



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LOSARTAN DOC Generici 12,5 mg compresse rivestite con film  
LOSARTAN DOC Generici 25 mg compresse rivestite con film  
LOSARTAN DOC Generici 50 mg compresse rivestite con film  
LOSARTAN DOC Generici 100 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film di LOSARTAN DOC Generici 12,5 mg contiene 12,5 mg di losartan (come sale potassico).

Ogni compressa rivestita con film di LOSARTAN DOC Generici 25 mg contiene 25 mg di losartan (come sale potassico).

Ogni compressa rivestita con film di LOSARTAN DOC Generici 50 mg contiene 50 mg di losartan (come sale potassico).

Ogni compressa rivestita con film di LOSARTAN DOC Generici 100 mg contiene 100 mg di losartan (come sale potassico).

Eccipiente:

Ogni compressa rivestita con film di LOSARTAN DOC Generici 12,5 contiene 18,75 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa rivestita con film di LOSARTAN DOC Generici 25 contiene 37,50 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa rivestita con film di LOSARTAN DOC Generici da 50 mg contiene 75,0 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa rivestita con film di LOSARTAN DOC Generici 100 contiene 150,0 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

*LOSARTAN DOC Generici 12,5 mg compresse rivestite con film:*

Compressa biconvessa, rotonda, di colore bianco-biancastro, senza linea di incisione, con "APO" impresso su un lato e "12.5" sull'altro.

*LOSARTAN DOC Generici 25 mg compresse rivestite con film*

Compressa biconvessa, rotonda, di colore bianco-biancastro, senza linea di incisione, con "APO" impresso su un lato e "LS" su "25" sull'altro.

*LOSARTAN DOC Generici 50 mg compresse rivestite con film:*

Compressa biconvessa, rotonda, di colore bianco-biancastro, con linea di incisione, con "APO" impresso su un lato e "LS" e "50" divisi da una linea sull'altro. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

*LOSARTAN DOC Generici 100 mg compresse rivestite con film*

Compressa biconvessa, ovale, di colore bianco-biancastro, senza linea di incisione, con "APO" impresso su un lato e "LS 100" sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti, nei bambini e negli adolescenti dai 6 ai 18 anni di età.
- 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 (nei pazienti di età  $\geq$  60 anni), quando il trattamento con inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE inibitori) non è ritenuto idoneo per incompatibilità, soprattutto tosse, o controindicazioni. I pazienti con insufficienza cardiaca stabilizzata con un ACE inibitore non devono passare alla terapia con il losartan. I pazienti devono avere una frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq$  40% e devono essere stabilizzati con il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica.
- 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:

La dose iniziale e di mantenimento abituale è 50 mg una volta al giorno per la maggior parte dei pazienti. L'effetto antipertensivo massimo si raggiunge 3-6 settimane dopo l'inizio della terapia. Alcuni pazienti possono avere un ulteriore beneficio dall'aumento della dose a 100 mg una volta al giorno (al mattino).

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

#### Insufficienza cardiaca

La dose iniziale raccomandata di LOSARTAN DOC Generici compresse rivestite con film nei pazienti con insufficienza cardiaca è 12,5 mg una volta al giorno. In generale, la dose deve essere aumentata ad intervalli settimanali (ossia 12,5 mg al giorno, 25 mg al giorno, 50 mg al giorno, 100 mg al giorno, fino ad una dose massima di 150 mg al giorno), secondo la tollerabilità del paziente.

#### Riduzione del rischio di ictus in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra documentata all'ECC

La dose iniziale abituale è 50 mg di losartan una volta al giorno. In base alla risposta pressoria, si deve aggiungere una bassa dose di idroclorotiazide e/o il dosaggio di LOSARTAN DOC Generici compresse rivestite con film deve essere aumentato a 100 mg una volta al giorno.

#### Popolazioni speciali

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

Per i pazienti con deplezione del volume intravascolare (ad es. quelli trattati con diuretici ad alto dosaggio), deve essere considerata una dose iniziale di 25 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

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

Non è necessario regolare il dosaggio iniziale nei pazienti con compromissione della funzionalità renale e nei pazienti emodializzati.

##### Uso nei pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti con anamnesi di compromissione epatica deve essere considerata una dose inferiore. Non vi è esperienza terapeutica nei pazienti con grave compromissione epatica. Pertanto, il losartan è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Popolazione pediatrica

##### 6 mesi-meno di 6 anni

La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 6 anni non è stata stabilita.

I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

##### 6 anni-18 anni

Per i pazienti in grado di inghiottire le compresse, la dose raccomandata è 25 mg una volta al giorno nei pazienti di peso tra >20 e <50 kg. (In casi eccezionali, la dose può essere aumentata fino a un massimo di 50 mg una volta al giorno). La dose deve essere aggiustata secondo la risposta pressoria.

Nei pazienti di peso >50 kg, la dose abituale è 50 mg una volta al giorno. In casi eccezionali, la dose può essere aumentata fino a un massimo di 100 mg una volta al giorno. Dosi superiori a 1,4 mg/kg (o superiori a 100 mg) al giorno non sono state studiate nei pazienti pediatrici.

L'uso di losartan non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 anni, in quanto per questo gruppo di pazienti sono disponibili dati limitati.

L'uso di losartan non è raccomandato nei bambini con velocità di filtrazione glomerulare <30ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, poiché non vi sono dati disponibili (vedere anche paragrafo 4.4).

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

#### Uso negli anziani

Anche se all'inizio della terapia nei pazienti di età superiore a 75 anni deve essere considerato l'utilizzo di un dosaggio di 25 mg, non è di solito necessario correggere la dose per gli anziani.

#### Modo di somministrazione

LOSARTAN DOC Generici deve essere ingerito con un bicchiere d'acqua.

Le compresse rivestite con film di LOSARTAN DOC Generici possono essere somistrate con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafi 4.4 e 6.1).
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave compromissione della funzionalità epatica.
- L'uso concomitante di LOSARTAN DOC Generici 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. I pazienti con anamnesi di angioedema (gonfiore del viso, delle labbra, della gola e/o della lingua) devono essere tenuti sotto attenta osservazione (vedere paragrafo 4.8).

##### Ipotensione e squilibrio idroelettrolitico:

Ipotensione sintomatica, soprattutto dopo la prima somministrazione e dopo l'aumento della dose, può verificarsi nei pazienti che presentano deplezione volêmica e/o sodica dovuta ad energica terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. Tali disturbi devono essere corretti prima della somministrazione di LOSARTAN DOC Generici compresse rivestite con film, oppure deve essere usato un dosaggio iniziale più basso (vedere paragrafo 4.2). Ciò vale anche per i bambini di età compresa tra 6 e 18 anni.

##### Squilibri elettrolitici:

Gli squilibri elettrolitici sono comuni nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, con o senza diabete, e devono essere presi in considerazione. In uno studio clinico condotto su pazienti con diabete di tipo 2 con nefropatia, l'incidenza di iperkaliemia era più elevata nel gruppo trattato con il losartan rispetto al gruppo placebo (vedere paragrafo 4.8 "Ipertensione e diabete di tipo 2 con malattia renale – Esami diagnostici" e "Esperienza post-marketing - Esami diagnostici"). Pertanto, le concentrazioni plasmatiche di potassio e i valori di clearance della creatinina devono essere attentamente monitorati; in particolare, i pazienti con insufficienza cardiaca e clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min devono essere tenuti sotto stretta osservazione.

Non è raccomandato l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio e sostituti del sale contenenti potassio con il losartan (vedere paragrafo 4.5).

##### Compromissione epatica:

Sulla base dei dati di farmacocinetica, che dimostrano un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche del losartan nei pazienti cirrotici, deve essere considerato l'uso di un dosaggio più basso per i pazienti con anamnesi di compromissione epatica. Non vi è esperienza terapeutica sull'uso del losartan nei pazienti con grave compromissione epatica. Pertanto, il losartan non deve essere somministrato ai pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

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

##### Compromissione renale:

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina, sono state segnalate alterazioni della funzionalità renale, inclusa insufficienza renale (in particolare nei pazienti la cui funzionalità renale dipende dal sistema renina-angiotensina-aldosterone, ad esempio quelli con grave insufficienza cardiaca o disfunzione renale preesistente).

Come per altri medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, è stato segnalato anche un aumento dell'urea ematica e della creatinina sierica in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi unilaterale in presenza di rene solitario; queste alterazioni della funzionalità renale possono essere reversibili con l'interruzione della terapia. Il losartan deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi unilaterale in presenza di rene solitario.

##### 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.

##### Uso nei pazienti pediatrici con compromissione renale:

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

La funzionalità renale deve essere tenuta sotto regolare osservazione durante il trattamento con il losartan, perché può esservi un deterioramento. Ciò vale in particolare quando il losartan è somministrato in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione) che possono alterare la funzionalità renale.

È stato dimostrato che l'uso concomitante del losartan e ACE inibitori deteriora la funzionalità renale. Pertanto, l'uso concomitante non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

##### Trapianto renale:

Non vi è esperienza di impiego nei pazienti sottoposti a recente trapianto renale.

#### Iperaldosteronismo primario:

I pazienti con iperaldosteronismo primario in genere non rispondono ai medicinali antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di LOSARTAN DOC Generici compresse rivestite con film non è raccomandato.

#### Coronaropatie e patologie cerebrovascolari:

Come per altri antipertensivi, un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa in pazienti con patologia cardiovascolare e cerebrovascolare ischemica può causare infarto miocardico o ictus.

#### Insufficienza cardiaca:

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza compromissione renale, esiste – come avviene con altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina – un rischio di grave ipotensione arteriosa e compromissione renale (spesso acuta).

Non vi è sufficiente esperienza terapeutica con il losartan nei pazienti con insufficienza cardiaca e grave compromissione renale concomitante, nei pazienti con insufficienza cardiaca grave (classe IV NYHA) e nei pazienti con insufficienza cardiaca e aritmie cardiache sintomatiche potenzialmente letali.

Pertanto, il losartan deve essere utilizzato con cautela in questi gruppi di pazienti. L'associazione del losartan e un beta-bloccante deve essere utilizzata con cautela (vedere paragrafo 5.1).

#### Stenosi aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva:

Come per altri vasodilatatori, è indicata particolare cautela nei pazienti con stenosi aortica o mitralica o con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

#### Eccipienti

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

#### Gravidanza:

Il trattamento con LOSARTAN DOC Generici compresse rivestite con film non deve essere iniziato durante la gravidanza.

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

#### Altre avvertenze e precauzioni:

Come osservato per gli inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina, il losartan e altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nella riduzione della pressione arteriosa nella popolazione nera, rispetto alla popolazione non nera, possibilmente a causa della maggiore prevalenza di livelli di bassa renina nella popolazione nera ipertesa.

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

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

Il losartan è metabolizzato prevalentemente dal citocromo P450 (CYP) 2C9 nel metabolita carbossiacido attivo. In uno studio clinico è stato riscontrato che il fluconazolo (inibitore del CYP2C9) riduce l'esposizione al metabolita attivo di circa il 50%. È stato riscontrato che il trattamento concomitante con il losartan e la rifampicina (induttore enzimatico) ha comportato una riduzione del 40% della concentrazione plasmatica del metabolita attivo. Non è nota la rilevanza clinica di questo effetto. Non è stata riscontrata alcuna differenza di esposizione in caso di trattamento concomitante con la fluvastatina (debole inibitore del CYP2C9).

Come per altri medicinali che bloccano l'angiotensina II o i relativi effetti, l'uso concomitante di altri medicinali che trattengono il potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio: amiloride, triamterene, spironolattone) o che possono aumentare i livelli di potassio (ad es. eparina), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio può portare a un aumento del potassio sierico. Non è consigliabile la somministrazione concomitante.

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità da litio sono stati segnalati durante la somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori. Sono stati segnalati casi molto rari anche con antagonisti dei recettori dell'angiotensina II. La co-somministrazione del litio e del losartan deve essere intrapresa con cautela. Se questa associazione è essenziale, si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante.

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II vengono somministrati in concomitanza con FANS (ossia inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico a dosi antinfiammatorie e FANS non selettivi), può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo.

L'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II o diuretici e FANS può portare a un aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta, e ad un aumento del potassio sierico, soprattutto nei pazienti con preesistente ridotta funzionalità renale. Tale associazione deve essere somministrata

con cautela, particolarmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve considerare 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).

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

##### Gravidanza:

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità, a seguito all'esposizione agli ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia, non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

Se dovesse verificarsi esposizione al losartan dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto losartan devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

##### Allattamento:

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

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Tuttavia, nella guida di veicoli e nell'uso di macchinari deve essere tenuta presente la possibilità che si verifichino occasionalmente capogiri o sonnolenza durante la terapia antipertensiva, in particolare all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Losartan è stato valutato negli studi clinici nel modo seguente:

- in studi clinici controllati su ipertensione essenziale in più di 3000 pazienti adulti di età uguale o superiore a 18 anni
- in uno studio clinico controllato su 177 pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra 6 e 16 anni
- in uno studio clinico controllato su più di 9000 pazienti ipertesi di età compresa tra 55 e 80 anni con ipertrofia ventricolare sinistra (vedere studio LIFE, paragrafo 5.1)
- in uno studio clinico controllato su più di 7700 pazienti adulti con insufficienza cardiaca cronica (vedere studi ELITE I, ELITE II e HEAAL, paragrafo 5.1,)
- in uno studio clinico controllato su più di 1500 pazienti con diabete di tipo 2 di età uguale o superiore a 31 anni con proteinuria (vedere paragrafo 5.1, studio RENAAL)

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

La frequenza degli effetti avversi sotto elencati è definita utilizzando la seguente convenzione:

molto comune	( $\geq 1/10$ ),
comune	( $\geq 1/100$ , $1/10$ ),
non comune	( $\geq 1/1000$ , $1/100$ ),
raro	( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1000$ ),
molto raro	( $< 1/10.000$ ),
non nota	(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1. La frequenza delle reazioni avverse è stata identificata dagli studi clinici controllati e dall'esperienza post-marketing**

Reazione avversa	Frequenza della reazione avversa a seconda dell'indicazione				Altro
	Ipertensione	Pazienti ipertensivi con ipertrofia ventricolare sinistra	Insufficienza cardiaca cronica	Ipertensione e diabete 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>					
Reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche, angioedema* e vasculiti**					raro
<b>Disturbi psichiatrici</b>					
depressione					frequenza non nota
<b>Patologie del sistema nervoso</b>					
capogiri	comune	comune	comune	comune	
sonnolenza	non comune				
mal di testa	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			
tinnito					frequenza non nota
<b>Patologie cardiache</b>					
palpitazioni	non comune				
angina pectoris	non comune				
sincope			raro		
fibrillazione atriale			raro		
accidente cerebrovascolare			raro		
<b>Patologie vascolari</b>					
ipotensione (ortostatica) (inclusi effetti ortostatici correlate con la dose)	non comune		comune	comune	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>					
dispnea			non comune		
tosse			non comune		frequenza non nota
<b>Patologie gastrointestinali</b>					
dolore addominale	non comune				
grave costipazione	non comune				
diarrea			non comune		frequenza non nota
nausea			non comune		
vomito			non comune		
<b>Patologie epatobiliari</b>					
pancreatite					frequenza non nota
epatite					raro
anormalità della funzionalità epatica					frequenza non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>					
orticaria			non comune		frequenza non nota

prurito			non comune		frequenza non nota
eruzione cutanea	non comune		non comune		frequenza non nota
fotosensibilità					frequenza non nota
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>					
mialgia					frequenza non nota
artralgia					frequenza non nota
rabdomiolisi					frequenza non nota
<b>Patologie renali ed urinarie</b>					
compromissione 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	non comune	
affaticamento	non comune	comune	non comune	non comune	
edema	non comune				
malessere					frequenza non nota
<b>Esami diagnostici</b>					
iperkalemia	comune		non comune <sup>†</sup>	comune <sup>‡</sup>	
aumento dell'alanina aminotrasferasi (ALT) <sup>§</sup>	raro				
aumento di urea ematica, creatinina sierica e potassio sierico			comune		
iponatremia					frequenza non nota
ipoglicemia				comune	

<sup>†</sup>Incluso gonfiore di laringe, glottide, faccia, labbra, faringe e/o lingua (che causa ostruzione delle vie aeree); in alcuni di questi pazienti è stato riportato angioedema nel passato in correlazione con la somministrazione di altri medicinali, compresi gli ACE inibitori

<sup>\*\*</sup>Inclusa la porpora di Henoch-Schonlein

<sup>‡</sup>Specialmente nei pazienti con deplezione intravascolare, per esempio pazienti con grave insufficienza cardiaca o in trattamento con alte dosi di diuretici

<sup>†</sup> Comune nei pazienti che hanno ricevuto 150 mg di losartan invece di 50 mg

<sup>‡</sup> In uno studio clinico condotto nei pazienti con diabete di tipo 2 con nefropatia, il 9,9% dei pazienti trattati con losartan e il 3,4% dei pazienti trattati con placebo ha sviluppato iperkalemia >5,5 mmol/l

<sup>§</sup> Si risolve generalmente con l'interruzione della terapia

Le seguenti ulteriori reazioni avverse si sono verificate più di frequente nei pazienti che hanno ricevuto losartan rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo (frequenze non note): mal di schiena, infezioni del tratto urinario e sintomi simil-influenzali.

#### *Patologie renali e urinarie:*

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

#### *Popolazione pediatrica*

Il profilo delle reazioni avverse nei pazienti pediatrici sembra essere simile a quello visto nei pazienti adulti. I dati sulla 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 riportato all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

*Sintomi di intossicazione:*

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

#### *Trattamento dell'intossicazione*

Qualora dovesse verificarsi ipotensione sintomatica, deve essere intrapreso un trattamento di supporto.

Le misure dipendono dal momento di assunzione del medicinale e dal tipo e dalla gravità dei sintomi.

Deve essere data priorità alla stabilizzazione del sistema cardiovascolare. Dopo l'assunzione orale, è indicata la somministrazione di una dose sufficiente di carbone attivo. Successivamente, i parametri vitali devono essere tenuti sotto stretta osservazione e corretti. I parametri vitali devono essere corretti se necessario.

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II, non associati  
codice ATC: C09C A01.

Il losartan è un antagonista orale, sintetico, dei recettori dell'angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>). L'angiotensina II, un potente vasoconstrictore, è il principale ormone attivo 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 diverse reazioni biologiche importanti, quali la vasoconstrizione e il rilascio di aldosterone. L'angiotensina II stimola inoltre la regolare proliferazione cellulare della muscolatura liscia.

Il losartan blocca selettivamente il recettore AT<sub>1</sub>. *In vitro* e *in vivo*, sia il losartan che il suo metabolita carbossilico farmacologicamente attivo E-3174 bloccano tutte le azioni fisiologicamente rilevanti dell'angiotensina II, indipendentemente dall'origine e dalla via di sintesi.

Il losartan non ha un effetto agonista, né blocca altri recettori ormonali o canali ionici importanti nella regolazione cardiovascolare. Inoltre, il losartan non inibisce l'ACE (chininasi II), l'enzima che degrada la bradichinina. Di conseguenza, non vi è un aumento degli effetti indesiderati mediati dalla bradichinina.

Durante la somministrazione del losartan, l'eliminazione della retroazione negativa dell'angiotensina II sulla secrezione di renina porta a un aumento dell'attività reninica plasmatica (PRA, Plasma-Renin Activity). L'aumento della PRA causa un aumento dell'angiotensina II nel plasma. Nonostante questi aumenti, vengono mantenute l'attività antipertensiva e la soppressione della concentrazione plasmatica di aldosterone, indicando un blocco efficace dei recettori dell'angiotensina II. Dopo la sospensione del losartan, l'attività reninica plasmatica e l'angiotensina II sono tornate ai valori di base entro tre giorni.

Sia il losartan che il suo principale metabolita attivo hanno un'affinità molto maggiore per il recettore AT<sub>1</sub> che per il recettore AT<sub>2</sub>. Il metabolita attivo è da 10 a 40 volte più efficace del losartan su base peso/peso.

#### Studi sull'ipertensione

In studi clinici controllati, nei pazienti con ipertensione essenziale lieve o moderata trattati con il losartan in singola somministrazione giornaliera sono state osservate riduzioni statisticamente significative della pressione sistolica e diastolica. I valori della pressione arteriosa misurata 24 ore dopo la somministrazione, in confronto a quelli misurati 5-6 ore dopo la somministrazione, hanno dimostrato una riduzione nell'arco di 24 ore; il ritmo circadiano naturale è stato mantenuto. La riduzione della pressione sanguigna al termine dell'intervallo di somministrazione è stata pari a circa il 70-80% dell'effetto osservato 5-6 ore post-dose.

La sospensione del losartan nei pazienti ipertesi non ha provocato bruschi aumenti della pressione arteriosa (*rimbalzo*). Nonostante la marcata riduzione della pressione arteriosa, il losartan non ha avuto un effetto clinicamente significativo sulla frequenza cardiaca.

Losartan è ugualmente efficace nei soggetti di sesso maschile e femminile, e nei soggetti ipertesi giovani (di età inferiore a 65 anni) e anziani.

#### Studio LIFE:

Lo studio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) è uno studio randomizzato, in triplo cieco, controllato con farmaco attivo, condotto su 9193 pazienti ipertesi di età compresa tra 55 e 80 anni, con ipertrofia ventricolare sinistra documentata all'ECG. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con il losartan 50 mg o atenololo 50 mg una volta al giorno. In caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo pressorio (<140/90 mmHg), è stata aggiunta dapprima l'idroclorotiazide (12,5 mg) e, se necessario, la dose del losartan o dell'atenololo è stata aumentata a 100 mg una volta al giorno. Altri ipertensivi, ad eccezione di ACE inibitori, antagonisti dell'angiotensina II o beta-bloccanti, sono stati aggiunti, se necessario, per il raggiungimento dell'obiettivo pressorio. La durata media del follow-up è stata di 4,8 anni.

L'endpoint primario era la combinazione di morbilità e mortalità cardiovascolare, misurata da una riduzione dell'incidenza combinata di morte cardiovascolare, ictus e infarto miocardico. La pressione arteriosa è stata significativamente ridotta a livelli simili nei due gruppi. Il trattamento con il losartan ha comportato una riduzione del rischio del 13,0% (p=0,021, intervallo di confidenza al 95% 0,77-0,98), rispetto all'atenololo, per i pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario composito. Ciò è stato attribuibile principalmente a una riduzione dell'incidenza di ictus. Il trattamento con il losartan ha



ridotto il rischio di ictus del 25% rispetto all'atenololo ( $p=0,001$ , intervallo di confidenza al 95% 0,63-0,89). Le percentuali di morte cardiovascolare e infarto miocardico non sono state significativamente differenti tra i gruppi di trattamento.

#### Razza:

Nello studio LIFE, i pazienti di razza nera trattati con il losartan presentavano un rischio maggiore di comparsa dell'endpoint primario composito, ossia un evento cardiovascolare (ad es. infarto miocardico, morte cardiovascolare) e soprattutto ictus, rispetto ai pazienti di razza nera trattati con l'atenololo. Pertanto, i risultati osservati con il losartan rispetto ad atenololo nello studio LIFE, con riferimento alla morbilità/mortalità cardiovascolare, non si applicano ai pazienti di razza nera con ipertensione e ipertrofia ventricolare sinistra.

#### Studio RENAAL:

Lo studio RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) è uno studio clinico controllato, condotto a livello mondiale su 1513 pazienti con diabete di tipo 2 e proteinuria, con o senza ipertensione. 751 pazienti sono stati trattati con il losartan. L'obiettivo dello studio era dimostrare l'effetto nefroprotettivo del losartan potassico, in aggiunta al beneficio di un abbassamento della pressione arteriosa.

I pazienti con proteinuria e valori di creatinina sierica di 1,3-3,0 mg/dl sono stati randomizzati a ricevere il losartan 50 mg una volta al giorno, titolato se necessario per raggiungere la risposta pressoria, o il placebo, su una base di terapia antipertensiva tradizionale che escludeva ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II. Le istruzioni fornite agli sperimentatori prevedevano la titolazione del medicinale oggetto di studio a 100 mg una volta al giorno, se appropriato; il 72% dei pazienti ha assunto la dose giornaliera di 100 mg per la maggior parte del tempo. Era permesso il trattamento integrativo con altri antipertensivi (agenti diuretici, calcio-antagonisti, alfa- e beta-bloccanti e antipertensivi ad azione centrale), a seconda della necessità, 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 raddoppio della creatinina sierica, insufficienza renale terminale (necessità di dialisi o trapianto) o morte.

I risultati hanno dimostrato che il trattamento con il losartan (327 eventi), in confronto al placebo (359 eventi), ha prodotto una riduzione del rischio del 16,1% ( $p=0,022$ ) nel numero di pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario composito. Anche per i seguenti componenti singoli e combinati dell'endpoint primario, i risultati hanno dimostrato una riduzione del rischio significativa nel gruppo trattato con il losartan: riduzione del 25,3% del rischio di raddoppio della creatinina sierica ( $p=0,006$ ); riduzione del 28,6% del rischio di insufficienza renale terminale ( $p=0,002$ ); riduzione del 19,9% del rischio di insufficienza renale terminale o morte ( $p=0,009$ ); riduzione del 21,0% del rischio di raddoppio della creatinina sierica o insufficienza renale terminale ( $p=0,01$ ).

Il tasso di mortalità per tutte le cause non era significativamente differente tra i due gruppi di trattamento.

In questo studio, il losartan è stato in genere ben tollerato, come dimostrato dal tasso di interruzione della terapia per eventi avversi comparabile al gruppo placebo.

#### Studio ELITE-I ed ELITE-II:

Nello studio ELITE, condotto nell'arco di 48 settimane su 722 pazienti con insufficienza cardiaca (classe II-IV NYHA), non è stata osservata alcuna differenza tra i pazienti trattati con il losartan e i pazienti trattati con il captopril, con riferimento all'endpoint primario di alterazione a lungo termine della funzione renale. L'osservazione dello studio ELITE, secondo cui il losartan, rispetto al captopril, ha ridotto il rischio di mortalità, non è stata confermata nel successivo studio ELITE-II, descritto di seguito.

Nello studio ELITE-II, il losartan 50 mg una volta al giorno (dose iniziale 12,5 mg, aumentata a 25 mg, quindi a 50 mg una volta al giorno) è stato confrontato con il captopril 50 mg tre volte al giorno (dose iniziale 12,5 mg, aumentata a 25 mg, 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 II-IV NYHA) sono stati seguiti per quasi due anni (mediana: 1,5 anni), al fine di stabilire se il losartan fosse superiore al captopril nel ridurre la mortalità per tutte le cause. L'endpoint primario non ha mostrato una differenza statisticamente significativa tra il losartan e il captopril nel ridurre la mortalità per tutte le cause.

In entrambi gli studi clinici controllati con medicinale di confronto (non controllati verso placebo), in pazienti con insufficienza cardiaca, la tollerabilità del losartan è stata superiore a quella del captopril, misurata sulla base di un tasso di interruzione della terapia per eventi avversi significativamente inferiore e di una frequenza di tosse significativamente inferiore.

Un aumento della mortalità è stato osservato, in ELITE II, nel piccolo sottogruppo (22% di tutti i pazienti con insufficienza cardiaca) che assumeva beta-bloccanti come farmaci di base.

#### 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:

L'effetto antipertensivo del losartan è stato accertato in uno studio clinico su 177 pazienti ipertesi pediatrici, dai 6 ai 16 anni di età, con peso corporeo >20 kg e una velocità di filtrazione glomerulare >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. I pazienti con peso >20 kg e <50 kg sono stati trattati con 2,5, 25 o 50 mg di losartan al giorno e i pazienti con peso >50 kg sono stati trattati con 5, 50 o 100 mg di losartan al giorno. Al termine delle tre settimane, la somministrazione giornaliera singola del losartan ha ridotto la pressione arteriosa basale in modo dipendente dalla dose.

Nel complesso, vi è stata una correlazione dose-risposta. La correlazione dose-risposta è risultata molto evidente nel gruppo a basso dosaggio, rispetto al gruppo a medio dosaggio (periodo I: -6,2 mmHg vs. -11,65 mmHg), ma è stata attenuata quando si è confrontato il gruppo a medio dosaggio con il gruppo ad alto dosaggio (periodo I: -11,65 mmHg vs. -12,21 mmHg). Le dosi più basse studiate, 2,5 mg e 5 mg, corrispondenti a una dose giornaliera media di 0,07 mg/kg, non sembravano offrire un'efficacia antipertensiva costante.

Questi risultati sono stati confermati durante il periodo II dello studio, in cui i pazienti sono stati randomizzati a continuare l'assunzione del losartan o del placebo, dopo tre settimane di trattamento. La differenza nell'aumento della pressione arteriosa rispetto al placebo è stata maggiore nel gruppo a medio dosaggio (6,70 mmHg medio dosaggio vs. 5,38 mmHg alto dosaggio). L'aumento della pressione diastolica basale è stato uguale nei pazienti trattati con placebo e in quelli che hanno continuato l'assunzione del losartan al dosaggio più basso in ogni gruppo, indicando, anche in questo caso, che il dosaggio più basso in ogni gruppo non ha avuto un effetto antipertensivo di rilievo.

Non sono stati studiati gli effetti a lungo termine del losartan sulla crescita, sulla pubertà e sullo sviluppo generale. Inoltre, non è stata stabilita l'efficacia a lungo termine della terapia antipertensiva con il losartan nell'infanzia, per ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare.

L'effetto di losartan sulla proteinuria è stato valutato in uno studio clinico della durata di 12 settimane controllato con placebo e con farmaco attivo (amlodipina), su bambini con proteinuria ipertesi (N=60) e normotesi (N=246). La proteinuria è stata definita come rapporto proteine urinarie/creatinina  $\geq 0,3$ . I pazienti ipertesi (età compresa tra 6 e 18 anni) sono stati randomizzati al trattamento con losartan (n=30) o amlodipina (n=30). I pazienti normotesi (età compresa tra 1 e 18 anni) sono stati randomizzati al trattamento con losartan (n=122) o placebo (n=124). Losartan è stato somministrato a dosaggi compresi tra 0,7 mg/kg e 1,4 mg/kg (fino a un dosaggio massimo di 100 mg al giorno). Amlodipina è stata somministrata a dosaggi compresi tra 0,05 mg/kg e 0,2 mg/kg (fino a un dosaggio massimo di 5 mg al giorno).

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

Gli effetti a lungo termine di losartan nei bambini con proteinuria sono stati studiati per un massimo di 3 anni nella fase in aperto di estensione sulla sicurezza dello stesso studio, nella quale sono stati invitati a partecipare tutti i pazienti che avevano completato le 12 settimane di base dello studio. Un totale di 268 pazienti sono entrati nella fase in aperto di estensione e sono stati nuovamente randomizzati a losartan (N=134) o enalapril (N=134) e 109 pazienti hanno avuto un follow-up  $\geq 3$  anni (punto di termine prestabilito  $\geq 100$  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. Nei pazienti normotesi (n=205), enalapril ha avuto un effetto numericamente maggiore rispetto a losartan sulla proteinuria (-33,0% (95% IC -47,2; -15,0) vs -16,6% (95% IC -34,9; 6,8)) e sul GFR (9,4 (95% IC 0,4; 18,4) vs -4,0 (95% IC -13,1; 5,0) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Nei pazienti ipertesi (n=49), losartan ha avuto un effetto numericamente maggiore sulla proteinuria (-44,5% (95% IC -64,8; -12,4) vs -39,5% (95% IC -62,5; -2,2)) e sul GFR (18,9 (95% IC 5,2; 32,5) vs -13,4 (95% IC -27,3; 0,6)) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

In sintesi, i risultati della fase di estensione sulla sicurezza mostrano che losartan è stato ben tollerato e ha portato a riduzioni sostenute della proteinuria senza alcuna variazione apprezzabile del tasso di filtrazione glomerulare (GFR) nei 3 anni. Nei pazienti normotesi (n=205), enalapril ha avuto un effetto numericamente maggiore rispetto a losartan sulla proteinuria (-33,0% (95% IC -47,2;-15,0) vs -16,6% (95% IC -34,9; 6,8)) e sulla GFR (9,4 (95% IC 0,4; 18,4) vs -4,0 (95% IC -13,1; 5,0) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Nei pazienti ipertesi (n=49), losartan ha avuto un effetto numericamente maggiore sulla proteinuria (-44,5% (95% IC -64,8; -12,4) vs -39,5% (95% IC -62,5; -2,2)) e sulla GFR (18,9 (95% IC 5,2; 32,5) vs -13,4 (95% IC -27,3; 0,6)) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Uno studio clinico in aperto, con range di dosaggio, è stato condotto per studiare la sicurezza e l'efficacia di losartan nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e 6 anni con ipertensione. Un totale di 101 pazienti è stato randomizzato a uno di tre differenti dosaggi di losartan in aperto: una dose bassa di 0,1 mg/kg/die (N=33), una dose media di 0,3 mg/kg/die (N=34) e una dose elevata di 0,7 mg/kg/die (N=34). Di questi, 27 erano infanti definiti come bambini di età compresa tra 6 e 23 mesi. Il medicinale oggetto dello studio è stato titolato al successivo livello di dosaggio alle settimane 3, 6 e 9 nei pazienti che non avevano raggiunto la pressione del sangue obiettivo e non erano ancora alla dose massima (1,4 mg/kg/die, non oltre i 100 mg/die) di losartan.

Dei 99 pazienti trattati con il medicinale, 90 (90,9%) pazienti hanno continuato lo studio con visite di follow up ogni 3 mesi. La durata media della terapia è stata di 264 giorni.

In sintesi, la riduzione media della pressione dal basale era simile in tutti i gruppi trattati (la modifica della pressione sanguigna sistolica dal basale alla settimana 3 è stata di -7,3, -7,6 e -6,7 mmHg rispettivamente per i gruppi a dose bassa, media e elevata; la riduzione della pressione sanguigna diastolica dal basale è stata di -8,2, -5,1 e -6,7 mmHg per i gruppi a dose bassa, media e elevata); tuttavia non c'è stata una risposta dose dipendente statisticamente significativa per quanto riguarda la pressione sistolica e diastolica.

Losartan, a dosi pari a 1,4 mg/kg, è stato generalmente ben tollerato nei bambini ipertensivi di età compresa tra 6 mesi e 6 anni dopo 12 settimane di trattamento. Il profilo globale di sicurezza è risultato paragonabile nei gruppi trattati.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento:

A seguito di somministrazione orale, il losartan è ben assorbito e subisce un metabolismo di primo passaggio, formando un metabolita carbossilico attivo e altri metaboliti inattivi. La biodisponibilità sistemica del losartan potassico è di circa il 33%. I valori medi dei picchi di concentrazione del losartan e del suo metabolita attivo si raggiungono rispettivamente in 1 ora e in 3-4 ore.

### Distribuzione:

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

### Metabolismo:

Circa il 14% della dose del losartan somministrata per via endovenosa o orale è convertito nel metabolita attivo. Dopo somministrazione orale ed endovenosa del losartan potassico marcato con <sup>14</sup>C, la radioattività circolante nel plasma viene attribuita principalmente al losartan e al suo metabolita attivo. Una conversione minima del losartan nel suo metabolita attivo è stata osservata in circa l'uno per cento dei soggetti studiati.

Oltre al metabolita attivo, si formano metaboliti inattivi.

### Eliminazione:

La clearance plasmatica del losartan e del suo metabolita attivo è rispettivamente di circa 600 ml/minuto e 50 ml/minuto. La clearance renale del losartan e del suo metabolita attivo è rispettivamente di circa 74 ml/minuto e 26 ml/minuto. Quando il losartan viene somministrato per via orale, circa il 4% della dose è escreto immodificato nelle urine, e circa il 6% della dose è escreto nelle urine come metabolita attivo.

Dopo somministrazione orale, la concentrazione plasmatica del losartan potassico e del suo metabolita attivo si riduce in modo poliesponenziale, con un'emivita terminale rispettivamente di circa 2 ore e 6-9 ore.

L'escrezione sia biliare che urinaria contribuisce all'eliminazione del losartan potassico e dei suoi metaboliti. Dopo una somministrazione orale/endovenosa del losartan potassico marcato con <sup>14</sup>C nell'uomo, circa il 35% / 43% della radioattività si ritrova nelle urine e il 58% / 50% nelle feci.

### Linearità:

La farmacocinetica del losartan e del suo metabolita attivo è lineare, con dosi orali di losartan fino a 200 mg.

Con la monosomministrazione giornaliera, né il losartan né il suo metabolita attivo si accumulano in misura significativa nel plasma.

### Caratteristiche nei pazienti:

Le concentrazioni plasmatiche del losartan e del suo metabolita attivo nei soggetti ipertesi anziani non differiscono in misura significativa da quelle rilevate negli ipertesi giovani.

Nelle pazienti ipertese di sesso femminile i livelli plasmatici del losartan erano fino a due volte più elevati di quelli rilevati nei pazienti ipertesi di sesso maschile, mentre i livelli plasmatici del metabolita attivo non differivano tra donne e uomini.

Dopo somministrazione orale in pazienti con cirrosi epatica alcolica lieve o moderata, i livelli plasmatici del losartan e del metabolita attivo sono stati rispettivamente 5 volte e 1,7 volte maggiori di quelli osservati in volontari maschi giovani (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Le concentrazioni plasmatiche del losartan non sono alterate nei pazienti con clearance della creatinina superiore a 10 ml/minuto. Rispetto ai pazienti con funzione renale normale, l'AUC per il losartan è circa due volte superiore nei pazienti emodializzati.

Le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo non sono alterate nei pazienti con compromissione della funzione renale e nei pazienti emodializzati.

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

#### Farmacocinetica nei pazienti pediatrici:

La farmacocinetica del losartan è stata studiata in 50 pazienti ipertesi pediatrici di età compresa tra >1 mese e <16 anni, dopo somministrazione orale una volta al giorno di circa 0,54-0,77 mg/kg di losartan (dosi medie).

I risultati hanno evidenziato che il metabolita attivo si forma dal losartan in tutte le fasce d'età. I risultati hanno dimostrato parametri di farmacocinetica del losartan approssimativamente simili, dopo somministrazione orale in bambini fino a due anni di età, bambini in età prescolare, bambini in età scolare e adolescenti. I parametri di farmacocinetica per il metabolita differivano in misura maggiore tra le fasce d'età. Se si confrontano i bambini in età prescolare con gli adolescenti, queste differenze diventano statisticamente significative. L'esposizione nei bambini fino a due anni di età è stata relativamente elevata.

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

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia generale, genotossicità e potenziale cancerogeno. In studi di tossicità a dosi ripetute, la somministrazione del losartan ha indotto una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), un aumento dell'azoto ureico sierico e aumenti occasionali della creatinina sierica, una riduzione del peso del cuore (senza correlazione istologica) e alterazioni gastrointestinali (lesioni delle mucose, ulcere, erosioni, emorragie). Come altre sostanze che influiscono direttamente sul sistema renina-angiotensina, è stato dimostrato che il losartan induce effetti avversi sulla fase tardiva dello sviluppo fetale, che provocano morte fetale e malformazioni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

lattosio monoidrato  
cellulosa microcristallina  
amido di mais pregelatinizzato  
magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa:

ipromellosa (E464)  
idrossipropilcellulosa (E463)  
titanio diossido (E171)  
cera carnauba (E903)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

#### Blister:

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

#### Flacone:

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.  
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce.

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

Blister di PVC/PVdC/pellicola di alluminio, scatola di cartone.  
Flacone di HDPE, scatola di cartone.

Dimensioni della confezione: 21, 28, 30 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

DOC Generici S.r.l

Via Turati 40

20121 Milano

Italia

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

039254014 - 12,5 mg compresse rivestite con film - 21 compresse in blister PVC/PVDC/Pellicola in alluminio  
039254026 - 12,5 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister PVC/PVDC/Pellicola in alluminio  
039254038 - 12,5 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister PVC/PVDC/Pellicola in alluminio  
039254040 - 12,5 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in blister PVC/PVDC/Pellicola in alluminio  
039254053 - 12,5 mg compresse rivestite con film - 21 compresse in flacone HDPE  
039254065 - 12,5 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in flacone HDPE  
039254077 - 12,5 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in flacone HDPE  
039254089 - 12,5 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in flacone HDPE  
039254178 - 25 mg compresse rivestite con film - 21 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
039254180 - 25 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
039254192 - 25 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
039254204 - 25 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
039254216 - 25 mg compresse rivestite con film - 21 compresse in flacone HDPE  
039254228 - 25 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in flacone HDPE  
039254230 - 25 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in flacone HDPE  
039254242 - 25 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in flacone HDPE  
039254091 - 50 mg compresse rivestite con film - 21 compresse in blister PVC/PVDC/PELLICOLA/AL  
039254103 - 50 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister PVC/PVDC/PELLICOLA/AL  
039254115 - 50 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister PVC/PVDC/PELLICOLA/AL  
039254127 - 50 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in blister PVC/PVDC/PELLICOLA/AL  
039254139 - 50 mg compresse rivestite con film - 21 compresse in flacone HDPE  
039254141 - 50 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in flacone HDPE  
039254154 - 50 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in flacone HDPE  
039254166 - 50 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in flacone HDPE  
039254255 - 100 mg compresse rivestite con film - 21 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
039254267 - 100 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
039254279 - 100 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
039254281 - 100 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
039254293 - 100 mg compresse rivestite con film - 21 compresse in flacone HDPE  
039254305 - 100 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in flacone HDPE  
039254317 - 100 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in flacone HDPE  
039254329 - 100 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in flacone HDPE

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

Ottobre 2009/Rinnovo: Maggio 2011

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

Luglio 2015