

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Losartan Mylan Generics 12,5 mg compressa rivestita con film

Losartan Mylan Generics 50 mg compressa rivestita con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa da 12,5 mg contiene 12,5 mg di losartan (come sale potassico).

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

Eccipiente (i) con effetto noti:

Ogni compressa da 12,5 mg contiene 25,27 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa da 50 mg contiene 25,5 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Losartan Mylan Generics 12,5 mg compresse rivestite con film: compresse tonde, di colore blu, rivestite con film.

Losartan Mylan Generics 50 mg compresse rivestite con film: compresse tonde, di colore bianco, rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ipertensione essenziale in adulti e bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni.
- Trattamento dell'insufficienza renale in pazienti adulti con ipertensione e diabete mellito di tipo 2 con proteinuria ≥ 0.5 g/giorno nel contesto di una terapia antiipertensiva (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).
- Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica (in pazienti adulti), quando il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) non è considerato adatto a causa di incompatibilità, specialmente tosse, o controindicazione. I pazienti con insufficienza cardiaca che sono stati stabilizzati con un ACE inibitore non devono passare a losartan. I pazienti devono avere una frazione di eiezione del ventricolo sinistro $\leq 40\%$ e devono essere clinicamente stabili ed in regime di trattamento stabilizzato per l'insufficienza cardiaca cronica.
- Riduzione del rischio di ictus in pazienti adulti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra documentata con ECG (vedere paragrafo 5.1 Studio LIFE, Razza).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione:

Per la maggior parte dei pazienti, il dosaggio 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 il dosaggio 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 con proteinuria ≥ 0.5 g/die

Il dosaggio abituale è di 50 mg in monosomministrazione giornaliera. Il dosaggio può essere aumentato 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) (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

Il dosaggio iniziale di Losartan Mylan Generics in pazienti con insufficienza cardiaca è abitualmente di 12,5 mg in monosomministrazione giornaliera. Il dosaggio deve essere in genere titolato ad intervalli settimanali (cioè 12,5 mg al giorno, 25 mg al giorno, 50 mg al giorno, 100 mg al giorno, fino a un dosaggio massimo di 150 mg una volta al giorno in monosomministrazione giornaliera), in base alla tollerabilità del paziente.

Riduzione del rischio di ictus in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra documentata all'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 in 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 preso in considerazione un dosaggio iniziale di 25 mg in monosomministrazione giornaliera (vedere paragrafo 4.4).

Uso nei pazienti con compromissione renale e in emodialisi

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

Uso nei pazienti con compromissione epatica

Deve essere preso in considerazione un dosaggio più basso per i pazienti con storia di compromissione della funzione epatica. Non vi è alcuna esperienza terapeutica in pazienti con grave compromissione della funzione epatica. Pertanto, Losartan Mylan Generics è controindicato in pazienti con grave compromissione della funzione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

6 mesi – meno di 6 anni

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.

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

Da 6 a 18 anni

Per i pazienti in grado di deglutire compresse, il dosaggio raccomandato è di 25 mg in monosomministrazione giornaliera in pazienti di peso compreso tra > 20 e < 50 kg. (in casi eccezionali il dosaggio può essere aumentato 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, il dosaggio abituale è di 50 mg in monosomministrazione giornaliera. In casi eccezionali il dosaggio può essere aggiustato fino ad un massimo di 100 mg in monosomministrazione giornaliera. I dosaggi superiori a 1,4 mg/kg (o superiori a 100 mg) al giorno non sono stati studiati in pazienti pediatrici.

Losartan non è raccomandato nei bambini con tasso di filtrazione glomerulare < 30 ml/min/1,73 m², in quanto non vi sono dati disponibili (vedere anche paragrafo 4.4).

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

Uso negli anziani

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

Modo di somministrazione

Losartan Mylan Generics deve essere deglutito con un bicchiere d'acqua. Losartan Mylan Generics può essere somministrato 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 funzione epatica
- L'uso concomitante di Losartan Mylan 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 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

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

Ipotensione e squilibrio idro-elettrolitico

In pazienti volume- e/o sodio- depleti a seguito di forte terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito, specialmente dopo la prima dose e dopo aver aumentato la dose, è probabile che si verifichi ipotensione sintomatica. Queste condizioni vanno corrette prima della somministrazione di Losartan oppure quest'ultimo va utilizzato ad un dosaggio iniziale inferiore (vedere paragrafo 4.2). Questo vale anche per i bambini da 6 a 18 anni di età.

Squilibrio elettrolitico

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

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

Compromissione 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 funzione epatica deve essere preso in considerazione un dosaggio inferiore. Non c'è esperienza terapeutica con il losartan in pazienti con compromissione epatica grave. Losartan Mylan Generics non deve pertanto essere somministrato a pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Losartan Mylan Generics non è raccomandato anche nei bambini con compromissione della funzione epatica (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione della funzionalità 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 farmaci 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 Mylan Generics deve essere usato con cautela nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria tributaria di un rene unico.

Uso in pazienti pediatrici con compromissione della funzione renale

Losartan Mylan Generics non è raccomandato nei bambini con tasso di filtrazione glomerulare < 30 ml/min/1,73 m², in quanto non vi sono dati disponibili (vedere anche paragrafo 4.2).

La funzione renale deve essere monitorata con regolarità nel corso della terapia con Losartan Mylan Generics in quanto può andare incontro a deterioramento.

Questo vale in modo particolare quando Losartan Mylan Generics è somministrato in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione) che possono compromettere la funzione renale.

Si è riscontrata compromissione della funzione renale con l'uso concomitante 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 farmaci antipertensivi che agiscono tramite inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di Losartan Mylan Generics compresse non è raccomandato.

Cardiopatía coronarica e malattia cerebrovascolare

Come accade per altri farmaci antipertensivi, un'eccessiva diminuzione della pressione arteriosa in pazienti con patologie ischemiche cardiovascolari e cerebrovascolari può causare infarto del miocardio o ictus.

Insufficienza cardiaca

Come accade per altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, in pazienti con insufficienza cardiaca con o senza compromissione della funzione renale c'è un rischio di ipotensione arteriosa grave, e compromissione della funzione renale (spesso acuta). Vi è esperienza terapeutica limitata con Losartan nei pazienti con insufficienza cardiaca e concomitante grave compromissione della funzione renale, nei pazienti con grave insufficienza cardiaca (classe NYHA IV) come pure nei pazienti con insufficienza cardiaca ed aritmie cardiache sintomatiche pericolose per la vita. Losartan Mylan Generics 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 mitrale e aortica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

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

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.

Gravidanza

La terapia con Losartan Mylan Generics non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che la prosecuzione della terapia di losartan sia ritenuta essenziale, le pazienti che intendono avere una gravidanza devono passare ad una terapia antiipertensiva alternativa che abbia un documentato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con Losartan Mylan Generics deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, si deve iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Altre avvertenze e precauzioni

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

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

Come per altri farmaci che bloccano l'angiotensina II o i suoi effetti, l'uso concomitante di altri prodotti medicinali che provocano ritenzione di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio: amiloride, triamterene, spironolattone) o possono aumentare i livelli di potassio (ad es. eparina), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono portare ad aumenti del potassio sierico. La somministrazione simultanea non è consigliabile.

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

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II vengono somministrati simultaneamente con farmaci antinfiammatori non steroidei (come inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico a dosaggi antinfiammatori e FANS non selettivi), può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antiipertensivo. La somministrazione concomitante di antagonisti dell'angiotensina II o diuretici e FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, e ad un incremento dei livelli sierici di potassio, specialmente nei pazienti con disfunzione renale preesistente. La somministrazione contemporanea deve essere effettuata con cautela, specialmente nel paziente anziano. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve prendere in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante, e tale monitoraggio deve poi essere effettuato periodicamente.

I dati degli studi clinici hanno mostrato 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 frequenza più elevata di eventi avversi come ipotensione, iperkaliemia, e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità conseguente all'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere

escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con Inibitori del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRAs), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con Losartan Mylan Generics deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

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

Allattamento

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Losartan è stato valutato negli studi clinici nel modo seguente:

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

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

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

molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), 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 in studi clinici placebo-controllo ed in seguito alla commercializzazione del farmaco

Reazione avversa	Frequenza della reazione avversa per indicazione				Altro
	Ipertensione	Pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra	Insufficienza cardiaca cronica	Ipertensione e diabete di tipo 2 associato a malattia renale	Esperienza post-marketing
Patologie del sistema emolinfopoietico					
Anemia			Comune		Frequenza non nota
Trombocitopenia					Frequenza non nota
Patologie del sistema immunitario					
Reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche, angioedema* e vasculite**					Raro
Patologie psichiatriche					
Depressione					Frequenza non nota
Patologie del sistema nervoso					
Capogiri	Comune	Comune	Comune	Comune	
Sonnolenza	Non comune				
Cefalea	Non comune		Non comune		
Disturbi del sonno	Non comune				
Parestesia			Raro		
Emicrania					Frequenza non nota
Disgeusia					Frequenza non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto					
Vertigini	Comune	Comune			
Tinnito					Frequenza non nota
Patologie cardiache					
Palpitazioni	Non comune				
Angina Pectoris	Non comune				
Sincope			Raro		

Fibrillazione atriale			Raro		
Accidente cerebrovascolare			Raro		
Patologie vascolari					
Ipotensione (ortostatica) (inclusi eventi ortostatici correlati alla dose) †	Non comune		Comune	Comune	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche					
Dispnea			Non comune		
Tosse			Non comune		Frequenza non nota
Patologie gastrointestinali					
Dolore addominale	Non comune				
Stipsi	Non comune				
Diarrea			Non comune		Frequenza non nota
Nausea			Non comune		
Vomito			Non comune		
Patologie epatobiliari					
Pancreatite					Frequenza non nota
Epatite					Raro
Alterazione funzionalità epatica					Frequenza non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					
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
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo					
Mialgia					Frequenza non nota
Artralgia					Frequenza non nota
Rabdomiolisi					Frequenza non nota
Patologie renali ed urinarie					
Compromissione renale			Comune		

Insufficienza renale			Comune		
Patologie del sistema riproduttivo e della mammella					
Disfunzione erettile/impotenza					Frequenza non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione					
Astenia	Non comune	Comune	Non comune	Comune	
Affaticamento	Non comune	Comune	Non comune	Comune	
Edema	Non comune				
Malessere					Frequenza non nota
Esami diagnostici					
Iperkaliemia	Comune		Non comune †	Comune ‡	
Aumento di alanina amino transferasi (ALT) §	rara				
Aumento dell'urea ematica, della creatinina sierica e del potassio sierico			Comune		
Iponatremia					Frequenza non nota
Ipoglicemia				Comune	

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

**inclusa la porpora di Henoch-Schönlein;

‡ Per lo più in pazienti con deplezione del volume intravascolare, ad es pazienti con grave insufficienza cardiaca od in trattamento con alte dosi di diuretici

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

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

§ Di norma si risolve con l'interruzione del trattamento

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

Patologie renali ed urinarie

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

Popolazione pediatrica

Il profilo delle reazioni avverse per i pazienti pediatrici sembra essere simile a quello osservato nei pazienti adulti. I dati 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 di segnalazione nazionale all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di intossicazione

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

Trattamento dell'intossicazione

Qualora dovesse verificarsi ipotensione sintomatica, deve essere intrapreso un trattamento di supporto. Le misure da prendere variano a seconda della tempistica dell'assunzione del farmaco e della tipologia e gravità dei sintomi. Deve essere data priorità alla stabilizzazione del sistema cardiovascolare. A seguito dell'assunzione per os è indicata la somministrazione di una dose sufficiente di carbone attivo. In seguito deve essere effettuato uno stretto monitoraggio dei parametri vitali. I parametri vitali devono essere corretti se necessario.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II, non associati, Codice ATC: CO9CA01.

Losartan Mylan Generics è un antagonista del recettore dell'angiotensina II (tipo AT₁) 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 AT₁ 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. Il losartan blocca selettivamente il recettore AT₁. *In vitro* e *in vivo*, sia il losartan che il suo metabolita acido carbossilico farmacologicamente attivo E-3174 bloccano ogni attività fisiologicamente rilevante dell'angiotensina II, indipendentemente dall'origine e dal processo di sintesi.

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

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

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

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.

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 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” [studio LIFE] è stato uno studio randomizzato in triplo cieco, controllato in attivo, condotto su 9193 pazienti ipertesi dai 55 agli 80 anni con ipertrofia ventricolare sinistra documentata all'ECG. I pazienti sono stati randomizzati a

ricevere losartan 50 mg in monosomministrazione giornaliera o atenololo 50 mg in monosomministrazione giornaliera. In caso di mancato raggiungimento del livello pressorio desiderato (<140/90 mmHg), è stata aggiunta prima idroclorotiazide (12,5 mg) e, al bisogno, il dosaggio di losartan o di atenololo è stato successivamente portato 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 al 95% 0,77-0,98) rispetto ad atenololo nei pazienti che hanno raggiunto l'endpoint composito primario. Questo dato è stato attribuibile principalmente ad una riduzione dell'incidenza di ictus. Il trattamento con losartan ha ridotto il rischio di ictus del 25% rispetto ad Atenololo ($p=0,001$ intervallo di confidenza al 95% 0,63-0,89). I tassi di decesso cardiovascolare e di infarto del miocardio non sono risultati significativamente differenti fra i gruppi di trattamento.

Razza

Nello studio LIFE i pazienti 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 1513 pazienti con diabete di tipo 2 con proteinuria, con o senza ipertensione. 751 pazienti sono stati trattati con losartan. L'obiettivo dello studio era 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 farmaco in studio a 100 mg al giorno come appropriato; 72% dei pazienti hanno preso la dose giornaliera da 100 mg per la maggior parte del tempo. Altri agenti antiipertensivi (diuretici, calcioantagonisti, alfa e beta-bloccanti e anche antiipertensivi ad azione centrale) sono stati permessi come trattamento supplementare 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 su 3.834 pazienti di età compresa tra 18 e 98 anni con insufficienza cardiaca (classe NYHA II-IV) che erano intolleranti al trattamento con ACE inibitore. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere losartan 50 mg in monosomministrazione giornaliera o losartan 150 mg, in aggiunta ad una terapia convenzionale non contenente ACE inibitori.

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

I risultati hanno mostrato che il trattamento con 150 mg di losartan (828 eventi) rispetto al trattamento con 50 mg di losartan (889 eventi) ha determinato una riduzione del rischio del 10,1% ($p=0,027$ intervallo di confidenza al 95% 0,82-0,99) nel numero di pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario composito. Questo era da attribuirsi principalmente a una riduzione dell'incidenza di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Il trattamento con 150 mg di losartan ha ridotto il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca del 13,5% rispetto al trattamento con 50 mg di losartan ($p=0,025$ intervallo di confidenza al 95% 0,76-0,98). Il tasso di morte per tutte le cause non è stato significativamente differente tra i gruppi di trattamento. Compromissione renale, ipotensione, e iperkalemia sono stati più comuni nel gruppo trattato con 150 mg rispetto al gruppo trattato con 50 mg, ma questi eventi avversi non hanno dato luogo a interruzioni della terapia significativamente più alte nel gruppo trattato con 150 mg.

Studi ELITE I e ELITE II

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

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

In entrambi gli studi clinici controllati dal farmaco di confronto (non controllati dal placebo) su pazienti con insufficienza cardiaca la tollerabilità di losartan è stata superiore a quella di captopril misurata in base ad un'incidenza significativamente più bassa di interruzioni della terapia dovute agli eventi avversi ed una frequenza di tosse significativamente più bassa. Un aumento della mortalità è stato osservato nello studio ELITE II in un piccolo sottogruppo (22% di tutti i pazienti con insufficienza cardiaca) di pazienti che al basale prendevano beta-bloccanti.

Popolazione pediatrica

Ipertensione 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 tasso di filtrazione glomerulare > 30 ml/min/1,73m². 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 un dosaggio medio giornaliero di 0,07 mg/kg, non sono sembrati in grado di fornire un'efficacia antiipertensiva coerente. Questi risultati sono stati confermati durante il periodo II dello studio nel quale i pazienti sono stati randomizzati a continuare 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.

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

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

sono state superate le dosi massime giornaliere di 50 mg per peso corporeo <50 kg e 100 mg per peso corporeo >50 kg.

In sintesi, i risultati della fase di estensione sulla sicurezza mostrano che losartan è stato ben tollerato e ha portato a riduzioni sostenute della proteinuria senza alcuna variazione apprezzabile del tasso di filtrazione glomerulare (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 m². 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 m².

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, il losartan viene ben assorbito e sottoposto ad un metabolismo di primo passaggio, da cui si formano un metabolita attivo acido carbossilico e altri metaboliti inattivi. La biodisponibilità sistemica del losartan in compresse è di circa il 33%. Il losartan e il suo metabolita attivo raggiungono picchi medi di concentrazione in un 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 per via orale viene trasformata nel suo metabolita attivo. A seguito di somministrazione orale o endovenosa di losartan potassico marcato con C14, 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 del losartan e del suo metabolita attivo sono di circa 600 ml/min e 50 ml/min, rispettivamente. Le clearance renali del losartan e del suo metabolita attivo sono di circa 74 ml/min e 26 ml/min, rispettivamente. Quando il losartan viene somministrato per via orale, circa il 4% della dose viene escreto immodificato nelle urine, e circa il 6% della dose viene escreto nelle urine come metabolita attivo. Le farmacocinetiche del losartan e del suo metabolita attivo hanno un andamento lineare con dosaggi orali di losartan potassico fino a 200 mg.

Dopo somministrazione orale, le concentrazioni plasmatiche del losartan e del suo metabolita attivo si riducono in modo poliesponenziale, con un'emivita terminale di circa 2 ore e 6-9 ore, rispettivamente.

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

Il losartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che per via urinaria. Nell'uomo, in seguito a somministrazione orale/endovenosa di losartan marcato con C14, la radioattività viene ritrovata per il 35%-43% circa nelle urine e per il 58%-50% nelle feci.

Caratteristiche dei pazienti

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

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

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

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

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

Né 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. Le farmacocinetiche del metabolita differiscono maggiormente tra i gruppi di età. Quando si confrontano 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 dosaggio ripetuto, 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 effetti avversi nella fase avanzata dello sviluppo fetale, che hanno causato morte fetale e malformazioni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Losartan Mylan Generics 12,5 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Amido di mais pregelatinizzato
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Idrossipropilcellulosa
Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Blu brillante FCF Lacca di Alluminio E 133

Losartan Mylan Generics 50 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Amido di mais pregelatinizzato
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Idrossipropilcellulosa
Ipromellosa
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

Blisters in alluminio PE/PVDC:

3 anni

Flaconi in HDPE:

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio PE/PVDC

Confezioni da 7, 10, 14, 20, 21, 28, 28 (confezione calendario), 30, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 98 (confezione calendario), 100, 210, 250, 280, 500 compresse

Flacone in HDPE

Confezioni da 100 e da 250 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

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

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

038263012 - "12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263024 - "12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263036 - "12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263048 - "12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263051 - "12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 21 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263063 - "12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263075 - "12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
Confezione Calendario
038263087 - "12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263099 - "12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50x1 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263101 - "12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263113 - "12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263125 - "12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263137 - "12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263149 - "12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263152 - "12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
Confezione Calendario
038263164 - "12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263176 - "12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 210 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263188 - "12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 250 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263190 - "12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 280 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263202 - "12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 500 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263214 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263226 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263238 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263240 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263253 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 21 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263265 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263277 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc Confezione
Calendario
038263289 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263291 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50x1 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263303 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263315 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263327 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263339 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc

038263341 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263354 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc Confezione
Calendario
038263366 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263378 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 210 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263380 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 250 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263392 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 280 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc
038263404 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 500 Compresse In Blister Al/Pe/Pvdc

9. Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

Ottobre 2009

10. Data di revisione del testo

Agenzia Italiana del Farmaco