IC -27,3; 0,6)) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Un studio clinico open-label di valutazione della dose (dose-ranging), è stato condotto per studiare la sicurezza e l'efficacia di losartan in pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e 6 anni con ipertensione. Un totale di 101 pazienti è stato randomizzato ad una delle tre differenti dosi iniziali (open-label) di losartan: una dose bassa di 0,1 mg/kg/die (N = 33), una dose media di 0,3 mg/kg/die (N = 34), o una dose elevata di 0,7 mg/kg/die (N = 34). Di questi, 27 erano lattanti, definiti come i bambini dai 6 mesi ai 23 mesi. Il medicinale oggetto dello studio è stato titolato al livello successivo di dose nelle settimane 3, 6 e 9 nei pazienti che non avevano ottenuto i valori pressori ottimali e che non avevano raggiunto la dose massima (1,4 mg/kg/die, non oltre 100 mg/die) di losartan.

Dei 99 pazienti trattati con il farmaco oggetto dello studio, 90 (90,9%) pazienti hanno continuato lo studio di estensione con visite di follow-up ogni 3 mesi. La durata media della terapia è stata di 264 giorni. In sintesi, la diminuzione media della pressione arteriosa dal basale è stata simile in tutti i gruppi di trattamento (alla settimana 3, il cambiamento della pressione arteriosa sistolica (SBP) dal basale è stato rispettivamente -7,3, -7,6 e -6,7 mmHg per i gruppi a basso, medio e alto dosaggio; la riduzione dal basale alla Settimana 3 nella pressione arteriosa diastolica (DBP) è stata -8,2, -5,1 e -6,7 mmHg per i gruppi a basso, medio e alto dosaggio); tuttavia, non vi è stato un effetto dose-dipendente statisticamente significativo per SBP e DBP. Losartan, a dosi fino a 1,4 mg/kg, dopo 12 settimane di trattamento, è stato generalmente ben tollerato nei bambini ipertesi di età compresa tra 6 mesi a 6 anni. Il profilo di sicurezza complessivo è apparso comparabile tra i gruppi di trattamento.

## 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 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. È stata osservata una conversione minima del 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 dosi 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 una dose di 100 mg in monosomministrazione giornaliera non si verifica accumulo significativo nel plasma né del losartan né del suo metabolita attivo.

Il losartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che per via urinaria. Nell'uomo, in seguito a somministrazione orale/endovenosa di losartan marcato con <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 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 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 della funzione renale o in emodialisi.

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

#### Farmacocinetica nei pazienti pediatrici

La farmacocinetica del losartan è stata studiata in 50 pazienti pediatrici ipertesi di età >1 mese fino a <16 anni 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 si forma dal losartan in tutte le classi di età. I risultati hanno mostrato che la farmacocinetica di losartan dopo somministrazione orale è stata generalmente simile nei neonati e nei bambini piccoli, nei bambini in età prescolare, nei bambini in età scolare e negli adolescenti. La farmacocinetica del metabolita differiva maggiormente tra le classi di età. Quando si confrontavano 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 dosi ripetute, la somministrazione del 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 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

- cellulosa microcristallina (E460);
- lattosio monoidrato;
- amido di mais pregelatinizzato;
- magnesio stearato (E572);
- ipromellosa (E464)
- titanio diossido (E171)
- macrogol
- carminio d'indaco lacca di alluminio (E132) (solo in Losartan Almus 25 mg compresse rivestite con film)

Losartan Almus 12,5 mg contiene potassio nelle seguenti quantità: 1,1 mg (0,028 mEq)

Losartan Almus 25 mg contiene potassio nelle seguenti quantità: 2,1 mg (0,053 mEq)

Losartan Almus 50 mg contiene potassio nelle seguenti quantità: 4,24 mg (0,108 mEq)

Losartan Almus 100 mg contiene potassio nelle seguenti quantità: 8,48 mg (0,216 mEq)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

5 anni

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Losartan Almus 12,5 mg:

Blister PVC/PE/PVDC/Al: 7, 10, 14, 21, 28, 30, 50, 56, 98 compresse rivestite con film.

Losartan Almus 25 mg:

Blister PVC/PE/PVDC/Al: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98 compresse rivestite con film.

Losartan Almus 50 mg:

Blister PVC/PE/PVDC/Al: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98 compresse rivestite con film.

Losartan Almus 100 mg:

Blister PVC/PE/PVDC/Al: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98 compresse rivestite con film.

E' 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**

Almus S.r.l.  
Via Cesarea 11/10  
16121 Genova  
Italia

## **8 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Losartan Almus 12,5 mg compresse rivestite con film:

7 compresse: 039380011  
10 compresse: 039380023  
14 compresse: 039380035  
21 compresse: 039380047  
28 compresse: 039380050  
30 compresse: 039380062  
50 compresse: 039380074  
56 compresse: 039380086  
98 compresse: 039380098

Losartan Almus 25 mg compresse rivestite con film:

7 compresse: 039380100  
10 compresse: 039380112  
14 compresse: 039380124  
28 compresse: 039380136  
30 compresse: 039380148  
50 compresse: 039380151  
56 compresse: 039380163  
98 compresse: 039380175

Losartan Almus 50 mg compresse rivestite con film:

7 compresse: 039380187  
10 compresse: 039380199  
14 compresse: 039380201  
28 compresse: 039380213  
30 compresse: 039380225  
50 compresse: 039380237  
56 compresse: 039380249  
98 compresse: 039380252

Losartan Almus 100 mg compresse rivestite con film:

7 compresse: 039380264  
10 compresse: 039380276  
14 compresse: 039380288  
28 compresse: 039380290  
30 compresse: 039380302  
50 compresse: 039380314  
56 compresse: 039380326  
98 compresse: 039380338

## **9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE O DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE -**

03/02/2010

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco