

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LOSARTAN PENZA 12,5 mg compresse rivestite con film

LOSARTAN PENZA 50 mg compresse rivestite con film

LOSARTAN PENZA 100 mg compresse rivestite con film

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

Eccipienti con effetto noto:

LOSARTAN PENZA 12,5 mg compresse rivestite con film

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

LOSARTAN PENZA 50 mg compresse rivestite con film

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

LOSARTAN PENZA 100 mg compresse rivestite con film

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

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

### 3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

LOSARTAN PENZA 12,5 mg compressa

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

LOSARTAN PENZA 50 mg compressa

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

LOSARTAN PENZA 100 mg compressa

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

## 4 INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ipertensione essenziale in adulti, bambini e adolescenti da 6 a 18 anni.
- Trattamento della patologia renale in pazienti adulti con ipertensione e diabete mellito di tipo 2 con proteinuria  $\geq 0,5$  g/die nel contesto di una terapia antiipertensiva (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).
- Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica in pazienti adulti, quando il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) non è considerato adatto a causa di incompatibilità, in particolare *tosse*, o controindicazioni. Non sono da trasferire ad una terapia con losartan i pazienti con insufficienza cardiaca che siano stati stabilizzati con un ACE-inibitore. I pazienti devono avere una frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 40\%$  ed essere stabilizzati da un punto di vista clinico e sottoposti a un regime terapeutico adatto per l'insufficienza cardiaca cronica.
- Riduzione del rischio di ictus in pazienti adulti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra documentata con ECG (vedere paragrafo 5.1)

### 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 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).

Il losartan può essere somministrato con altri farmaci antiipertensivi, specialmente con i diuretici (ad es. idroclorotiazide) (vedere i paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

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

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

#### *Insufficienza cardiaca*

La dose iniziale di losartan in pazienti con insufficienza cardiaca è abitualmente di 12,5 mg in monosomministrazione giornaliera. La dose deve essere in genere titolata a intervalli

settimanali (cioè 12,5 mg al giorno, 25 mg al giorno, 50 mg al giorno, 100 mg al giorno, fino a una dose massima di 150 mg al giorno) fino a raggiungere la dose abituale di mantenimento di 50 mg in monosomministrazione giornaliera, in base alla tollerabilità del paziente.

*Riduzione del rischio di ictus in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra documentata all'ECG*

La dose iniziale è abitualmente di 50 mg di losartan in monosomministrazione giornaliera. In base alla risposta pressoria, si deve aggiungere una bassa dose di idroclorotiazide e/o il dosaggio di losartan dovrebbe essere aumentato a 100 mg in monosomministrazione giornaliera.

*Popolazioni speciali*

*Uso in pazienti con deplezione del volume intravascolare*

Per i pazienti con deplezione del volume intravascolare (ad es. quelli trattati con diuretici ad alto dosaggio), occorre prendere in considerazione una dose iniziale di 25 mg in monosomministrazione giornaliera (vedere paragrafo 4.4).

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

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

*Uso in pazienti con compromissione della funzione epatica*

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

*Popolazione pediatrica*

*6 mesi – meno di 6 anni*

La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età compresa tra 6 mesi e meno di 6 anni non sono state 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 anni 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 ad un massimo di 50 mg in monosomministrazione giornaliera. La dose deve essere aggiustata in base alla risposta pressoria.

Nei pazienti di peso >50 Kg, la dose abituale è 50 mg in monosomministrazione giornaliera. In casi eccezionali la dose può essere aggiustata fino ad 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 non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 anni, in quanto i dati disponibili per questo gruppo di pazienti sono limitati.

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 4.4).

Inoltre, il losartan non è raccomandato nei bambini con compromissione della funzione epatica (vedere anche paragrafo 4.4).

#### Anziani

Sebbene si debba considerare di iniziare la terapia con 25 mg in pazienti di età superiore ai 75 anni, di norma non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

#### Modo di somministrazione

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

Losartan può essere somministrato con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Grave compromissione della funzionalità epatica
- L'uso concomitante di Losartan Pensa 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 precauzioni di impiego**

#### Ipersensibilità

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

#### Ipotensione e squilibrio idro-elettrolitico

Nei pazienti volume- e/o sodio- depleti a seguito di forte terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito, specialmente dopo la prima dose e dopo aver aumentato la dose, è probabile che si verifichi ipotensione sintomatica. Queste condizioni vanno corrette prima della somministrazione di losartan oppure quest'ultimo va utilizzato a una dose iniziale inferiore (vedere paragrafo 4.2). Questo vale anche per i bambini 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 iperkalemia è risultata più alta nel gruppo trattato con losartan rispetto al gruppo placebo (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, devono essere strettamente monitorati le concentrazioni plasmatiche di potassio e 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 di losartan nei pazienti cirrotici, deve essere presa in considerazione una dose inferiore nel caso di pazienti con anamnesi di compromissione della funzione epatica. Non c'è esperienza terapeutica con losartan in pazienti con grave compromissione epatica. Il losartan, pertanto, non deve essere somministrato a pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Inoltre, il losartan non è raccomandato anche nei bambini con compromissione della funzione epatica (vedere paragrafo 4.2).

#### Compromissione renale

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

Durante la terapia con losartan deve essere monitorata con regolarità la funzione renale in quanto essa può andare incontro a deterioramento. Questo vale in modo particolare quando il losartan è somministrato in presenza di altre condizioni cliniche (febbre, disidratazione) che possono compromettere la funzione renale.

È stata segnalata compromissione della funzione renale con l'uso concomitante di losartan e ACE-inibitori. Pertanto, non è raccomandato l'uso concomitante (vedere paragrafo 4.5).

#### Trapianto di rene

Non c'è esperienza in pazienti con trapianto di rene 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 accade per altri farmaci antiipertensivi, una riduzione eccessiva della pressione sanguigna in pazienti con ischemia cardiovascolare e malattia cerebrovascolare può causare infarto del miocardio o ictus.

#### Insufficienza cardiaca

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

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

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

Come accade per altri farmaci vasodilatatori, si deve prestare particolare attenzione in pazienti con stenosi della valvola aortica o mitrale o con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

#### Eccipienti

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

#### *Gravidanza*

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

#### 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.

#### Altre avvertenze e precauzioni

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d' interazione**

Altri agenti antiipertensivi possono aumentare l'azione ipotensiva del losartan. L'uso concomitante di altre sostanze che inducono ipotensione come reazione avversa (come antidepressivi triciclici, antipsicotici, baclofene ed 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 visto che il trattamento concomitante di losartan con rifampicina (induttore degli enzimi del metabolismo) ha dato luogo a una riduzione del 40% della concentrazione plasmatica del metabolita attivo. La rilevanza clinica di questo effetto è sconosciuta. Non è stata vista alcuna differenza dell'esposizione per trattamento concomitante con fluvastatina (debole inibitore del CYP2C9).

Come per altri medicinali che bloccano l'angiotensina II o i suoi effetti, l'uso concomitante di altri medicinali che provocano ritenzione di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio: amiloride, triamterene, spironolattone) può 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 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 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 antinfiammatori non steroidei (come inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico a dosaggi antinfiammatori e 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 funzione 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 nel paziente anziano. 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 e allattamento**

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità conseguente all'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia, non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con inibitori del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono ricorrere a un trattamento antipertensivo 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 AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, occorre iniziare una terapia alternativa.

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

In caso di esposizione ad AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, è raccomandato un controllo ecografico della funzione renale e del cranio.

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

#### *Allattamento*

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

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. 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 nei seguenti studi clinici:

- in sperimentazioni cliniche controllate su circa > 3000 pazienti adulti di 18 anni e oltre con ipertensione essenziale
- in una sperimentazione clinica controllata su > 9000 pazienti con ipertensione tra 55 e 80 anni con ipertrofia ventricolare sinistra (vedere studio LIFE, paragrafo 5.1)
- in una sperimentazione clinica controllata su circa > 7700 pazienti adulti con insufficienza cardiaca cronica (vedere studio ELITE I, ELITE II, e studio HEAAL, paragrafo 5.1)
- in una sperimentazione clinica controllata su > 1500 pazienti con diabete tipo 2 di 31 anni e oltre con proteinuria (vedere studio RENAAL, paragrafo 5.1)
- in una sperimentazione clinica controllata su 177 pazienti pediatrici ipertesi tra 6 e 16 anni

In queste sperimentazioni cliniche, gli effetti indesiderati più comuni sono stati i capogiri.

La frequenza delle reazioni avverse di seguito elencate viene definita con la seguente convenzione:

molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ), non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse definite da uno studio clinico controllato con placebo e esperienza post-marketing**

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 patologia 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>					

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 patologia renale	
					Esperienza post-marketing
Reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche, angioedema*, e vasculite**					raro
<b>Disturbi psichiatrici</b>					
depressione					frequenza non nota
<b>Patologie del sistema nervoso</b>					
vertigini	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>					
vertigini	comune	comune			
tintinnio					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>					

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 patologia renale	
Ipotensione (ortostatica) (inclusi effetti ortostatici correlate alla dose) <sup>ll</sup>	non comune		comune	comune	Esperienza post-marketing
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>					
dispnea			non comune		
tosse			non comune		frequenza non nota
<b>Patologie gastrointestinali</b>					
dolore addominale	non comune				
stipsi	non comune				
diarrea			non comune		frequenza non nota
nausea			non comune		
vomito			non comune		
<b>Patologie epatobiliari</b>					
pancreatite					frequenza non nota
epatite					raro
anomalie 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

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 patologia renale	
					Esperienza post-marketing
artralgia					frequenza non nota
rabdomiolisi					frequenza non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>					
compromissione della funzionalità renale			comune		
insufficienza renale			comune		
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>					
disfunzione erettile/impotenza					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 generale					frequenza non nota
<b>Esami diagnostici</b>					
iperkaliemia	comune		non comune <sup>†</sup>	comune <sup>‡</sup>	
aumento dell'alanina amino-transferasi (ALT) <sup>§</sup>	raro				
aumento dell'urea nel sangue, della creatinina sierica e del potassio sierico			comune		
iponatriemia					frequenza non nota
ipoglicemia				comune	

\*Incluso gonfiore della laringe, della glottide, del viso, delle labbra, della faringe e/o della lingua (che causa ostruzione delle vie aeree); in alcuni di questi pazienti era stato precedentemente segnalato l'angioedema in seguito a somministrazione di altri farmaci, incluso ACE-inibitori

\*\*Inclusa la porpora di Henoch- Schönlein

‖Specialmente in pazienti con deplezione intravascolare, ad es. in pazienti con insufficienza cardiaca grave o sotto trattamento con alte dosi di diuretici

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

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

§Generalmente risolvibile con l'interruzione del trattamento

Le seguenti ulteriori reazioni avverse si sono manifestate più frequentemente in pazienti che hanno ricevuto losartan rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo (frequenza non nota): mal di schiena, infezione del tratto urinario, sintomi simil-influenzali.

#### *Patologie renali e urinarie*

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, nei pazienti a rischio sono state segnalate alterazioni della funzione renale inclusa insufficienza renale; queste alterazioni della 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 per i pazienti adulti.

I dati nella 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 tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **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 dipendono dal tempo trascorso dall'assunzione del medicinale e dal tipo e dalla gravità dei sintomi. Deve essere data priorità alla stabilizzazione del sistema cardiovascolare. A seguito di assunzione per via orale è indicata la somministrazione di una dose sufficiente di carbone attivo. In seguito, occorre effettuare uno stretto monitoraggio dei parametri vitali. Devono essere corretti i parametri vitali, se necessario.

Né il losartan né il metabolita attivo possono essere rimossi mediante emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'Angiotensina II, semplice non associato, codice ATC: C09CA01.

#### *Meccanismo d'azione*

Il losartan è un antagonista di sintesi del recettore dell'angiotensina II (tipo AT1), per uso orale. L'angiotensina II, un potente vasocostrittore, è l'ormone attivo principale del sistema renina/angiotensina e possiede un ruolo determinante nella fisiopatologia dell'ipertensione. L'angiotensina II si lega al recettore AT1 presente in molti tessuti (ad es. muscolatura liscia vascolare, ghiandole surrenali, reni e cuore) ed esplica diversi importanti effetti biologici, tra i quali la vasocostrizione e il rilascio dell'aldosterone. Inoltre, l'angiotensina II stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce.

#### *Effetti farmacodinamici*

Il losartan blocca selettivamente il recettore AT1. In vitro e in vivo, sia il losartan sia 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 (chinasasi II), l'enzima che degrada la bradichinina. Di conseguenza non si ha 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 plasmatica (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 ai livelli basali entro tre giorni.

Sia il losartan che il suo metabolita attivo principale hanno un'affinità molto maggiore per il recettore AT1 che per il recettore AT2. A parità di peso, il metabolita attivo è da 10 a 40 volte più attivo del losartan.

#### *Efficacia e sicurezza clinica*

##### *Studi sull'ipertensione*

Negli studi clinici controllati, la monosomministrazione giornaliera del losartan a pazienti con ipertensione essenziale da lieve a moderata ha prodotto riduzioni statisticamente significative della pressione arteriosa sistolica e diastolica. La misurazione della pressione arteriosa 24 ore

dopo la dose rispetto a 5 – 6 ore dopo la dose ha mostrato una riduzione della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore; il naturale ritmo circadiano è stato mantenuto. La riduzione della pressione alla fine dell'intervallo di somministrazione è risultata pari al 70 – 80% dell'effetto osservato 5 – 6 ore dopo la dose.

L'interruzione del 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 e 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 9193 pazienti ipertesi da 55 a 80 anni con ipertrofia ventricolare sinistra documentata con ECG. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale al trattamento con losartan 50 mg in monosomministrazione giornaliera o con 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 di losartan o di 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% ( $p=0,021$ , intervallo di confidenza al 95% di 0,77-0,98) rispetto al trattamento con atenololo nei pazienti che hanno raggiunto l'endpoint composito primario.

Questo dato è stato attribuito principalmente ad una riduzione dell'incidenza di ictus. Il trattamento con losartan ha ridotto il rischio di ictus del 25% rispetto al trattamento con atenololo ( $p=0,001$  intervallo di confidenza al 95% di 0,63-0,89). I tassi di decesso cardiovascolare e di infarto del miocardio non sono risultati significativamente differenti fra i gruppi di trattamento.

### *Razza*

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

### *Studio RENAAL*

Lo studio RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) è stato uno studio clinico controllato effettuato a livello mondiale in 1513 pazienti con diabete di tipo 2 con proteinuria, con o senza ipertensione. 751 pazienti sono stati trattati con losartan. L'obiettivo dello studio era dimostrare l'effetto nefroprotettivo del losartan potassico nei confronti e in aggiunta ai benefici legati al solo controllo pressorio. Pazienti con proteinuria e 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, secondo le esigenze; il 72% dei pazienti ha ricevuto la dose giornaliera da 100 mg per la maggior parte del tempo. Altri agenti antiipertensivi (diuretici, calcio-antagonisti, alfa e beta-bloccanti e anche antiipertensivi ad azione centrale) sono stati autorizzati 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 composto di raddoppiamento della creatinina sierica, insufficienza renale allo stadio finale (con necessità di dialisi o di trapianto) o decesso.

I risultati hanno mostrato che il trattamento con losartan (327 eventi) paragonato a placebo (359 eventi) ha dato luogo ad una riduzione del rischio del 16,1% ( $p=0,022$ ) nel numero di pazienti che hanno raggiunto l'endpoint composto primario. Per i seguenti componenti individuali e combinati dell'endpoint primario, i risultati hanno mostrato una significativa riduzione del rischio nel gruppo trattato con losartan: riduzione del rischio del 25,3% per il raddoppiamento della creatinina sierica ( $p=0,006$ ); riduzione del rischio del 28,6% per insufficienza renale allo stadio finale ( $p = 0,002$ ); riduzione del rischio del 19,9% per insufficienza renale allo stadio finale o decesso ( $p=0,009$ ); riduzione del rischio del 21,0% per 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 HEAAL (Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) è stato uno studio clinico controllato condotto in tutto il mondo su 3834 pazienti di età compresa tra 18 e 98 anni con insufficienza cardiaca (classe II-IV NYHA) che erano intolleranti al trattamento con ACE-inibitori. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere losartan 50 mg una volta al giorno o losartan 150 mg, su un background di una terapia convenzionale ad esclusione degli ACE-inibitori.



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

I risultati hanno mostrato che il trattamento con 150 mg di losartan (828 casi) se comparato con 50 mg di losartan (889 casi) ha portato ad una riduzione del rischio del 10,1% ( $p=0,027$ , 95%, intervallo di confidenza 0,82-0,99) in un numero di pazienti tale da raggiungere l'endpoint primario composito. Questo è stato principalmente attribuibile ad una riduzione dell'incidenza di casi di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Il trattamento con 150 mg di losartan ha ridotto il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca del 13,5% rispetto a 50 mg di losartan ( $p=0,025$ , 95%, intervallo di confidenza 0,76-0,98). Il tasso di morte dovuta a tutte le altre cause non è stato significativamente differente tra i due gruppi di trattamento. Insufficienza renale, ipotensione, e iperkaliemia erano più frequenti nel gruppo trattato con 150 mg rispetto al gruppo trattato con 50 mg, ma queste reazioni avverse non hanno portato ad un significativo aumento dell'interruzione della terapia nel gruppo trattato con 150 mg.

#### *Studi ELITE I e ELITE II*

Nello studio ELITE condotto in 48 settimane su 722 pazienti con insufficienza cardiaca (NYHA classe II-IV) non è stata osservata alcuna differenza fra i pazienti trattati con losartan e quelli trattati con captopril rispetto all'endpoint primario di un cambiamento a lungo termine della funzione renale. L'osservazione dello studio ELITE I, 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, aumentato a 25 mg, poi a 50 mg in monosomministrazione giornaliera) è stato confrontato con captopril 50 mg tre volte al giorno (dose iniziale 12,5 mg, aumentata a 25 mg e poi a 50 mg tre volte al giorno). L'endpoint primario di questo studio prospettico era 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 per tutte le cause. L'endpoint primario non ha mostrato alcuna differenza statisticamente significativa fra losartan e captopril nel ridurre la mortalità per tutte le cause.

In entrambi gli studi clinici controllati con farmaco di confronto (non controllati con placebo) su pazienti con insufficienza cardiaca, la tollerabilità del losartan è stata superiore a quella del captopril misurata in base a un tasso significativamente più basso di interruzioni della terapia dovute a effetti indesiderati ed 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 segnalati 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 ed 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 e ai pazienti con peso corporeo >50 kg sono stati somministrati 5, 50 o 100 mg/die di losartan. Alla fine di tre settimane, la somministrazione di losartan in monosomministrazione giornaliera ha diminuito la pressione arteriosa minima con modalità dose-dipendente.

In generale, c'è stata una relazione dose-risposta. La relazione dose-risposta è stata molto evidente confrontando il gruppo di trattamento a dosi basse rispetto a quello a dosi medie (periodo I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), ma è risultata attenuata confrontando il gruppo a dosi medie rispetto a quello ad alte dosi (periodo I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). Le dosi più alte studiate, 2,5 mg e 5 mg, corrispondenti a una dose media giornaliera di 0,07 mg/kg, non sono sembrate in grado di fornire un'efficacia antiipertensiva costante. Questi risultati sono stati confermati durante il periodo II dello studio, nel quale i pazienti sono stati randomizzati a continuare losartan o placebo, dopo tre settimane di terapia. La differenza nell'aumento della pressione sanguigna rispetto al gruppo placebo è stata più grande nel gruppo di trattamento a dosi medie (6,70 mmHg nel gruppo di trattamento a dosaggio medio vs. 5,38 nel gruppo di trattamento a dosaggio alto). L'aumento della pressione arteriosa diastolica minima è stato tuttavia lo stesso nei pazienti trattati con placebo e in quelli che avevano continuato ad assumere losartan alla dose più bassa in ciascun gruppo, suggerendo

ancora una volta che la dose più bassa in ciascun gruppo non avesse un effetto antiipertensivo significativo.

Non sono stati studiati gli effetti di 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 cardiovascolare 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 amlodipina (n=30).

I pazienti normotesi (età compresa tra 1 e 18 anni) sono stati randomizzati per l'assunzione di losartan (n=122) o placebo (n=124).

Il losartan è stato somministrato dalla dose di 0,7 mg/Kg fino a 1,4 mg/Kg (fino ad una dose massima di 100 mg al giorno). L'amlodipina è stata somministrata a dosi da 0,05 mg/Kg a 0,2 mg/Kg (fino a una dose massima di 5 mg al giorno).

Complessivamente, dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti che avevano ricevuto losartan hanno constatato una significativa riduzione della proteinuria basale del 36% contro l'1% di aumento nel gruppo placebo/amlodipina ( $p \leq 0,001$ ). I pazienti ipertesi che avevano assunto losartan hanno constatato una riduzione della proteinuria basale di -41,5% (95% CI -29,9; -51,1) contro il +2,4% (95% CI -22,2; 14,1) del gruppo amlodipina. La diminuzione sia della pressione sanguigna sistolica sia della pressione sanguigna diastolica era maggiore nel gruppo trattato con losartan (-5,5/-3,8 mmHg) rispetto a quello trattato con amlodipina (-0,1/+0,8 mmHg). Nei bambini normotesi una lieve diminuzione della pressione sanguigna è stata osservata nel gruppo trattato con losartan (-3,7/-3,4 mmHg) rispetto al placebo. Non è stata notata alcuna correlazione significativa tra la riduzione della proteinuria e la pressione sanguigna, tuttavia è possibile che la diminuzione della pressione sanguigna fosse responsabile, in parte, della riduzione della proteinuria nel gruppo trattato con losartan.

Gli effetti a lungo termine del losartan sono stati studiati in bambini con proteinuria per un massimo di 3 anni in uno studio in aperto in fase di estensione di sicurezza, al quale sono stati invitati a partecipare tutti i pazienti che avessero completato lo studio base di 12 settimane. Un totale di 268 pazienti hanno preso parte alla fase di estensione dello studio in aperto e sono stati ri-randomizzati a prendere losartan (N=134) o enalapril (N=134) e 109 pazienti hanno avuto un follow-up  $\geq 3$  anni (completando il predefinito punto di terminazione di >100 pazienti che completano i 3 anni di follow-up durante il periodo di estensione). Gli intervalli di dose di losartan ed enalapril, dati secondo la discrezione dei ricercatori sono stati, rispettivamente, da 0,30 a 4,42 mg/kg/die e da 0,02 a 1,13 mg/kg/die. Le dosi massime di 50 mg per pazienti con peso <50 kg e di 100 mg per pazienti con peso >50 kg non sono state superate dalla gran parte dei pazienti durante la fase di estensione dello studio.

In sintesi, i risultati dell'estensione di sicurezza mostrano che il losartan è stato ben tollerato e ha portato ad una diminuzione sostenuta della proteinuria senza un significativo cambiamento della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) oltre i 3 anni. Per i pazienti normotesi (n=205), l'enalapril ha avuto un effetto numericamente maggiore se comparato con losartan sulla proteinuria (-33,0% (95% CI -47,2; -15,0) vs -16,6% (95% CI -34,9; 6,8)) e sulla GFR

(9,4 (95% CI 0,4; 18,4) vs -4,0 (95% CI -13,1; 5,0) ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Per i pazienti ipertesi (n=49), losartan ha avuto un effetto numericamente maggiore sulla proteinuria (-44,5% (95% CI -64,8; -12,4) vs -39,5% (95% CI -62,5; -2,2)) e sulla GFR (18,9 (95% CI 5,2; 32,5) vs -13,4 (95% CI -27,3; 0,6) ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

Uno studio clinico in aperto, di *dose-ranging* è stato condotto per studiare la sicurezza e l'efficacia di losartan in pazienti pediatriche 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 di losartan somministrate in aperto: 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 alta di 0,7 mg/kg/die (N=34). Di questi pazienti, 27 erano bambini di età compresa tra 6 mesi e 23 mesi. Il medicinale in studio è stato titolato al successivo livello di dose alle settimane 3, 6 e 9 nei pazienti che non avevano raggiunto l'obiettivo di pressione arteriosa e che non erano ancora in trattamento con la dose massima (1,4 mg/kg/die, da non superare 100 mg/die) di losartan.

Dei 99 pazienti trattati con il medicinale in studio, 90 (90,9%) pazienti continuavano nello 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 rispetto al basale della pressione arteriosa è stata simile tra tutti i gruppi di trattamento (variazione rispetto al basale della PAS [pressione arteriosa sistolica] alla settimana 3 è stata -7,3, -7,6 e -6,7 mmHg per i gruppi randomizzati alla dose bassa, media e alta, rispettivamente; la riduzione rispetto al basale della PAD [pressione arteriosa diastolica] alla settimana 3 è stata -8,2, -5,1 e -6,7 mmHg per i gruppi randomizzati alla dose bassa, media e alta); tuttavia, non c'è stato alcun effetto statisticamente significativo sulla risposta dose-dipendente per la PAS e per la PAD.

Losartan, a dosi di 1,4 mg/kg, è stato generalmente ben tollerato in bambini ipertesi di età compresa tra 6 mesi e 6 anni dopo 12 settimane di trattamento. Il profilo globale di sicurezza è apparso paragonabile tra i gruppi di trattamento.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

Circa il 14% di una dose di losartan somministrata per via endovenosa o per via orale viene trasformato nel suo metabolita attivo. Dopo somministrazione orale o endovenosa di losartan

potassico marcato con  $^{14}\text{C}$ , la radioattività circolante nel plasma viene principalmente attribuita al losartan e al suo metabolita attivo. È stata osservata una conversione minima di losartan nel suo metabolita attivo in circa l'uno per cento degli individui in studio.

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

#### Eliminazione

La clearance plasmatica del losartan e del suo metabolita attivo è circa 600 ml/min e 50 ml/min, rispettivamente. Le clearance renale del losartan e del suo metabolita attivo è di circa 74 ml/min e 26 ml/min, rispettivamente. Quando il losartan viene somministrato per via orale, circa il 4% della dose viene escreto invariato nelle urine e circa il 6% della dose viene escreto in forma di metabolita attivo nelle urine. La farmacocinetica del losartan e del suo metabolita attivo, hanno un andamento lineare con dosaggi orali di losartan potassico fino a 200 mg.

Dopo somministrazione orale, le concentrazioni plasmatiche del losartan e del suo metabolita attivo si riducono in modo poliesponenziale, con un'emivita terminale di circa 2 ore e 6-9 ore, rispettivamente. Con una dose di 100 mg in monosomministrazione giornaliera non si verifica accumulo significativo nel plasma né del losartan né del suo metabolita attivo.

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

#### Caratteristiche dei pazienti

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

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

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

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

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

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

#### Farmacocinetica nei pazienti pediatrici

La farmacocinetica del losartan è stata studiata in 50 pazienti pediatriche ipertesi di età > 1 mese fino a <16 anni dopo monosomministrazione giornaliera orale di circa 0,54 fino a 0,77 mg/kg di losartan (dosi medie).

I risultati mostravano che il metabolita attivo si formava dal losartan in tutti i gruppi di età. I risultati mostravano che la farmacocinetica del losartan dopo somministrazione orale era approssimativamente 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 i gruppi di età. Quando si confrontavano bambini in età prescolare con adolescenti, queste differenze diventavano statisticamente significative. L'esposizione in neonati/bambini piccoli era relativamente alta.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non mostrano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia generale, genotossicità e carcinogenicità potenziale. Negli studi di tossicità a dosi ripetute, la somministrazione di losartan ha provocato una riduzione nei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito), un aumento dei livelli sierici della urea-N ed aumenti occasionali della creatinina sierica, una riduzione del peso del cuore (senza correlati istologici) e modificazioni gastrointestinali (lesioni della mucosa, ulcere, erosioni, emorragie). Come per altre sostanze che agiscono direttamente sul sistema renina-angiotensina, si è visto che losartan ha indotto reazioni avverse nella fase avanzata dello sviluppo fetale, che hanno causato morte fetale e malformazioni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Ogni compressa contiene i seguenti eccipienti:

*Nucleo della compressa:*

cellulosa microcristallina (E460)

lattosio monoidrato

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

amido di sodio glicolato di tipo A

magnesio stearato (E572)

*Rivestimento della compressa:*

idrossipropil cellulosa (E463)

ipromellosa 6cP (E464)

titanio diossido (E171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Questo prodotto non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

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

Blister PVC/PE/PVDC/ALU

Confezioni:

12,5 mg: 21 compresse rivestite con film

50, 100 mg: 28 compresse rivestite con film

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Pensa Pharma S.p.A.  
Via Ippolito Rosellini, 12  
20124 Milano  
Italia

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

AIC n. 039198015 - "12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 21 Compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/Alu

AIC n. 039198027 - "50 mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/Alu

AIC n. 039198039 - "100 mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse rivestite con film in blister PVC/PE/PVDC/Alu

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

Data della prima autorizzazione: 6 Ottobre 2009

Data del rinnovo più recente: 12 Aprile 2016

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**