RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Neo-lotan 12,5 mg compresse rivestite con film
Neo-lotan 50 mg compresse rivestite con film
Neo-lotan 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di Neo-lotan 12,5 mg contiene 12,5 mg di losartan potassico.
Ogni compressa di Neo-lotan 50 mg contiene 50 mg di losartan potassico.
Ogni compressa di Neo-lotan 100 mg contiene 100 mg di losartan potassico.

Ogni compressa di Neo-lotan 12,5 mg contiene 25,25 mg di lattosio monoidrato.
Ogni compressa di Neo-lotan 50 mg contiene 25,5 mg di lattosio monoidrato.
Ogni compressa di Neo-lotan 100 mg contiene 51,0 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Compressa di Neo-lotan da 12,5 mg
Compresse blu, ovali rivestite con film con impresso 11 su un lato e l'altro lato liscio.

Compressa di Neo-lotan da 50 mg
Compresse bianche, ovali rivestite con film con impresso 952 su un lato e segno di frattura sull'altro.
La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.

Compressa di Neo-lotan da 100 mg
Compresse bianche, a forma di lacrima rivestite con film con impresso 960 su un lato e l'altro lato liscio.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ipertensione essenziale in adulti e in bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni.

- Trattamento della patologia renale in pazienti adulti con ipertensione e diabete mellito di tipo 2 con proteinuria ≥ 0,5 g/die nel contesto di una terapia antiipertensiva (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

- Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica in pazienti adulti, quando il trattamento con 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 essere trasferiti a losartan. I pazienti devono avere una frazione di eiezione del ventricolo sinistro ≤ 40% e

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

devono essere clinicamente stabili ed in regime di trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabilizzato.

- Riduzione del rischio di ictus in pazienti adulti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra documentata con ECG (vedere paragrafo 5.1 Studio LIFE, Razza).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione
Per la maggior parte dei pazienti, 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 (ad es. idroclorotiazide) (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Pazienti ipertesi con diabete di tipo II e 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 agenti antiipertensivi (ad es. diuretici, calcioantagonisti, alfa o beta bloccanti, e medicinali 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 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 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 in pazienti con compromissione della funzionalità renale e in emodialisi
Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio iniziale in pazienti con compromissione della funzionalità renale e in emodialisi.

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

Popolazione pediatrica

6 mesi – meno di 6 anni

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Da 6 anni a 18 anni
Per pazienti che possono 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 a un massimo di 50 mg in monosomministrazione giornaliera). Il dosaggio deve essere aggiustato in base alla risposta della pressione sanguigna.

In 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. 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 per l'uso in bambini di età inferiore ai 6 anni, in quanto in questo gruppo di pazienti sono disponibili dati limitati.

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

Losartan non è raccomandato anche in bambini con compromissione della funzionalità 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

Le compresse di losartan devono essere deglutite intere con un bicchiere d'acqua.
Neo-lotan può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati nei 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 Neo-lotan con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare VFG < 60 ml/min/1,73 m^2), (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Ipotensione e squilibrio idro-elettrolitico
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 di età compresa tra 6 e 18 anni.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Danno renale
Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina, sono stati riportati cambiamenti della funzionalità renale inclusa l'insufficienza renale (in particolare, in pazienti la cui funzionalità renale dipende dal sistema renina-angiotensina-aldosterone quali quelli con insufficienza cardiaca grave o con disfunzione renale preesistente). Come per altri medicinali che hanno effetti sul sistema renina –angiotensina-aldosterone, sono stati riportati anche aumenti dell'urea ematica e della creatinina sierica in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria tributaria di un rene unico; queste alterazioni della funzionalità renale possono essere reversibili con l'interruzione della terapia. Losartan deve essere 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 danno renale

Losartan non è raccomandato nei bambini con tasso di filtrazione glomerulare < 30 ml/min/1,73 m^2, in quanto non vi sono dati disponibili (vedere paragrafo 4.2).
La funzionalità renale deve essere monitorata con regolarità nel corso della terapia con losartan in quanto può andare incontro a deterioramento.
Questo vale in modo particolare quando losartan è somministrato in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione) che possono compromettere la funzionalità renale.

Si è riscontrata compromissione della 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 medicinali antiipertensivi che agiscono tramite inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di losartan non è raccomandato.

Cardiopatia coronarica e malattia cerebrovascolare
Come accade per altri agenti antiipertensivi, una riduzione eccessiva della pressione sanguigna in pazienti con ischemia cardiovascolare e malattia cerebrovascolare può causare infarto del miocardio o ictus.
Insufficienza cardiaca

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Vi è esperienza terapeutica limitata con losartan nei pazienti con insufficienza cardiaca e concomitante grave compromissione della funzionalità renale, nei pazienti con grave insufficienza cardiaca (classe NYHA IV) come pure nei pazienti con insufficienza cardiaca ed aritmie cardiache sintomatiche pericolose per la vita. Losartan deve pertanto essere usato con cautela in questi gruppi di pazienti. Deve essere usata con cautela l'associazione di losartan con un beta-bloccante (vedere paragrafo 5.1).

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

Eccipienti
Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti 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.

Gravidanza
La terapia con losartan non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che la prosecuzione della terapia con 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 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 e gli altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nel ridurre la pressione sanguigna nella popolazione nera rispetto a quella non nera, forse a causa di una maggiore prevalenza di una condizione di bassa renina nella popolazione nera ipertesa.
Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)
Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.
Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

4.5 Interazioni con altri medicinali 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.

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%. E' stato visto che il trattamento concomitante di 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Come per altri medicinali che bloccano l'angiotensina II o i suoi effetti, l'uso concomitante di altri medicinali che provocano ritenzione di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio: amiloride, triamterene, spironolattone) 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 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 dosi antinfiammatorie 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 funzionalità 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 funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante, e tale monitoraggio deve poi essere effettuato periodicamente.

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità conseguente all'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non puo' essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con Inibitori del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. 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 deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Allattamento
Poiché non è disponibile alcuna informazione sull'uso di losartan durante l'allattamento al seno, non è raccomandato l'uso di losartan e sono da preferirsi trattamenti alternativi con comprovato migliore profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento al seno, specialmente durante l'allattamento al seno di un neonato o di un neonato prematuro.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Deve tuttavia essere tenuto in considerazione il fatto che occasionalmente si possono verificare capogiro 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 su ipertensione essenziale su > 3.000 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 > 9.000 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 > 7.7 00 pazienti adulti con insufficienza cardiaca cronica (vedere studi ELITE I, ELITE II e HEAAL, paragrafo 5.1)
- in uno studio clinico controllato su > 1.500 pazienti diabetici di tipo 2 di età uguale o superiore a 31 anni con proteinuria (vedere studio RENAAL, paragrafo 5.1)

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

La frequenza delle reazioni avverse elencate di seguito viene definita usando la convenzione seguente: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000), frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Reazione Avversa	**Frequenza della reazione avversa per indicazione**				**Altro**
	Ipertensione	**Pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra**	**Insufficienza cardiaca cronica**	**Ipertensione e diabete di tipo 2 con patologia renale**	**Esperienza Post-marketing**
Patologie del sistema emolinfopoietico					
anemia			comune		frequenza non nota
trombocitopenia					frequenza non nota
Disturbi del sistema immunitario					
reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche, angioedema * e vasculite**					raro

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana 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 con patologia renale**	**Esperienza Post-marketing**
Disturbi psichiatrici					
depressione					frequenza non nota
Patologie del sistema nervoso					
capogiro	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					
vertigine	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) (compresi gli effetti 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

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana 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 con patologia renale**	**Esperienza Post-marketing**
anormalità della 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 e urinarie					
danno renale			comune		
insufficienza renale			comune		
Patologie dell'apparato 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					
iperpotassiemia	comune		non comune †	comune ‡	
aumento della alanina aminotransferasi (ALT) §	raro				
aumento dell' urea ematica, della creatinina sierica e del potassio sierico			comune		
iponatriemia					frequenza non nota
ipoglicemia				comune	

*Compresi gonfiore della laringe, della glottide, del viso, delle labbra, della faringe e/o della lingua (che causa ostruzione delle vie aeree); in alcuni di questi pazienti l'angioedema si era già verificato in passato con la somministrazione di altri medicinali, compresi gli ACE-inibitori

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

** Compresa la porpora di Henoch-Schönlein
‖Specialmente in pazienti con deplezione intravascolare, ad es. pazienti con insufficienza cardiaca grave o sotto trattamento con un'alta dose di diurertici
†Comune in pazienti che ricevevano 150 mg di losartan invece di 50 mg
‡In uno studio clinico condotto in pazienti con diabete di tipo 2 con nefropatia, hanno sviluppato iperpotassiemia > 5.5 mmol/l 9,9% dei pazienti trattati con Losartan compresse e 3,4% dei pazienti trattati con placebo
§Usualmente risolto con l'interruzione

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

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

Popolazione pediatrica
Il profilo delle reazioni avverse per i pazienti pediatrici sembra essere simile a quello osservato nei pazienti adulti. I dati nella popolazione pediatrica sono limitati.
Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di intossicazione
Sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo. Le manifestazioni più probabili del sovradosaggio sarebbero ipotensione e tachicardia. Potrebbe 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 medicinale 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 losartan né il metabolita attivo possono essere rimossi con l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'Angiotensina II, comuni, codice ATC: C09CA01

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Losartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II (tipo AT_1) 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

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

II si lega al recettore AT_1 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 AT_1. *In vitro* e *in vivo*, sia il losartan che il suo metabolita acido carbossilico farmacologicamente attivo E-3174 bloccano ogni attività fisiologicamente rilevante dell'angiotensina II, indipendentemente dall'origine e dal processo di sintesi.

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

Durante la somministrazione di losartan, la rimozione del feedback negativo dell'angiotensina II sulla secrezione della renina porta ad un aumento dell'attività reninica del plasma (ARP). Un aumento 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 losartan che il suo metabolita attivo principale hanno un'affinità molto maggiore per il recettore AT_1 che per il recettore AT_2. A parità di peso, il metabolita attivo è da 10 a 40 volte più attivo di losartan.

Studi sull'ipertensione
Negli studi clinici controllati, la monosomministrazione giornaliera di losartan a pazienti con ipertensione essenziale lieve-moderata ha prodotto riduzioni statisticamente significative della pressione arteriosa sistolica e diastolica. La misurazione della pressione arteriosa 24 ore dopo la dose rispetto a 5 – 6 ore dopo la dose ha mostrato una riduzione della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore; il naturale ritmo diurno è stato mantenuto. La riduzione della pressione 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 9.193 pazienti ipertesi dai 55 agli 80 anni con ipertrofia ventricolare sinistra documentata all'ECG. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere Losartan 50 mg in monosomministrazione giornaliera o atenololo 50 mg in monosomministrazione giornaliera. In caso di mancato raggiungimento del livello pressorio desiderato (<140/90 mmHg), è stata aggiunta prima idroclorotiazide (12,5 mg) e, al bisogno, 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

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 1.513 pazienti con diabete di tipo 2 con proteinuria, con o senza ipertensione. 751 pazienti sono stati trattati con Losartan. L'obiettivo dello studio era di dimostrare un effetto nefroprotettivo di losartan potassico nei confronti ed in aggiunta ai benefici legati al solo controllo pressorio.

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

I ricercatori hanno ricevuto istruzioni per titolare il 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 dovuto a reazioni avverse 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 (classe NYHA II-IV) non è stata osservata alcuna differenza fra i pazienti trattati con losartan e quelli trattati con captopril rispetto all'endpoint primario di un cambiamento a lungo termine della funzionalità renale. L'osservazione dello studio ELITE I, che losartan ha ridotto il rischio di mortalità rispetto a captopril, non è stata confermata dal successivo studio ELITE II, descritto sotto.

Nello studio ELITE II, losartan 50 mg in monosomministrazione giornaliera (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 3.152 pazienti con insufficienza cardiaca (classe NYHA II-IV) sono stati seguiti per quasi due anni (mediana: 1,5 anni) per determinare se losartan fosse superiore a captopril nel ridurre la mortalità 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 a reazioni avverse e 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.

Duplice 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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
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/1,73m^2. 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 diminuto 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 consistente.

Questi risultati sono stati confermati durante il periodo II dello studio nel quale i pazienti sono stati randomizzati a continuare losartan o placebo, dopo tre settimane di terapia. La differenza nell'aumento della pressione arteriosa rispetto al gruppo placebo è stata più grande nel gruppo di trattamento a 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 urinarie/creatinina ≥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≤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

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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, sommistrate 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 giornalere di 50 mg per peso corporeo <50 kg e100 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 sul VFG (9,4 (95% IC 0,4; 18,4) vs -4,0 (95% IC -13,1; 5,0) ml/min/1,73 m^2). 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 VFG (18,9 (95% IC 5,2; 32,5) vs -13,4 (95% IC -27,3; 0,6)) ml/min/1,73 m^2.

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 neonati che venivano definiti come 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 il goal della 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.

Riassumendo, 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

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021

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

Agenzia Italiana del Farmaco

inattivi. La biodisponibilità sistemica del losartan in compresse è di circa il 33%. Il losartan e il suo metabolita attivo raggiungono picchi medi di concentrazione in 1 ora e in 3-4 ore, rispettivamente.

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

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

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

Eliminazione
Le clearance plasmatiche del losartan e del suo metabolita attivo sono di circa 600 ml/min e 50 ml/min, rispettivamente. Le clearance renali del losartan e del suo metabolita attivo sono circa 74 ml/min e 26 ml/min, rispettivamente. Quando il losartan viene somministrato per via orale, circa il 4% della dose viene escreto invariato nelle urine e circa il 6% della dose viene escreto in forma di metabolita attivo nelle urine. Le farmacocinetiche del losartan e del suo metabolita attivo, hanno un andamento lineare con 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 ^{14}C, la radioattività viene ritrovata per il 35%/43% circa nelle urine e per il 58%/50% nelle feci.

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

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

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

Le concentrazioni plasmatiche di losartan non sono alterate in pazienti con una clearance della creatinina al di sopra di 10 ml/minuto. Rispetto ai pazienti con funzionalità 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 funzionalità renale o in emodialisi.

Nè losartan nè il metabolita attivo possono essere rimossi con l'emodialisi.

Farmacocinetica nei pazienti pediatrici

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 raffrontano i bambini in età prescolare con gli adolescenti queste differenze diventano statisticamente significative. L'esposizione in neonati/bambini piccoli era relativamente alta.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non evidenziano pericoli speciali per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia generale, genotossicità e carcinogenicità potenziale. Negli studi di tossicità a 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 reazioni avverse nella fase avanzata dello sviluppo fetale, che hanno causato morte fetale e malformazioni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

cellulosa microcristallina (E460)
lattosio monoidrato
amido di mais pregelatinizzato
magnesio stearato (E572)
iprolosa (E463)
ipromellosa (E464)

Neo-lotan 12,5 mg, 50 mg e 100 mg contengono potassio nei quantitativi di seguito indicati: 1,06 mg (0,027 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) e 8,48 mg (0,216 mEq) rispettivamente.

Le compresse di Neo-lotan 12,5 mg contengono anche cera Carnauba (E903), titanio diossido (E171), indigotina lacca di alluminio (E132).

Le compresse di Neo-lotan 50 mg contengono anche cera Carnauba (E 903), titanio diossido (E171).

Le compresse di Neo-lotan 100 mg contengono anche cera Carnauba (E 903), titanio diossido (E171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister: Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce e dall'umidità.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Flaconi in HDPE: Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nel contenitore originale per proteggere il medicinale dalla luce. Tenere il flacone ermeticamente chiuso per proteggere dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

NEO-LOTAN 12,5 mg – blister in PVC/PE/PVDC e copertura in foglio di alluminio in astucci contenenti 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 e 500 compresse e una confezione monodose da 28 compresse per uso ospedaliero. Flaconi in HDPE da 100 compresse.
NEO-LOTAN 50 mg – blister in PVC/PE/PVDC e copertura in foglio di alluminio in astucci contenenti 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 e 500 compresse e una confezione monodose da 28, 56 e 98 compresse per uso ospedaliero. Flaconi in HDPE da 100 e 300 compresse.
NEO-LOTAN 100 mg - blister in PVC/PE/PVDC e copertura in foglio di alluminio in astucci contenenti 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 e 280 compresse e una confezione monodose da 28, 56 e 98 compresse per uso ospedaliero. Flaconi in HDPE da 100 compresse.

E' 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

Neopharmed Gentili S.r.l.
Via S.G. Cottolengo, 15 – 20143 Milano

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

NEO-LOTAN 12,5 mg compresse rivestite con film

7 compresse	n. 029385034
21 compresse	n. 029385022

NEO-LOTAN 50 mg compresse rivestite con film

28 compresse	n. 029385010

NEO-LOTAN 100 mg compresse rivestite con film

28 compresse	n. 029385046

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Maggio 1995
Data del rinnovo più recente: Maggio 2000

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NEO-LOTAN 2,5 mg/ml polvere e solvente per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina di polvere per sospensione orale fornisce 500 mg di Losartan potassico. Dopo ricostituzione ogni ml di sospensione contiene 2,5 mg di Losartan potassico.

Ogni flacone di sospensione ricostituita (200 ml) contiene 500 mg di Losartan potassico.

Eccipienti:
Ogni ml di sospensione contiene 0,296 mg di metilidrossibenzoato, 0,041 mg di propilidrossibenzoato, 50,6 mg di sorbitolo, e 1,275 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione orale.

Polvere di colore bianco-biancastro.

Il solvente è un liquido torbido, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ipertensione essenziale in adulti e in bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni.
- Trattamento della patologia renale in pazienti adulti con ipertensione e diabete mellito di tipo 2 con proteinuria ≥ 0,5 g/die nel contesto di una terapia antiipertensiva (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).
- Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica in pazienti adulti, quando il trattamento con 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 stabilizzati con un ACE inibitore non devono passare ad una terapia con Losartan. I pazienti devono avere una frazione di eiezione del ventricolo sinistro ≤ 40% e devono essere clinicamente stabili ed in regime di trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica stabilizzato.
- Riduzione del rischio di ictus in pazienti adulti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra documentata con ECG (vedere paragrafo 5.1 studio LIFE, Razza).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Posologia

Ipertensione
Per la maggior parte dei pazienti, la dose iniziale e di mantenimento è di solito 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 (ad es. idroclorotiazide) (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Pazienti ipertesi con diabete di tipo II e 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 a partire 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 medicinali a meccanismo d'azione centrale) (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)come pure con insulina e altri agenti ipoglicemizzanti di uso comune (ad es. sulfaniluree, glitazoni, e inibitori della glicosidasi).

Insufficienza cardiaca
Il dosaggio iniziale di Losartan in pazienti con insufficienza cardiaca è abitualmente di 12,5 mg in monosomministrazione giornaliera. Il dosaggio deve essere in genere titolato a 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 in monosomministrazione giornaliera), in base alla tollerabilità del paziente.

Riduzione del rischio di ictus in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra documentata con ECG
Il dosaggio iniziale è abitualmente di 50 mg di Losartan in monosomministrazione giornaliera. In base alla risposta pressoria, si deve aggiungere un basso dosaggio 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 in pazienti con compromissione della funzionalità renale e in pazienti in emodialisi:
Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio iniziale in pazienti con compromissione della funzionalità renale e in pazienti in emodialisi.

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

Uso in pazienti pediatrici:
6 mesi – meno di 6 anni
Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia nei bambini di età compresa tra 6 mesi e meno di 6 anni. I dati al momento disponibili sono descritti nei paragrafi 5.1 e 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla posologia.
Da 6 anni a 18 anni

In pazienti di peso compreso tra >20 e <50 kg il dosaggio iniziale raccomandato è di 0,7 mg/kg in monosomministrazione giornaliera (fino ad un massimo di 25 mg in totale, in casi eccezionali nei quali sono richiesti dosaggi superiori ai 25 mg, il dosaggio massimo è di 50 mg).
Il dosaggio deve essere aggiustato in base alla risposta della pressione sanguigna.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In 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. Dosaggi superiori a 1,4 mg/kg (o superiori a 100 mg) al giorno non sono stati studiati in pazienti pediatrici.

Per pazienti che possono deglutire compresse, è disponibile il dosaggio anche in questa formulazione.

Losartan non è raccomandato per l'uso in bambini di età inferiore ai 6 anni in quanto i dati su sicurezza e/o efficacia in questo gruppo di pazienti sono insufficienti.

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

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

Uso negli anziani:
Sebbene si debba valutare di iniziare la 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

Somministrazione della sospensione orale
Agitare bene prima dell'uso il flacone chiuso di Losartan sospensione orale. Spingere lo stantuffo del dispenser completamente in basso verso la punta del dispenser. Inserire il dispenser nell'adattatore che si trova sul flacone del medicinale fino ad ottenere una chiusura ermetica tra il dispenser e l'adattatore. Capovolgere il sistema assemblato di dispenser, adattatore, e annesso flacone. Tirare indietro lo stantuffo per ritirare il medicinale nel dispenser. Rimettere tutto l'assemblato in posizione verticale. Rimuovere il dispenser e somministrare il medicinale. Ricollocare il tappo originale sul flacone.

Per la ricostituzione vedere il paragrafo 6.6.

Losartan può essere somministrato con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati nei paragrafi 4.4 e 6.1).
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Grave compromissione della funzionalità epatica.
- L'uso concomitante di Neo.lotan con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare VFG
- < 60 ml/min/1,73 m2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità
Angioedema. I pazienti con precedenti anamnestici 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

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In pazienti volume-e/o sodio-depleti a seguito di forte terapia diuretica, restrizione salina nella dieta, diarrea o vomito può verificarsi un'ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose e dopo un aumento della dose. 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 bambini di età compresa tra 6 e 18 anni.

Squilibri elettrolitici
Gli squilibri elettrolitici sono comuni in pazienti con compromissione della funzionalità renale, con o senza diabete, e devono essere tenuti in considerazione. In uno studio condotto su pazienti affetti da diabete di tipo 2 con nefropatia, l'incidenza di iperkaliemia è risultata più alta nel gruppo di pazienti trattati con Losartan rispetto al gruppo di pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, le concentrazioni plasmatiche di potassio e i valori di clearance della creatinina devono essere strettamente monitorati specialmente nei pazienti con insufficienza cardiaca e clearance della creatinina compresa tra 30 e 50 ml/min. Con Losartan non è raccomandato l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio e sostituti del sale contenenti potassio (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione della funzionalità epatica
In base ai dati di farmacocinetica che dimostrano significativi aumenti delle concentrazioni plasmatiche di Losartan nei pazienti cirrotici, nel caso di pazienti con anamnesi di compromissione epatica deve essere preso in considerazione un dosaggio inferiore. Non c'è esperienza terapeutica con Losartan in pazienti con compromissione epatica grave. Pertanto Losartan non deve essere somministrato a pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).
Losartan non è raccomandato in bambini con compromissione della funzionalità 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 medicinali che hanno effetti sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono stati riportati 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; questi cambiamenti nella funzionalità renale possono essere reversibili con la sospensione della terapia. Losartan 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 funzionalità renale

Losartan non è raccomandato nei bambini con tasso di filtrazione glomerulare < 30 ml/min/1,73 m^2 in quanto non vi sono dati disponibili (vedere paragrafo 4.2).
La funzionalità renale deve essere monitorata con regolarità nel corso della terapia con Losartan in quanto può andare incontro a deterioramento.
Questo vale in modo particolare quando Losartan è somministrato in presenza di altre condizioni (febbre, disidratazione) che possono compromettere la funzionalità renale.

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Insufficienza cardiaca
Come accade con altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, in pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza compromissione della funzionalità renale, c'è un rischio di ipotensione arteriosa grave, e compromissione della funzionalità renale (spesso acuta).
Non vi è una esperienza terapeutica sufficiente con Losartan nei pazienti con insufficienza cardiaca e concomitante grave compromissione della funzionalità renale, nei pazienti con grave insufficienza cardiaca (classe NYHA IV) come anche nei pazienti con insufficienza cardiaca ed aritmie cardiache sintomatiche pericolose per la vita. Losartan deve pertanto essere usato con cautela in questo gruppo di pazienti. Deve essere usata con cautela l'associazione di Losartan con un beta-bloccante (vedere paragrafo 5.1).

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

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

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

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

Intolleranza al Sorbitolo/Fruttosio
Il solvente contiene sorbitolo. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Metilidrossibenzoato e propilidrossibenzoato
Possono causare reazioni allergiche (possibilmente ritardate).

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 come reazione avversa ipotensione (quali antidepressivi triciclici, antipsicotici, baclofene e amifostina) può aumentare il rischio di ipotensione.

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

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

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e dei suoi effetti tossici sono stati riportati durante la somministrazione contemporanea di litio con ACE inibitori. Sono stati riportati casi molto rari anche con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. La co-somministrazione di litio e Losartan deve essere effettuata con cautela. Se tale associazione fosse necessaria, è consigliabile controllare i livelli sierici di litio durante l'uso concomitante.

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati simultaneamente con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) (ad es. inibitori selettivi della Cox-2, acido acetil salicilico a dosi anti-infiammatorie, e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto anti-ipertensivo.
L'uso concomitante di antagonisti dell'angiotensina II o diuretici e FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli del potassio sierico, specialmente in pazienti con disfunzione renale preesistente. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale all'inizio della terapia concomitante, e tale monitoraggio deve poi essere effettuato periodicamente.

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità conseguente all'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

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

Allattamento
Poiché non è disponibile alcuna informazione sull'uso di losartan durante l'allattamento al seno, non è raccomandato l'uso di losartan e sono da preferirsi trattamenti alternativi con comprovato migliore profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento al seno, specialmente durante l'allattamento al seno di un neonato o di un neonato prematuro.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Si deve tuttavia considerare che quando si assume terapia antiipertensiva si possono occasionalmente verificare capogiro o sonnolenza quando si guidano veicoli o si usano macchinari, in particolare all'inizio del trattamento o quando si aumenta il dosaggio.

4.8 Effetti indesiderati

Losartan è stato valutato negli studi clinici nel modo seguente:

- in uno studio clinico controllato su ipertensione essenziale su > 3.000 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 > 9.000 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 > 7.7 00 pazienti adulti con insufficienza cardiaca cronica (vedere studi ELITE I, ELITE II e HAAL paragrafo 5.1)
- in uno studio clinico controllato su > 1.500 pazienti diabetici di tipo 2 di età uguale o superiore a 31 anni con proteinuria (vedere studio RENAAL, paragrafo 5.1)

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

La frequenza delle reazioni avverse elencate di seguito viene definita usando la convenzione seguente: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000), frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Reazione Avversa	Frequenza della reazione avversa per indicazione				Altro
	Ipertensione	**Pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra**	**Insufficienza cardiaca cronica**	**Ipertensione e diabete di tipo 2 con patologia renale**	**Esperienza Post-marketing**
Patologie del sistema emolinfopoietico					
anemia			comune		frequenza non nota
trombocitopenia					frequenza non nota
Disturbi del sistema immunitario					
reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche, angioedema * e vasculite**					raro
Disturbi psichiatrici					
depressione					frequenza non nota
Patologie del sistema nervoso					
capogiro	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					
vertigine	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) (compresi gli effetti ortostatici correlati alla dose)‖	non comune		comune	comune	

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana 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 con patologia renale**	**Esperienza Post-marketing**
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
anormalità della 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 e urinarie					
danno renale			comune		
insufficienza renale			comune		
Patologie dell'apparato 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

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana 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 con patologia renale**	**Esperienza Post-marketing**
Esami diagnostici					
iperpotassiemia	comune		non comune †	comune ‡	
aumento della alanina aminotransferasi (ALT) §	raro				
aumento dell' urea ematica, della creatinina sierica e del potassio sierico			comune		
iponatriemia					frequenza non nota
ipoglicemia				comune	

*Compresi gonfiore della laringe, della glottide, del viso, delle labbra, della faringe e/o della lingua (che causa ostruzione delle vie aeree); in alcuni di questi pazienti l'angioedema si era già verificato in passato con la somministrazione di altri medicinali, compresi gli ACE-inibitori

** Compresa la porpora di Henoch-Schönlein

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

†Comune in pazienti che ricevevano 150 mg di losartan invece di 50 mg

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

§Usualmente risolto con l'interruzione

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

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

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

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di intossicazione

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo. Le manifestazioni più probabili del sovradosaggio sarebbero ipotensione e tachicardia. Potrebbe 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 intraprendere 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 orale è indicata la somministrazione di una dose sufficiente di carbone attivo. Successivamente deve essere effettuato uno stretto monitoraggio dei parametri vitali. Se necessario i parametri vitali devono essere corretti.
Né Losartan né il metabolita attivo possono essere rimossi con l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II, Codice ATC C09CA01

5.1 Proprietà farmacodinamiche

NEO-LOTAN è un antagonista recettoriale dell'angiotensina II (tipo AT_1) di sintesi, per uso orale. L'angiotensina II, un potente vasocostrittore, è l'ormone attivo primario del sistema renina/angiotensina ed è un fattore determinante nella fisiopatologia dell'ipertensione.
L'angiotensina II si lega al recettore AT_1 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 AT_1. *In vitro* e *in vivo*, sia il Losartan che il suo metabolita carbossilico farmacologicamente attivo E-3174 bloccano ogni attività fisiologicamente rilevante dell'angiotensina II, indipendentemente dall'origine e dal processo di sintesi.

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

Durante la somministrazione di Losartan, la soppressione del feedback negativo dell'angiotensina II sulla secrezione della renina porta ad un aumento dell'attività della renina plasmatica (*Plasma Renin Activity*, PRA), che causa un aumento dell'angiotensina II nel plasma. Nonostante questi aumenti, vengono mantenute l'attività antiipertensiva e la soppressione della concentrazione di aldosterone plasmatico, il che indica un blocco efficace del recettore dell'angiotensina II. Dopo l'interruzione di Losartan, la PRA e i valori dell'angiotensina II ritornano entro tre giorni ai valori basali.

Sia il Losartan che il suo pricipale metabolita attivo hanno un'affinità molto maggiore per il recettore AT_1 che per il recettore AT_2. A parità di peso, il metabolita attivo è da 10 a 40 volte più attivo di Losartan.

<u>Studi sull'ipertensione</u>
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; è stato mantenuto il naturale ritmo diurno. Al termine dell'intervallo di dosaggio, la riduzione della pressione arteriosa è risultata pari al 70-80% dell'effetto rilevato 5-6 ore dopo la dose.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La sospensione del trattamento con Losartan in pazienti ipertesi non ha causato un brusco aumento della pressione arteriosa (rebound). Nonostante la significativa riduzione della pressione arteriosa, la somministrazione di Losartan non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sulla frequenza cardiaca.

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

Studio LIFE

Lo studio Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) è stato uno studio clinico randomizzato, in triplo cieco, con controllo attivo effettuato su 9.193 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 Losartan 50 mg o atenololo 50 mg in monosomministrazione giornaliera. In caso di mancato raggiungimento del livello pressorio desiderato (<140/90 mmHg), sono stati aggiunti 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. Per raggiungere il livello pressorio desiderato, sono stati inseriti nel regime terapeutico in caso di necessità altri trattamenti antiipertensivi, ad eccezione di ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II o betabloccanti.

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

L'endpoint primario era l'endpoint composito di mortalità e morbilità cardiovascolare misurate dalla riduzione dell'incidenza combinata di decesso cardiovascolare, ictus e infarto del miocardio. Nei due gruppi di trattamento la pressione arteriosa è stata significativamente ridotta in modo simile.
Il trattamento con Losartan ha dato luogo ad una riduzione del rischio nell'endpoint composito primario del 13% (p=0,021, intervallo di confidenza 95% 0,77-0,98) rispetto al trattamento con atenololo. Questo dato è stato attribuibile principalmente ad una riduzione di incidenza di ictus.
Il trattamento con Losartan ha ridotto il rischio di ictus del 25% rispetto al trattamento con atenololo (p=0,001, intervallo di confidenza 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 con atenololo nello studio LIFE rispetto alla morbilità/mortalità cardiovascolare non sono applicabili ai pazienti di razza nera con ipertensione e ipertrofia ventricolare sinistra.

Studio RENAAL

Lo studio Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan (RENAAL) è stato uno studio clinico controllato effettuato a livello mondiale su 1.513 pazienti con diabete di tipo 2 con proteinuria, con o senza ipertensione. Sono stati trattati con Losartan 751 pazienti. Obiettivo dello studio era la dimostrazione degli effetti nefro-protettivi di Losartan potassico nei confronti ed in aggiunta ai benefici legati al solo controllo pressorio.

Pazienti con proteinuria e una creatinina sierica di 1,3 – 3,0 mg/dl sono stati randomizzati al trattamento con Losartan 50 mg in monosomministrazione giornaliera, titolato se necessario, per ottenere una risposta pressoria, o al trattamento con placebo, in un contesto di una terapia antiipertensiva convenzionale che escludeva ACE-inibitori e antagonisti dell'angiotensina II.
I ricercatori hanno ricevuto istruzioni per titolare il medicinale in studio a 100 mg al giorno quando ritenuto appropriato. Il 72% dei pazienti ha assunto la dose giornaliera da 100 mg per la maggior

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 delle necessità in entrambi i gruppi di trattamento. 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 alla stadio finale (bisogno di dialisi o di trapianto) o decesso.

I risultati hanno mostrato che il trattamento con Losartan (327 eventi) paragonato al trattamento con 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 l'insufficienza renale allo stadio finale (p = 0,002); riduzione del rischio del 19,9% per l'insufficienza renale allo stadio finale o il decesso (p = 0,009); riduzione del rischio del 21,0% per il raddoppiamento della creatinina sierica o per l'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 dimostrato dal tasso di interruzione della terapia dovuto a reazioni avverse 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 per 48 settimane su 722 pazienti con insufficienza cardiaca (classe NYHA II-IV) non è stata osservata alcuna differenza fra i pazienti trattati con Losartan e quelli trattati con captopril rispetto all'endpoint primario di un cambiamento a lungo termine della funzionalità renale. L'osservazione dello studio ELITE I, che Losartan aveva ridotto il rischio di mortalità rispetto a captopril, non è stata confermata dal successivo studio ELITE II, che è sotto descritto.

Nello studio ELITE II Losartan 50 mg in monosomministrazione giornaliera (dosaggio iniziale 12,5 mg, aumentato a 25 mg e successivamente a 50 mg in monosomministrazione giornaliera) è stato confrontato con captopril 50 mg tre volte al giorno (dosaggio iniziale 12,5 mg, aumentato a 25 mg e

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

successivamente a 50 mg tre volte al giorno). L'endpoint primario di questo studio prospettico è stato la mortalità per tutte le cause.

In questo studio 3.152 pazienti con insufficienza cardiaca (classe NYHA II-IV) sono stati seguiti per quasi due anni (mediana: 1,5 anni) per determinare se Losartan fosse superiore a captopril nel ridurre la mortalità 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 controllati con farmaco di confronto (non controllati con placebo) in pazienti con insufficienza cardiaca la tollerabilità di Losartan è stata superiore a quella di captopril, misurata in base ad un'incidenza significativamente più bassa di interruzioni della terapia dovute a reazioni avverse e a una frequenza di tosse significativamente più bassa.

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

Duplice 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

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 e un tasso di filtrazione glomerulare > 30 ml/min/1,73 m^2. Ai pazienti con peso corporeo > 20 kg fino a < 50 kg sono stati somministrati 2,5, 25 o 50 mg al giorno di Losartan e ai pazienti con peso corporeo > 50 kg sono stati somministrati 5, 50 o 100 mg al giorno di Losartan. Alla fine di tre settimane, 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

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 consistente. Questi risultati sono stati confermati durante il periodo II dello studio nel quale i pazienti sono stati randomizzati per proseguire il trattamento con 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 mmHg 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 il trattamento con Losartan al dosaggio più basso in ogni gruppo, suggerendo ancora una volta che il dosaggio più basso in ogni gruppo non ha avuto un effetto antiipertensivo significativo.

Gli effetti a lungo termine di Losartan su crescita, pubertà e sviluppo in 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 cardiovascolare 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 urinarie/creatinina ≥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≤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, sommistrate 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 giornalere di 50 mg per peso corporeo <50 kg e100 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 sul VFG (9,4 (95% IC 0,4; 18,4) vs -4,0 (95% IC -13,1; 5,0) ml/min/1,73 m^2)). 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 VFG (18,9 (95% IC 5,2; 32,5) vs -13,4 (95% IC -27,3; 0,6)) ml/min/1,73 m^2.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 neonati che venivano definiti come 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 il goal della 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. Riassumendo, 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 1 ora e in 3-4 ore, rispettivamente.

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

Biotrasformazione
Circa il 14% di una dose di Losartan somministrata per via endovenosa o orale viene trasformata nel suo metabolita attivo. Dopo somministrazione orale o endovenosa di Losartan potassico marcato con ^{14}C, la radioattività presente nel plasma viene principalmente attribuita al Losartan e al suo metabolita attivo. In circa l'1% dei soggetti che hanno partecipato agli studi è stata osservata una conversione minima del Losartan nel suo metabolita attivo.

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

Eliminazione
Le clearance plasmatiche del Losartan e del suo metabolita attivo sono circa 600 ml/min e 50 ml/min, rispettivamente. Le clearance renali del Losartan e del suo metabolita sono circa 74 ml/min e 26 ml/min, rispettivamente. Quando il Losartan viene somministrato per via orale, circa il 4% della dose viene escreta immodificata nelle urine e circa il 6% della dose è escreta nelle urine in forma di metabolita attivo. Le farmacocinetiche del Losartan e del suo metabolita attivo, hanno un andamento lineare fino ad un dosaggio orale massimo di Losartan potassico di 200 mg.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 ^{14}C, la radioattività viene ritrovata per il 35% / 43% circa nelle urine e per il 58% / 50% nelle feci.

Caratteristiche nei 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 giovani ipertesi.

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

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

Le concentrazioni plasmatiche di Losartan non sono alterate in pazienti con una clearance della creatinina al di sopra di 10 ml/minuto. Rispetto ai pazienti con funzionalità 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 funzionalità renale o in emodialisi.

Nè Losartan nè 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 piccoli 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 raffrontano i bambini in età prescolare con gli adolescenti queste differenze diventano statisticamente significative. L'esposizione in neonati/bambini piccoli che tentano i primi passi 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 dei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito), un aumento dei livelli sierici della urea-N ed aumenti occasionali della creatinina sierica, una riduzione del peso del cuore (senza correlati istologici) e modificazioni gastrointestinali (lesioni della mucosa, ulcere, erosioni, emorragie). Come per altre sostanze che agiscono direttamente sul sistema renina-angiotensina, si è visto che losartan ha indotto reazioni avverse nella fase avanzata dello sviluppo fetale, che hanno causato morte fetale e malformazioni.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere
cellulosa microcristallina (E460)
lattosio monoidrato
amido di mais pregelatinizzato
magnesio stearato (E572)
idrossipropilcellulosa (E463)
ipromellosa (E464)
titanio diossido (E171)

Solvente
cellulosa microcristallina
carbossimeticellulosa sodica
acido citrico anidro
acqua purificata
gomma di xantano (E415)
metilidrossibenzoato (E218)
sodio fosfato monobasico monoidrato
potassio sorbato (E202)
carragenina calcio solfato, trisodio fosfato
aroma di agrume dolce
glicerina
propilidrossibenzoato (E216)
sodio citrato anidro
saccarina sodica
sorbitolo (E420) emulsione antischiuma (contiene acqua, polidimetilsilossano, C-14-18, mono e digliceridi, glicole polietilenico stearato, e glicole polietilenico.)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni
Dopo ricostituzione: 4 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Kit: Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare nella confezione originale
Conservare la sospensione preparata in frigorifero a 2-8° C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

I seguenti componenti sono confezionati in un kit:

- Una singola bustina di alluminio riempita con 500 mg di Losartan potassico polvere. La bustina è costituita dai seguenti materiali, dall'esterno all'interno e lo strato a contatto con il prodotto: PET/ Inchiostro/ Adesivo/ Foglio di alluminio/ Adesivo/ PE
- un flacone bianco di solvente da 473 ml, in polietilene ad alta densità (HDPE)
- un flacone ambrato trasparente o chiaro da 240 ml, in polietilene tereftalato (PET) con chiusura in polipropilene a prova di bambino per miscelare la sospensione

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- una siringa da 10 ml in polipropilene per dosaggio orale confezionata singolarmente con un adattatore in polietilene a bassa densità per il collo del flacone (*push-in bottle neck adapter*, PIBA) in un sacchetto in plastica.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Losartan sospensione è un liquido di colore bianco-biancastro dopo ricostituzione con la soluzione fornita.

Ricostituzione di NEO-LOTAN sospensione orale (per 200 ml di una sospensione da 2,5 mg/ml):
Aggiungere 200 ml di solvente al flacone da 240 ml in polietilene tereftalato (PET) fornito. Prima di aprire la bustina battere leggermente in modo delicato sul lato della bustina per facilitare il trasferimento del materiale. Aggiungere accuratamente l'intero contenuto della bustina nel flacone contenitore in PET contenente il solvente, battere leggermente il lato della bustina e capovolgere come necessario. È normale che un piccolo quantitativo di polvere residua rimanga aderente alla superficie interna della bustina. La bustina NON deve essere risciacquata. Collocare il tappo a vite sul flacone e agitare bene i contenuti per facilitare la dispersione. Dopo ricostituzione, Losartan sospensione è un liquido di colore bianco sporco. Rimuovere il tappo a vite, collocare l'adattatore per il collo del flacone sul flacone, e richiudere il flacone. La sospensione deve essere conservata in frigorifero a 2-8° C fino ad un massimo di 4 settimane. Agitare la sospensione prima di ogni utilizzo e ricollocare subito in frigorifero.

Eliminare il solvente in eccesso non usato nella preparazione della sospensione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Neopharmed Gentili S.r.l.
Via S.G. Cottolengo, 15 – 20143 Milano

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

"2,5 mg/ml polvere e solvente per sospensione orale" 1 bustina AL 500 mg polvere + 1 flacone HDPE solvente + 1 flacone ricost. PET + 1 siringa PP da 10 ml AIC n. 029385059

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021

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