

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Losartan Zentiva 50 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato.

Ogni compressa contiene 53 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film di colore bianco, di forma ovale con linea di frattura su entrambi i lati. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti e nei bambini ed adolescenti di età compresa tra 6 – 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.
- Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica nei 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 stabilizzata con un ACE-inibitore non devono passare alla terapia con losartan. I pazienti devono avere una frazione di eiezione del ventricolo sinistro  $\leq 40\%$  e devono essere clinicamente stabili ed in regime di trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabilizzato.
- Riduzione del rischio di ictus in pazienti adulti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra documentata con ECG (vedere paragrafo 5.1 Studio LIFE, Razza).

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Ipertensione

Per la maggior parte dei pazienti, la dose abituale iniziale e di mantenimento è di 50 mg in monosomministrazione giornaliera. L'effetto antiipertensivo massimo si ottiene dopo 3-6 settimane dall'inizio della terapia. Alcuni pazienti possono trarre un ulteriore beneficio aumentando la dose a 100 mg in monosomministrazione giornaliera (al mattino). Losartan può essere somministrato con altri farmaci antiipertensivi, specialmente con i diuretici (per es. idroclorotiazide) (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

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

La dose abituale iniziale è 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).

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

#### Riduzione del rischio di ictus in pazienti adulti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra documentata con ECG

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

#### **Popolazioni speciali**

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

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

##### Uso in pazienti con compromissione della funzionalità renale e pazienti in emodialisi:

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

##### Uso in pazienti con compromissione della funzionalità epatica

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

##### Popolazione pediatrica

###### ***6 mesi – meno di 6 anni***

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia nei bambini di età compresa tra 6 mesi e meno di 6 anni. I dati al momento disponibili sono descritti nei paragrafi 5.1 e 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla posologia.

###### ***Da 6 anni a 18 anni***

Per i pazienti in grado di deglutire compresse, la dose raccomandata è di 25 mg in monosomministrazione giornaliera in pazienti di peso compreso tra > 20 e < 50 kg. (In casi eccezionali la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 50 mg in monosomministrazione giornaliera). Il dosaggio deve essere aggiustato in base alla risposta pressoria.

Nei pazienti di peso >50 kg, la dose abituale è di 50 mg in monosomministrazione giornaliera. In casi eccezionali la dose può essere aggiustata fino ad un massimo di 100 mg in

monosomministrazione giornaliera. Dosi superiori a 1,4 mg/kg (o superiori a 100 mg) al giorno non sono state studiate in pazienti pediatrici.

Losartan non è raccomandato per l'uso nei bambini di età inferiore ai 6 anni, in quanto i dati disponibili in questo gruppo di pazienti sono limitati.

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

Losartan non è raccomandato anche nei bambini con compromissione della funzionalità epatica (vedere anche paragrafo 4.4).

#### Anziani

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

#### **Modo di somministrazione**

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

Losartan compresse può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

#### **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 Zentiva con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o danno renale (VFG < 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

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

##### Ipotensione e squilibrio idro-elettrolitico

È probabile che si verifichi ipotensione sintomatica in pazienti volume- e/o sodio - depleti a seguito di forte terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito, specialmente dopo la prima dose e dopo aver aumentato la dose. 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 dai 6 ai 18 anni.

##### Squilibrio elettrolitico:

Gli squilibri elettrolitici sono comuni in pazienti con compromissione della funzionalità renale, con o senza diabete, e devono essere presi in considerazione. In uno studio clinico condotto in pazienti affetti da diabete di tipo 2 con nefropatia, l'incidenza dell'iperkaliemia è risultata più alta nel gruppo trattato con losartan rispetto al gruppo trattato con placebo (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, le concentrazioni plasmatiche di potassio ed i valori di clearance della creatinina devono essere strettamente monitorati, specialmente nei pazienti con insufficienza cardiaca e clearance della creatinina compresa tra 30 e 50 ml/min. Con 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).

##### 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.

L'associazione con aliskiren è controindicata in pazienti affetti da diabete mellito o danno renale ( $VFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

#### Compromissione della funzionalità epatica

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

Losartan non è raccomandato nei bambini con compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.2)

#### Danno renale

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina, sono stati riportati cambiamenti della funzionalità renale inclusa l'insufficienza renale (in particolare, in 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 riportati anche aumenti dell'urea ematica e della creatinina sierica in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria tributaria di un rene unico; queste alterazioni della funzionalità renale possono essere reversibili con l'interruzione della terapia. Losartan deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria tributaria di un rene unico.

#### Pazienti pediatrici con danno renale

Losartan non è raccomandato nei bambini con  $VFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , in quanto non vi sono dati disponibili (vedere paragrafo 4.2).

La funzionalità renale deve essere monitorata con regolarità nel corso della terapia con losartan in quanto può andare incontro a deterioramento.

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

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

#### Trapianto di rene

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

#### Iperaldosteronismo primario

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

#### Cardiopatía coronarica e malattia cerebrovascolare

Come accade per altri medicinali 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 accade 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).

Vi è esperienza terapeutica limitata con losartan 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. Losartan deve pertanto essere usato con cautela in questi gruppi di pazienti. Deve essere usata con cautela l'associazione di losartan con un beta-bloccante (vedere paragrafo 5.1).

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

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

#### Gravidanza

La terapia con AIIIRA non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che la prosecuzione della terapia con AIIIRA sia ritenuta essenziale, alle pazienti che intendano 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 AIIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se necessario, si deve iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

#### Altre avvertenze e precauzioni

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

#### Eccipienti

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

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

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

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

Come per altri medicinali che bloccano l'angiotensina II o i suoi effetti, l'uso concomitante con altri medicinali che provocano ritenzione di potassio (per es. diuretici risparmiatori di potassio: amiloride, triamterene, spironolattone) o possono aumentare i livelli di potassio (ad. es. eparina),

gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono portare ad aumenti del potassio sierico. La somministrazione simultanea non è consigliabile.

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

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II vengono somministrati simultaneamente con FANS [per es. inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico a dosi antiinfiammatorie e FANS non selettivi], può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antiipertensivo.

L'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II o diuretici e FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, e ad un incremento dei livelli sierici di potassio, specialmente nei pazienti con preesistente ridotta funzionalità renale. La somministrazione contemporanea deve essere effettuata con cautela, specialmente nell'anziano. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve prendere in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante, e successivamente a intervalli periodici.

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). Il duplice blocco deve essere limitato a casi definiti su base individuale con uno stretto monitoraggio della pressione sanguigna, della funzionalità renale e degli elettroliti. Non somministrare aliskiren con losartan in pazienti con diabete o in pazienti con danno renale (VFG < 60 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

L'uso di AIIIRA non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di AIIIRA 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 (AIIIRA), un simile rischio può esistere per questa classe di medicinali. Le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono ricorrere ad un trattamento antiipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIIRA. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con AIIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

E' noto che nella donna l'esposizione alla terapia con AIIIRA 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 a AIIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

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

## Allattamento

Non essendovi informazioni disponibili relative all'uso di losartan durante l'allattamento al seno, losartan non è raccomandato e durante l'allattamento sono preferibili trattamenti alternativi con profilo di sicurezza meglio accertato, specialmente durante l'allattamento di neonati e bambini prematuri.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Deve tuttavia, essere tenuto in considerazione il fatto che si possono verificare capogiri o sonnolenza quando si guidano veicoli o si usano macchinari, durante la terapia antiipertensiva, in particolare all'inizio del trattamento o con l'aumento della dose.

## 4.8 Effetti indesiderati

Losartan è stato valutato in studi clinici come segue:

- in uno studio clinico controllato per l'ipertensione essenziale su > 3.000 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 > 9.000 pazienti ipertesi di età compresa tra 55 e 80 anni affetti da ipertrofia ventricolare sinistra (vedere studio LIFE, paragrafo 5.1);
- in studi clinici controllati su > 7.700 pazienti adulti affetti da insufficienza cardiaca cronica (vedere studi ELITE I, ELITE II e HEAAL, paragrafo 5.1);
- in uno studio clinico controllato su > 1.500 pazienti con diabete di tipo 2 di età uguale o superiore a 31 anni affetti da proteinuria (vedere studio RENAAL, paragrafo 5.1).

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

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

molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. La frequenza delle reazioni avverse identificate dagli studi clinici controllati con placebo e dall'esperienza post marketing.

Reazione Avversa	Frequenza della reazione avversa per indicazione				Altro
	Iper-tension e	Pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra	Insufficienza cardiaca cronica	Iper-tensione e diabete di tipo 2 con patologia renale	Esperienza Post- marketing
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>					
anemia			comune		non nota
trombocitopenia					fnon nota
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>					
reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche, angioedema * vasculite **					raro
<b>Disturbi psichiatrici</b>					
depressione					non nota
<b>Patologie del sistema nervoso</b>					

capogiro	comune	comune	comune	comune	
sonnolenza	non comune				
cefalea	non comune		non comune		
disturbi del sonno	non comune				
parestesia			raro		
emicrania					f non nota
disgeusia					non nota
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>					
vertigine		comune	comune		
tinnito					f 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>					
ipotensione (ortostatica) (compresi gli effetti ortostatici correlati alla dose) <sup>1</sup>		non comune		comune	comune
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>					
dispnea			non comune		
tosse			non comune		non nota
<b>Patologie gastrointestinali</b>					
dolore addominale		non comune			
stipsi		non comune			
diarrea			non comune		f non nota
nausea			non comune		
vomito			non comune		
<b>Patologie epatobiliari</b>					
pancreatite					non nota
epatite					raro
anormalità della funzionalità epatica					non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>					



orticaria			non comune		non nota
prurito			non comune		non nota
eruzione cutanea	non comune		non comune		non nota
fotosensibilità					non nota

Agenzia Italiana del Farmaco

<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>					
mialgia					non nota
artralgia					non nota
rabdomiolisi					non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>					
danno renale			comune		
insufficienza renale			comune		
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>					
disfunzione erettile/impotenza					non nota
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>					
astenia	non comune	comune	non comune	comune	
affaticamento	non comune	comune	non comune	comune	
edema	non comune				
malessere					non nota
<b>Esami diagnostici</b>					
iperpotassiemia	comune		non comune †	comune ‡	
aumento della alanina aminotransferasi (ALT) <sup>§</sup>	raro				
aumento dell' urea ematica, della creatinina sierica e del potassio sierico			comune		
iponatriemia					non nota
ipoglicemia				comune	

\* Compresi 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 l'angioedema si era già verificato in passato con la somministrazione di altri medicinali, compresi gli ACE-inibitori.

\*\* Compresa la porpora di Henoch-Schonlein.

† Specialmente in pazienti con deplezione intravascolare, ad es. pazienti con insufficienza cardiaca grave o sotto trattamento con un'alta dose di diuretici.

‡ Comune in pazienti che ricevevano 150 mg di losartan invece di 50 mg.

§ In uno studio clinico condotto in pazienti con diabete di tipo 2 con nefropatia, hanno sviluppato iperpotassiemia > 5.5 mmol/l il 9,9% dei pazienti trattati con losartan compresse e il 3,4% dei pazienti trattati con placebo.

¶ Usualmente risolto con l'interruzione.

Le seguenti ulteriori reazioni avverse si sono verificate più frequentemente in pazienti che ricevevano losartan rispetto a quelli che ricevevano placebo (frequenze non note): mal di schiena, infezione del tratto urinario e sintomi simil-influenzali.

#### *Patologie renali e urinarie*

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

#### *Popolazione pediatrica*

Il profilo delle reazioni avverse per i pazienti pediatrici sembra essere simile a quello osservato nei pazienti adulti. I dati 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 sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

### **4.9 Sovradosaggio**

#### *Sintomi*

Sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo. Le manifestazioni più probabili del sovradosaggio sarebbero ipotensione e tachicardia. Può verificarsi bradicardia indotta da stimolazione parasimpatica (vagale).

#### *Trattamento*

Se si dovesse verificare un'ipotensione sintomatica, deve essere intrapreso un trattamento a 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 dell'assunzione orale, è indicata la somministrazione di una dose sufficiente di carbone attivo. In seguito deve essere effettuato uno stretto monitoraggio dei parametri vitali. I parametri vitali devono essere corretti se necessario.

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

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'Angiotensina II, non associati.

Codice ATC: C09CA01

#### Meccanismo d'azione

Losartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>) di sintesi, per uso orale. L'angiotensina II, un potente vasocostrittore, è l'ormone attivo primario del sistema renina-angiotensina, ed è un fattore determinante nella fisiopatologia dell'ipertensione. L'angiotensina II si lega al recettore AT<sub>1</sub> presente in molti tessuti (ad es. muscolatura liscia vascolare, ghiandole surrenali, reni e cuore) e stimola diversi importanti processi biologici, tra cui la vasocostrizione e il rilascio dell'aldosterone. Inoltre, l'angiotensina II stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce.

Losartan blocca selettivamente il recettore AT<sub>1</sub>. In *vitro* e in *vivo*, sia il losartan che il suo metabolita acido carbossilico farmacologicamente attivo E-3174, bloccano ogni attività fisiologicamente rilevante dell'angiotensina II, indipendentemente dall'origine e dal processo di sintesi.

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

Durante la somministrazione di losartan, la rimozione del feedback negativo dell'angiotensina II sulla secrezione della renina porta ad un aumento dell'attività reninica del plasma (ARP). Un aumento della ARP dà luogo ad un aumento dell'angiotensina II nel plasma. Nonostante questi aumenti, l'attività antiipertensiva e la soppressione della concentrazione dell'aldosterone plasmatico vengono mantenute, indicando un blocco efficace dei recettori dell'angiotensina II. Dopo l'interruzione di losartan, i valori dell'ARP e dell'angiotensina II ritornano al basale entro tre giorni.

Sia losartan che il suo metabolita attivo principale hanno un'affinità molto maggiore per il recettore AT<sub>1</sub> che per il recettore AT<sub>2</sub>. A parità di peso, il metabolita attivo è da 10 a 40 volte più attivo di losartan.

#### Studi sull'ipertensione

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

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

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

#### Studio LIFE

Lo studio Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension [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 randomizzati a ricevere losartan 50 mg in monosomministrazione giornaliera o atenololo 50 mg in monosomministrazione giornaliera. In caso di mancato raggiungimento del livello pressorio desiderato (<140/90 mmHg), è stata aggiunta prima idroclorotiazide (12,5 mg) e, al bisogno, la dose di losartan o di atenololo è stata successivamente aumentata a 100 mg in monosomministrazione giornaliera. Sono stati aggiunti se necessario altri farmaci antiipertensivi, ad eccezione di ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II o beta-bloccanti per raggiungere il livello pressorio desiderato.

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

L'endpoint primario era l'endpoint composito di mortalità e morbilità cardiovascolari misurate dalla riduzione dell'incidenza combinata di decesso cardiovascolare, ictus e infarto del miocardio. La pressione arteriosa è stata diminuita significativamente a livelli simili nei due gruppi. Il trattamento

con losartan ha dato luogo ad una riduzione del rischio del 13,0% ( $p=0,021$ , intervallo di confidenza (IC) al 95 % 0,77-0,98) rispetto ad atenololo nei pazienti che hanno raggiunto l'endpoint composito primario. Questo dato era attribuibile principalmente ad una riduzione dell'incidenza di ictus. Il trattamento con losartan ha ridotto il rischio di ictus del 25% rispetto ad atenololo ( $p=0,001$ , 95% IC, 0,63-0,89). I tassi di decesso cardiovascolare e di infarto del miocardio non sono risultati significativamente differenti fra i gruppi di trattamento.

### **Razza**

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

### **Studio RENAAL**

Lo studio Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan, studio RENAAL, è stato uno studio clinico controllato effettuato a livello mondiale in 1.513 pazienti con diabete di tipo 2 con proteinuria, con o senza ipertensione. 751 pazienti sono stati trattati con losartan. L'obiettivo dello studio era di dimostrare un effetto nefroprotettivo di losartan potassico nei confronti ed in aggiunta ai benefici legati al solo controllo pressorio.

Pazienti con proteinuria e una creatinina sierica pari a 1,3 – 3,0 mg/dl sono stati randomizzati al trattamento con losartan 50 mg in monosomministrazione giornaliera, titolato se necessario, per raggiungere una risposta pressoria, o con placebo, in un contesto di terapia antiipertensiva convenzionale che escludeva gli ACE-inibitori e gli antagonisti dell'angiotensina II.

I ricercatori hanno ricevuto istruzioni per titolare il medicinale in studio a 100 mg al giorno come appropriato; 72% dei pazienti hanno preso la dose giornaliera da 100 mg per la maggior parte del tempo. Altri agenti antiipertensivi (diuretici, calcioantagonisti, alfa e beta-bloccanti e anche antiipertensivi ad azione centrale) sono stati permessi come trattamento supplementare a seconda dei requisiti in entrambi i gruppi. I pazienti sono stati seguiti fino a 4,6 anni (3,4 anni in media).

L'endpoint primario dello studio era un endpoint composito di raddoppiamento della creatinina sierica, insufficienza renale allo stadio finale (bisogno di dialisi o di trapianto) o decesso.

I risultati hanno mostrato che il trattamento con losartan (327 eventi) paragonato a placebo (359 eventi) ha dato luogo ad una riduzione del rischio del 16,1% ( $p=0,022$ ) nel numero di pazienti che hanno raggiunto l'endpoint composito primario. Per i seguenti componenti individuali e combinati dell'endpoint primario, i risultati hanno mostrato una significativa riduzione del rischio nel gruppo trattato con losartan: riduzione del rischio del 25,3% per il raddoppiamento della creatinina sierica ( $p=0,006$ ); riduzione del rischio del 28,6% per insufficienza renale allo stadio finale ( $p=0,002$ ); riduzione del rischio del 19,9 % per insufficienza renale allo stadio finale o decesso ( $p=0,009$ ); riduzione del rischio del 21,0% per il raddoppiamento della creatinina sierica o insufficienza renale allo stadio finale ( $p=0,01$ ).

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

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

### **Studio HEAAL**

Lo studio Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan (HEAAL) è stato uno studio clinico controllato effettuato a livello mondiale in 3.834 pazienti di età compresa tra i 18 e 98 anni affetti da insufficienza cardiaca (classe NHYA II-IV) che erano intolleranti al trattamento con ACE-inibitori.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 50 mg di losartan una volta al giorno o 150 mg di losartan, sulla base di una terapia convenzionale che esclude gli ACE-inibitori.

I pazienti sono stati seguiti per oltre 4 anni (in media per 4,7 anni). L'endpoint primario dello studio è stato un endpoint composito della mortalità per tutte le cause o dell'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

I risultati hanno dimostrato che il trattamento con 150 mg di losartan (828 eventi) paragonato a quello con 50 mg di losartan (889 eventi) ha dato luogo ad una riduzione del rischio del 10,1% ( $p=0,027$ , 95% IC 0,82-0,99) nel numero di pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario composito. Questo era principalmente dovuto ad una riduzione dell'incidenza dell'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 quello con 50 mg di losartan ( $p=0,025$ , 95% IC 0,76-0,98). Il tasso di mortalità per tutte le cause non è stato significativamente diverso tra i gruppi in trattamento. Danno renale, ipotensione, e iperpotassiemia erano più comuni nel gruppo trattato con 150 mg che nel gruppo trattato con 50 mg, ma questi eventi avversi non hanno portato ad una significativa maggior interruzione del trattamento 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 (classe NYHA 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 funzionalità renale. L'osservazione dello studio ELITE I, che losartan ha ridotto il rischio di mortalità rispetto a captopril, non è stata confermata dal successivo studio ELITE II, descritto sotto.

Nello studio ELITE II, losartan 50 mg in monosomministrazione giornaliera (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 è stato 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 a 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 dal farmaco di confronto (non controllati dal placebo) su pazienti con insufficienza cardiaca la tollerabilità di losartan è stata superiore a quella di captopril misurata in base ad un'incidenza significativamente più bassa di interruzioni della terapia dovute a reazioni avverse ed una frequenza di tosse significativamente più bassa.

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

### 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 di losartan sono stati dimostrati in uno studio clinico su 177 pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra 6 e 16 anni con peso corporeo > 20 kg ed un VFG > 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Ai pazienti con peso corporeo > 20 kg fino a < 50 kg sono stati somministrati 2,5, 25 o 50 mg/ die di losartan e ai pazienti con peso corporeo > 50 kg sono stati somministrati 5, 50 o 100 mg/ die di losartan. Alla fine di tre settimane, la somministrazione di losartan in monosomministrazione giornaliera ha diminuito la pressione arteriosa di valle con modalità dose-dipendente.

In generale, c'è stata una dose-risposta. La relazione dose-risposta è stata molto evidente nel raffronto tra il gruppo di trattamento a dosaggio basso e quello a dosaggio medio (periodo I: -6,2 mmHg vs. - 11,65 mmHg), ma è stata attenuata nel raffronto tra il gruppo a dosaggio medio e quello a dosaggio alto (periodo I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). I dosaggi più bassi studiati, 2,5 mg e 5 mg, corrispondenti ad una dose media giornaliera di 0,07 mg/kg, non sono sembrati 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 arteriosa rispetto al gruppo placebo è stata più grande nel gruppo di trattamento a dosaggio medio (6,70 mmHg nel gruppo di trattamento a dosaggio medio vs. 5,38 nel gruppo di trattamento a dosaggio alto). L'aumento della pressione arteriosa diastolica di valle è stato tuttavia lo stesso nei pazienti trattati con placebo e in quelli che continuavano losartan al dosaggio più basso in ciascun gruppo, suggerendo ancora una volta che il dosaggio più basso in ciascun gruppo non ha avuto un effetto antiipertensivo significativo.

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

In bambini ipertesi (N = 60) e normotesi (N = 246) affetti da proteinuria, l'effetto di losartan sulla proteinuria è stato valutato in uno studio clinico della durata di 12 settimane controllato con placebo e attivo (amlodipina). La proteinuria è stata definita come rapporto proteine urinarie / creatinina ≥ 0,3. I pazienti ipertesi (di età compresa da 6 a 18 anni) sono stati randomizzati a ricevere o losartan (n = 30) o amlodipina (n = 30). I pazienti normotesi (di età compresa da 1 a 18 anni) sono stati randomizzati a ricevere o losartan (n = 122) o placebo (n = 124). Losartan è stato somministrato a dosi comprese tra 0,7 mg / kg e 1,4 mg / kg (fino ad 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 ad una dose massima di 5 mg al giorno).

Nel complesso, dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti trattati con losartan hanno presentato una riduzione statisticamente significativa della proteinuria rispetto al basale del 36% mentre vi è stato un aumento di 1% nel gruppo placebo / amlodipina (p ≤ 0,001). I pazienti ipertesi trattati con losartan hanno presentato una riduzione della proteinuria rispetto al basale di -41,5% (95% IC

-29,9; -51,1) mentre si è registrato un +2,4% (95% IC -22,2; 14,1) 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 diminuzione della pressione sanguigna nel gruppo trattato con losartan (-3,7/-3,4 mmHg) rispetto al placebo.

Non è stata osservata nessuna correlazione significativa tra la diminuzione della proteinuria e della pressione sanguigna, tuttavia è possibile che la riduzione della pressione sanguigna sia responsabile, in parte, della diminuzione 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  $\geq 100$  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 VFG 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 sulla VFG (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 sulla VFG (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>).

Uno studio clinico in aperto, di 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 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, 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 di losartan in compresse è di circa il 33%. Losartan e il suo metabolita attivo raggiungono picchi medi di concentrazione in 1 ora e in 3-4 ore rispettivamente.



### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

Circa il 14% di una dose di losartan somministrata per via endovenosa o orale viene trasformata nel suo metabolita attivo. Dopo somministrazione orale o endovenosa di losartan potassico marcato con  $^{14}\text{C}$ , la radioattività circolante nel plasma viene principalmente attribuita al losartan e al suo metabolita attivo. E' stata osservata una conversione minima di losartan nel suo metabolita attivo in circa l'1% degli individui in studio.

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

### Eliminazione

Le clearance plasmatiche di losartan e del suo metabolita attivo sono di circa 600 ml/min e 50 ml/min rispettivamente. Le clearance renali di losartan e del suo metabolita attivo sono circa 74 ml/min e 26 ml/min rispettivamente. Quando 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 di 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 di losartan e del suo metabolita attivo si riducono in modo poliesponenziale, con un'emivita terminale di circa 2 ore e 6-9 ore, rispettivamente.

Con un dosaggio di 100 mg in monosomministrazione giornaliera non si verifica accumulo significativo nel plasma né del losartan né del suo metabolita attivo.

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 fino a 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 funzionalità renale normale, l'AUC per losartan è circa due volte più alta nei pazienti in emodialisi.

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

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

### Farmacocinetica nei pazienti pediatrici

La farmacocinetica di losartan è stata studiata in 50 pazienti pediatrici ipertesi  $> 1$  mese di età fino a  $< 16$  anni di età dopo la monosomministrazione giornaliera orale di circa 0,54 fino a 0,77 mg/kg di losartan (dosaggi medi).

I risultati hanno mostrato che il metabolita attivo viene formato da losartan in tutti i gruppi di età. I risultati hanno mostrato che le farmacocinetiche di losartan dopo somministrazione orale sono state generalmente simili nei neonati e nei bambini che tentano i primi passi, nei bambini in età prescolare, nei bambini in età scolare e negli adolescenti. I parametri di farmacocinetica del metabolita differiscono maggiormente tra i gruppi di età. Quando si raffrontano i bambini in età prescolare con gli adolescenti queste differenze diventano statisticamente significative. L'esposizione in neonati/bambini piccoli era relativamente alta.

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

I dati preclinici non evidenziano pericoli speciali per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia generale, genotossicità e carcinogenicità potenziale. Negli studi di tossicità a 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**

#### Nucleo:

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Amido di mais  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato

#### Rivestimento (OPADRY 20A58900 bianco):

Idrossipropilcellulosa  
Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

36 mesi

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

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

Flaconi di plastica (HDPE) o confezioni in blister (PVC/PE/PVDC blisters rivestiti con foglio di alluminio).

Confezioni in blister da 7, 14, 15, 21, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 280 (10 x 28) compresse.

Flaconi in plastica da 30, 50, 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di rifiuto deve essere eliminato in accordo alle disposizioni locali.

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

Zentiva Italia S.r.l.  
Viale L. Bodio, 37/B  
20158 Milano

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

7 compresse in blister	AIC n. 039077173
14 compresse in blister	AIC n. 039077185
15 compresse in blister	AIC n. 039077197
21 compresse in blister	AIC n. 039077209
28 compresse in blister	AIC n. 039077211
30 compresse in blister	AIC n. 039077223
50 compresse in blister	AIC n. 039077235
56 compresse in blister	AIC n. 039077247
90 compresse in blister	AIC n. 039077286
98 compresse in blister	AIC n. 039077250
280 (10x28) compresse in blister	AIC n. 039077262
30 compresse in flaconi	AIC n. 039077146
50 compresse in flaconi	AIC n. 039077159
100 compresse in flaconi	AIC n. 039077161

#### **9. Data della Prima Autorizzazione /Rinnovo dell'Autorizzazione**

Data della prima autorizzazione: 21.09.2009.

#### **10. Data di Revisione del Testo**