

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Losartan Ranbaxy 50 mg compresse rivestite con film  
Losartan Ranbaxy 100 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film da 50 mg contiene: 50 mg di losartan potassico equivalente a 45,76 mg di losartan.

Ogni compressa rivestita con film da 100 mg contiene: 100 mg di losartan potassico equivalente a 91,52 mg di losartan.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film da 50 mg contiene 30,98 mg di lattosio.

Ogni compressa rivestita con film da 100 mg contiene 61,96 mg di lattosio.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Losartan Ranbaxy 50 mg compresse rivestite con film:  
compresse bianco-biancastre, rotonde, biconvesse, rivestite con film con impresso "L3" su un lato e lisce sull'altro lato.

Losartan Ranbaxy 100 mg compresse rivestite con film:  
compresse bianco-biancastre, rotonde, biconvesse, rivestite con film con impresso "L4" su un lato e lisce sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti e nei bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni.
- Trattamento della patologia renale in pazienti con ipertensione e diabete mellito di tipo 2 con proteinuria  $\geq 0,5$  g/die nel contesto di una terapia antipertensiva.-
- Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica negli adulti, quando il trattamento con gli ACE- inibitori 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  $\leq 40\%$  e devono essere stabilizzati clinicamente con il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica.

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

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

### Posologia

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

Losartan Ranbaxy può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

### Ipertensione

Per la maggior parte dei pazienti, il dosaggio abituale iniziale e di mantenimento è 50 mg in monosomministrazione giornaliera. L'effetto antipertensivo 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 Ranbaxy può essere somministrato con altri farmaci antipertensivi, specialmente con i diuretici (ad esempio idroclorotiazide).

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

Il dosaggio abituale è 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 Ranbaxy può essere somministrato con altri farmaci antipertensivi (ad esempio diuretici, calcioantagonisti, alfa- o beta- bloccanti, e farmaci a meccanismo d'azione centrale) e con insulina ed altri agenti ipoglicemizzanti di uso comune (ad esempio sulfaniluree, glitazoni e inibitori della glicosidasi).

### Insufficienza cardiaca

Il dosaggio iniziale di Losartan Ranbaxy in pazienti con insufficienza cardiaca è 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 ad un massimo di 150 mg in monosomministrazione giornaliera) in base alla tollerabilità del paziente.

### Riduzione del rischio di ictus nei pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra documentata dall'ECG

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

### Popolazioni speciali

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

In pazienti con deplezione del volume intravascolare (ad esempio 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 nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica

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

#### Popolazione pediatrica

Ci sono dati limitati sull'efficacia e sulla sicurezza del losartan potassico nel trattamento dell'ipertensione nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 16 anni (vedere paragrafo 5.1 "Proprietà farmacodinamiche"). Sono disponibili dati limitati di farmacocinetica nei bambini ipertesi di età superiore ad un mese (vedere paragrafo 5.2 "Proprietà farmacocinetiche").

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

Nei pazienti di peso >50 kg, il dosaggio abituale è 50 mg in monosomministrazione giornaliera. In casi eccezionali il dosaggio può essere aggiustato fino ad un massimo di 100 mg in monosomministrazione giornaliera. I dosaggi superiori a 1,4 mg/kg (o superiori a 100 mg) al giorno non sono stati studiati nei pazienti pediatrici.

Il losartan potassico non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 anni, in quanto i dati disponibili in questo gruppo di pazienti sono limitati.

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

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

#### Uso negli anziani

Sebbene si deve valutare l'inizio di una terapia con 25 mg nei pazienti di età superiore a 75 anni, nell'anziano non è di solito necessario un aggiustamento del dosaggio.

### **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 epatica.

### **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

Nei pazienti ipovolemici e/o con deplezione di sodio a seguito di forte terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito, è probabile che si verifichi ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose e dopo aver aumentato la dose. Queste condizioni devono essere corrette prima della somministrazione del losartan potassico oppure deve essere utilizzata una dose iniziale più bassa (vedere paragrafo 4.2). Questo vale anche per i bambini dai 6 ai 18 anni di età.

#### Squilibrio elettrolitico

Devono essere presi in considerazione gli squilibri elettrolitici che sono comuni nei pazienti con compromissione renale, con o senza diabete. In uno studio clinico condotto su pazienti affetti da diabete di tipo 2 con nefropatia, l'incidenza di iperkaliemia è risultata più alta nel gruppo trattato con il losartan potassico rispetto al gruppo 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 potassico 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 del losartan nei pazienti cirrotici, deve essere presa in considerazione una dose più bassa per i pazienti con anamnesi di compromissione epatica. Non c'è esperienza terapeutica con il losartan potassico nei pazienti con compromissione epatica grave. Pertanto, il losartan potassico non deve essere somministrato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2). Il losartan potassico non è raccomandato nei bambini con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

#### Compromissione renale

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina, sono stati segnalati cambiamenti della funzionalità renale, inclusa insufficienza renale (in particolare, nei pazienti la cui funzionalità renale dipende dal sistema renina-angiotensina-aldosterone quali quelli con insufficienza cardiaca grave o con disfunzione renale pre-esistente). Come per altri medicinali che hanno effetti sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono stati segnalati anche aumenti dell'urea ematica e della creatinina sierica nei 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. Il losartan potassico 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 renale

Il losartan potassico non è raccomandato nei bambini con tasso di filtrazione glomerulare <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, in quanto non ci sono dati disponibili (vedere anche paragrafo 4.2).

La funzionalità renale deve essere monitorata con regolarità nel corso della terapia con il losartan potassico in quanto può andare incontro a deterioramento. Questo vale in modo particolare quando il losartan potassico 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 del losartan potassico ed ACE-inibitori. Pertanto, non è raccomandato il loro uso concomitante (vedere paragrafo 4.5).

#### Trapianto di rene

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

#### Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario generalmente non rispondono ai medicinali antipertensivi che agiscono tramite inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di Losartan Ranbaxy non è raccomandato.

#### Cardiopatía coronarica e malattia cerebrovascolare

Come con altri agenti antipertensivi, una riduzione eccessiva della pressione sanguigna nei pazienti con ischemia cardiovascolare e malattia cerebrovascolare può causare infarto del miocardio o ictus.

#### Insufficienza cardiaca

Come con 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 grave ipotensione arteriosa e compromissione della funzionalità renale (spesso acuta).

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

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

Come con altri farmaci vasodilatatori, si deve prestare particolare cautela nei pazienti con stenosi delle valvole aortica o mitrale, o con cardiomiopia ipertrofica ostruttiva.

#### Eccipienti

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

#### Gravidanza

La terapia con il losartan potassico non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che la prosecuzione della terapia con il losartan sia ritenuta essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono passare ad una terapia antipertensiva alternativa che abbia un documentato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con il losartan potassico 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, il losartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nel ridurre la pressione

sanguigna nella popolazione di razza nera rispetto a quella di razza non nera, forse a causa di una maggiore prevalenza di una condizione di bassa renina nella popolazione nera ipertesa.

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

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

Il losartan viene metabolizzato in prevalenza dal citocromo P450 (CYP2C9) a metabolita attivo carbossiacido. In uno studio clinico è stato riportato che il fluconazolo (inibitore del CYP2C9) diminuisce l'esposizione al metabolita attivo di circa il 50%. È stato rilevato che il trattamento concomitante del losartan con la 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 la fluvastatina (debole inibitore del CYP2C9).

Come con altri medicinali che bloccano l'angiotensina-II o i suoi effetti, l'uso concomitante di altri medicinali che provocano ritenzione di potassio (ad esempio diuretici risparmiatori di potassio: amiloride, triamterene, spironolattone) o, possono aumentare i livelli di potassio (ad esempio 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 segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche del litio e tossicità. Sono stati segnalati anche casi molto rari con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. La somministrazione concomitante del litio con il losartan potassico deve essere intrapresa con cautela. Se questa associazione viene ritenuta essenziale, si raccomanda 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 gli inibitori selettivi della COX-2, l'acido acetilsalicilico a dosi antinfiammatorie e i FANS non selettivi), può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. 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 pre-esistente. La somministrazione contemporanea deve essere effettuata con cautela, specialmente negli anziani. 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.

Il duplice blocco (per esempio con l'aggiunta di un ACE-inibitore ad un recettore antagonista dell'angiotensina-II) deve essere limitato a casi individualmente definiti con stretto monitoraggio della funzionalità renale. Alcuni studi hanno mostrato che in pazienti con patologia aterosclerotica stabilizzata, insufficienza cardiaca, o con diabete con danno d'organo, il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone è associato ad una maggiore frequenza di ipotensione, sincope,

iperkaliemia, ed alterazioni della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

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

##### Gravidanza

L'uso di losartan potassico non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

L'uso di losartan potassico è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità conseguente all'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza, non ha dato risultati conclusivi; tuttavia, non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con Inibitori del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRAs), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con il losartan potassico deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

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

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

##### Allattamento

Poiché non è noto se il losartan potassico venga escreto nel latte materno durante l'allattamento, il losartan potassico non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con profili di sicurezza meglio stabiliti specialmente durante l'allattamento di un neonato o di un prematuro.

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

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, deve essere tenuto in considerazione il fatto che si possono occasionalmente verificare capogiri o sonnolenza quando si guidano veicoli o si usano macchinari durante la terapia antipertensiva, in particolare all'inizio della terapia o con l'aumento della dose.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Losartan Ranbaxy è stato studiato nei seguenti studi clinici:

- In uno studio clinico controllato in > 3000 pazienti adulti di 18 anni e più per l'ipertensione essenziale.
- In uno studio clinico controllato su 177 pazienti pediatriche ipertesi da 6 a 16 anni di età.
- In uno studio clinico controllato in > 9000 pazienti ipertesi da 55 a 80 anni di età con ipertrofia ventricolare sinistra (vedere studio LIFE, paragrafo 5.1).
- In uno studio clinico controllato in 7700 pazienti adulti con insufficienza cardiaca cronica (vedere studi ELITE I, ELITE II e HEAAL, paragrafo 5.1).
- In uno studio clinico controllato in > 1500 pazienti diabetici di tipo 2 di 31 anni di età e oltre con proteinuria (vedere studio RENAAL, paragrafo 5.1).

In questi studi clinici l'effetto indesiderato più comune è stato il capogiro.

La frequenza degli effetti indesiderati elencati di seguito viene definita usando la seguente convenzione:

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

**Tabella 1. Frequenza di effetti indesiderati identificati dagli studi clinici controllati con placebo e dall'esperienza post-marketing**

Effetti indesiderati	Frequenza dell'effetto indesiderato da indicazione				Altro
	Ipertensione	Pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra	Insufficienza cardiaca cronica	Ipertensione e diabete di tipo 2 con patologia renale	
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>					
anemia			comune		frequenza non nota
trombocitopenia					frequenza non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>					
Reazioni da ipersensibilità, reazioni anafilattiche, angioedema* e vasculite**, iperpotassiemia					raro
<b>Disturbi psichiatrici</b>					
depressione					frequenza non nota
<b>Patologie del sistema nervoso</b>					
capogiro	comune	comune	comune	comune	
sonnolenza	non comune				
cefalea	non comune		non comune		
disturbi del sonno	non comune				



parestesia			raro		
emicrania					frequenza non nota
disgeusia					frequenza non nota
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>					
vertigini	comune	comune			
tinnito					frequenza non nota
<b>Patologie cardiache</b>					
palpitazioni	non comune				
angina pectoris	non comune				
sincope			raro		
fibrillazione atriale			raro		
accidente cerebrovascolare			raro		
<b>Patologie vascolari</b>					
Ipotensione (ortostatica) (compresi effetti ortostatici correlati alla dose) <sup>¶</sup>	non comune		comune	comune	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>					
dispnea			non comune		
tosse			non comune		frequenza non nota
<b>Patologie gastrointestinali</b>					
dolore addominale	non comune				
stitichezza	non comune				
diarrea			non comune		frequenza non nota
nausea			non comune		
vomito			non comune		
<b>Patologie epatobiliari</b>					
pancreatite					frequenza non nota
epatite					raro
anormalità della funzione epatica					frequenza non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>					
orticaria			non comune		frequenza non nota
prurito			non comune		frequenza non nota
eruzione cutanea	non comune		non comune		frequenza non nota

fotosensibilità					frequenza non nota
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>					
mialgia					frequenza non nota
artralgia					frequenza non nota
rabdomiolisi					frequenza non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>					
compromissione renale			comune		
insufficienza renale			comune		
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>					
disfunzione erettile/impotenza					frequenza non nota
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>					
astenia	non comune	comune	non comune	comune	
affaticamento	non comune	comune	non comune	comune	
edema	non comune				
malessere					frequenza non nota
<b>Esami diagnostici</b>					
iperpotassiemia	comune		non comune†	comune‡	
aumenti livelli di alanina aminotransferasi (ALT) §	raro				
Aumento nel sangue dei livelli di urea, di creatinina e di potassio sierico			comune		
Iponatriemia					frequenza non nota
ipoglicemia				comune	

\*Compresi gonfiore di laringe, glottide, viso, labbra, faringe e/o lingua (che causano ostruzione delle vie aeree); in alcuni di questi pazienti è stato riferito in passato angioedema in combinazione con la somministrazione di altri medicinali, compresi gli ACE-inibitori

\*\*Compresa porpora di Schönlein-Henoch

|| Specialmente nei pazienti con deplezione intravascolare, ad esempio pazienti con insufficienza cardiaca o in trattamento con alte dosi di diuretici.

†Comune in pazienti che hanno assunto 150 mg di losartan invece di 50 mg

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

§Di solito si è risolto dopo la sospensione del medicinale

I seguenti effetti indesiderati si manifestano più frequentemente in pazienti in trattamento con losartan che in quelli trattati con il placebo (frequenza non nota): mal di schiena, infezioni del tratto urinario, sintomi simil-influenzali.

#### *Patologie renali e urinarie*

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, nei pazienti a rischio sono state segnalate alterazioni della 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 degli effetti indesiderati nei pazienti pediatrici sembra essere simile a quello osservato nei

pazienti adulti.

I dati nella popolazione pediatrica sono limitati.

## **4.9 Sovradosaggio**

#### *Sintomi di intossicazione*

Sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo. I sintomi più probabili, a seconda dell'entità del sovradosaggio, sono ipotensione, tachicardia. Può verificarsi bradicardia da stimolazione parasimpatica vagale.

#### *Trattamento dell'intossicazione*

Se si dovesse verificare ipotensione sintomatica, deve essere istituito 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 il losartan né il metabolita attivo possono essere rimossi con l'emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

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

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

vasocostrizione e il rilascio dell'aldosterone. Inoltre, l'angiotensina II stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce.

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.

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

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

Sia il 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 del losartan.

### Studi sull'ipertensione

Negli studi clinici controllati, la monosomministrazione giornaliera del losartan potassico 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 del losartan potassico nei pazienti ipertesi non ha dato luogo ad un aumento brusco della pressione arteriosa (rimbalzo). Nonostante il marcato decremento della pressione arteriosa, il losartan non ha avuto effetti clinici significativi sulla frequenza cardiaca.

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

### Studio LIFE-

Lo studio Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension [studio LIFE] è stato uno studio randomizzato in triplo cieco, controllato in attivo, condotto su 9193 pazienti ipertesi dai 55 agli 80 anni con ipertrofia ventricolare sinistra documentata all'ECG. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere il losartan potassico 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 stato aggiunto prima l'idroclorotiazide (12,5 mg) e, al bisogno, la dose di losartan potassico o di atenololo è stato successivamente portato a 100 mg in monosomministrazione giornaliera. Sono stati aggiunti se necessario altri farmaci antipertensivi, ad eccezione di ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II o beta-bloccanti per raggiungere il livello pressorio desiderato.

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

L'endpoint primario era l'endpoint composito di mortalità e morbilità cardiovascolari misurate dalla riduzione dell'incidenza combinata di decesso cardiovascolare, ictus e infarto del miocardio. La pressione arteriosa è stata diminuita significativamente a livelli simili nei due gruppi. Il trattamento con il losartan potassico ha dato luogo ad una riduzione del rischio del 13,0% ( $p=0,021$ , intervallo di confidenza al 95 % 0,77-0,98) rispetto all'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 il losartan potassico ha ridotto il rischio di ictus del 25% rispetto all'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 il losartan potassico 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 l'atenololo. Pertanto, i risultati osservati con il losartan potassico in confronto all'atenololo nello studio LIFE rispetto alla morbilità/mortalità cardiovascolare non sono applicabili ai pazienti di razza nera con ipertensione ed ipertrofia ventricolare sinistra.

#### Studio RENAAL

Lo studio Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan, studio RENAAL, è stato uno studio clinico controllato effettuato a livello mondiale in 1513 pazienti con diabete di tipo 2 con proteinuria, con o senza ipertensione. 751 pazienti sono stati trattati con il losartan potassico. L'obiettivo dello studio era di dimostrare un effetto nefroprotettivo del losartan potassico nei confronti ed in aggiunta ai benefici legati al controllo pressorio.

I pazienti con proteinuria e una creatinina sierica pari a 1,3 – 3,0 mg/dl sono stati randomizzati al trattamento con il losartan potassico 50 mg in monosomministrazione giornaliera, titolato se necessario, per raggiungere una risposta pressoria, o con placebo, in un contesto di terapia antipertensiva 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; il 72% dei pazienti ha preso la dose giornaliera da 100 mg per la maggior parte del tempo. Altri agenti antipertensivi (diuretici, calcioantagonisti, alfa- e beta-bloccanti e anche antipertensivi 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 il losartan potassico (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 il losartan potassico: 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 il losartan potassico è stato generalmente ben tollerato, come mostrato dal tasso di interruzione della terapia dovuta ad eventi avversi che è risultato paragonabile al gruppo placebo.

### Studio HEAAL

Lo studio Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan (HEAAL) era uno studio clinico controllato condotto a livello mondiale su 3834 pazienti dai 18 ai 98 di età con insufficienza cardiaca (classe NYHA-II-IV) che erano intolleranti al trattamento con ACE-inibitori. I pazienti sono stati randomizzati ricevendo 50 mg o 150 mg una volta al giorno di losartan, nel corso di una terapia convenzionale, con esclusione degli ACE-inibitori.

I pazienti sono stati seguiti per oltre 4 anni (una media di 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 ai 50 mg di losartan (889 eventi) ha determinato una riduzione del rischio del 10,1% ( $p=0,027$  95% IC 0,82%-0,99) nel numero di pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario composito. Ciò è dovuto principalmente alla riduzione dell'incidenza di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Il trattamento con 150 mg di losartan ha ridotto del 13,5% il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca relativo al trattamento con 50 mg di losartan ( $p=0,025$  95% IC 0,76-0,98). Il tasso di morte per tutte le cause non differiva significativamente nei due gruppi in trattamento. Compromissione renale, ipotensione e iperkaliemia erano più comuni nel gruppo trattato con 150 mg, ma questi effetti indesiderati non hanno portato a più significative interruzioni del trattamento nel gruppo trattato con 150 mg.

### Studi ELITE I ed ELITE II

Nello studio ELITE condotto in 48 settimane su 722 pazienti con insufficienza cardiaca (NYHA classe II-IV) non è stata osservata alcuna differenza fra i pazienti trattati con il losartan potassico e quelli trattati con il captopril rispetto all'endpoint primario di un cambiamento a lungo termine della funzione renale. L'osservazione dello studio ELITE I che, rispetto al captopril, il losartan potassico ha ridotto il rischio di mortalità, non è stata confermata dal successivo studio ELITE II, descritto sotto.

Nello studio ELITE II, il losartan potassico 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 il captopril 50 mg tre volte al giorno (dose iniziale 12,5 mg, aumentata a 25 mg e poi a 50 mg tre volte al giorno). L'endpoint primario di questo studio prospettico è stato la mortalità per tutte le cause.

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

In entrambi gli studi clinici controllati dal farmaco di confronto (non controllati dal placebo) nei pazienti con insufficienza cardiaca, la tollerabilità del losartan potassico è stata superiore a quella del captopril misurata in base ad un'incidenza significativamente più bassa di interruzioni della terapia dovute agli effetti indesiderati ed una frequenza di tosse significativamente più bassa.

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

## Popolazione pediatrica

### Ipertensione pediatrica

Gli effetti antipertensivi 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<sup>2</sup>. Ai pazienti con peso corporeo > 20 kg fino a < 50 kg sono stati somministrati 2,5, 25 o 50 mg/die di losartan e ai pazienti con peso corporeo > 50 kg sono stati somministrati 5,50 o 100 mg/die di losartan potassico. Alla fine di tre settimane, la somministrazione del losartan potassico in monosomministrazione giornaliera ha diminuito la pressione arteriosa diastolica 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 antipertensiva coerente. Questi risultati sono stati confermati durante il periodo II dello studio nel quale i pazienti sono stati randomizzati a continuare il losartan potassico 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 il losartan potassico a dosaggio più basso in ciascun gruppo, suggerendo ancora una volta che il dosaggio più basso in ciascun gruppo non ha avuto un effetto antipertensivo 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 antipertensiva con il losartan potassico durante l'infanzia per ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolari non è stata accertata.

Nei bambini ipertesi (N=60) e normotesi (N=246) con proteinuria, l'effetto di losartan sulla proteinuria è stato valutato in uno studio clinico di 12 settimane controllato con placebo e attivo (amlodipina). La proteinuria è stata definita come rapporto creatinina/proteine urinarie di  $\geq 0,3$ . I pazienti ipertesi (da 6 a 18 anni di età) sono stati randomizzati ricevendo sia il losartan (n=30) che l'amlodipina (n=30). I pazienti normotesi (da 1 a 18 anni di età) sono stati randomizzati ricevendo sia il losartan (n=122) o il placebo (n=124). Il losartan è stato somministrato a dosi da 0,7 mg/kg a 1,4 mg/kg (fino ad un massimo di 100 mg al giorno). L'amlodipina è stata somministrata a dosi da 0,05 mg/kg a 0,2 mg/kg (fino ad un massimo di 5 mg al giorno).

Nel complesso, dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti trattati con losartan hanno manifestato una riduzione statisticamente significativa al basale della proteinuria del 36% rispetto all'1% del

gruppo placebo/amlodipina ( $p < 0,001$ ). I pazienti ipertesi in trattamento con losartan hanno manifestato una riduzione al basale della proteinuria del 41,5% (95% IC -29,9; - 5,1) rispetto al +2,4% (95% IC -22,2; 14,1) del gruppo amlodipina. L'abbassamento della pressione sanguigna sistolica e diastolica è risultata maggiore nel gruppo losartan (-5,5/-3,8 mmHg) rispetto al gruppo amlodipina (-0,1/+0,8 mmHg). Nei bambini normotesi è stato osservato un piccolo abbassamento della pressione sanguigna nel gruppo losartan (-3,7/-3,4 mmHg) rispetto al gruppo placebo. Non è stata osservata alcuna correlazione significativa tra la diminuzione della proteinuria e la pressione sanguigna, tuttavia è possibile che il calo della pressione sanguigna sia stato responsabile, in parte, della diminuzione della proteinuria nel gruppo trattato con losartan. Gli effetti a lungo termine della riduzione della proteinuria nei bambini non è stato studiato.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

In seguito a somministrazione orale, il losartan potassico 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

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

### Biotrasformazione

Circa il 14% di una dose di losartan somministrata per via endovenosa o orale viene trasformata nel suo metabolita attivo. Dopo somministrazione orale o endovenosa di losartan potassico marcato con  $^{14}\text{C}$ , la radioattività circolante nel plasma viene principalmente attribuita al losartan e al suo metabolita attivo. È stata osservata una conversione minima del losartan nel suo metabolita attivo in circa l'un per cento 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  $^{14}\text{C}$ , la radioattività viene ritrovata per il 35% / 43% circa nelle urine e per il 58% / 50% nelle feci.



### Caratteristiche dei pazienti

Le concentrazioni plasmatiche del 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 i paragrafi 4.2 e 4.4).

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

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

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

### Farmacocinetica nei pazienti pediatrici

La farmacocinetica del 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 (dosi medie).

I risultati hanno mostrato che il metabolita attivo viene formato dal losartan in tutti i gruppi di età. I risultati hanno mostrato che le farmacocinetiche del 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 particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia generale, genotossicità e carcinogenicità potenziale. In studi di tossicità a dosaggio ripetuto, la somministrazione di losartan potassico 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 il losartan ha indotto effetti indesiderati nella fase avanzata dello sviluppo fetale, che hanno causato morte fetale e malformazioni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

*Eccipienti intra-granulari*

cellulosa microcristallina

lattosio

amido di mais pregelatinizzato

magnesio stearato

*Eccipienti extra-granulari*

cellulosa microcristallina

amido di mais pregelatinizzato

magnesio stearato

silice colloidale anidra

talco

Rivestimento:

ipromellosa

titanio diossido (E171)

propilene glicole idrossipropilcellulosa

talco

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Questo medicinale non richiede particolari precauzioni per la conservazione.

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

Blisters in OPA/Al/PVC/Al

Strip in Al/Al

Losartan Ranbaxy 50 mg compresse rivestite con film: confezioni da 14, 28, 56 e 98 compresse

Losartan Ranbaxy 100 mg compresse rivestite con film: confezioni da 14, 28, 56 e 98 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 – 20121 Milano

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

- AIC n. 039225014 50 mg compresse rivestite con film – 14 cpr. in blister OPA/Al/PVC/Al
- AIC n. 039225026 50 mg compresse rivestite con film – 28 cpr. in blister OPA/Al/PVC/Al
- AIC n. 039225038 50 mg compresse rivestite con film – 56 cpr. in blister OPA/Al/PVC/Al

- AIC n. 039225040 50 mg compresse rivestite con film – 14 cpr. in strip Al/Al
- AIC n. 039225053 50 mg compresse rivestite con film – 28 cpr. in strip Al/Al
- AIC n. 039225065 50 mg compresse rivestite con film – 56 cpr. in strip Al/Al

- AIC n. 039225077 100 mg compresse rivestite con film – 56 cpr. in strip Al/Al
- AIC n. 039225089 100 mg compresse rivestite con film – 28 cpr. in strip Al/Al
- AIC n. 039225091 100 mg compresse rivestite con film – 14 cpr. in strip Al/Al

- AIC n. 039225103 100 mg compresse rivestite con film – 14 cpr. in blister OPA/Al/PVC/Al
- AIC n. 039225115 100 mg compresse rivestite con film – 28 cpr. in blister OPA/Al/PVC/Al
- AIC n. 039225127 100 mg compresse rivestite con film – 56 cpr. in blister OPA/Al/PVC/Al

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**Settembre 2009**

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