

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

COZAAR 12.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

COZAAR 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

COZAAR 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο COZAAR 12.5 mg περιέχει 12.5 mg καλιούχο λοσαρτάνη

Κάθε δισκίο COZAAR 50 mg περιέχει 50 mg καλιούχο λοσαρτάνη

Κάθε δισκίο COZAAR 100 mg περιέχει 100 mg καλιούχο λοσαρτάνη .

Κάθε δισκίο COZAAR 12.5 mg περιέχει 25.25 mg λακτόζη μονοϋδρική

Κάθε δισκίο COZAAR 50 mg περιέχει 25.5 mg λακτόζη μονοϋδρική

Κάθε δισκίο COZAAR 100 mg περιέχει 51.0 mg λακτόζη μονοϋδρική

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

COZAAR 12.5 mg δισκίο

Μπλέ οβάλ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένο το 11 στη μία πλευρά και επίπεδα στην άλλη.

COZAAR 50 mg δισκίο

Λευκά, οβάλ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένο το 952 στη μία πλευρά και διχοτομούμενα στην άλλη

Το δισκίο μπορεί να διχοτομηθεί σε δύο ίσα μέρη.

COZAAR 100 mg δισκίο

Λευκά, σχήματος σταγόνας δάκρεως, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένο το 960 στη μία πλευρά και επίπεδα στην άλλη

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες και σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6-18 ετών.
- Θεραπεία της νεφρικής νόσου σε ενήλικες ασθενείς με υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με πρωτεϊνουρία ≥ 0.5 g/ημερησίως ως σκέλος της αντιϋπερτασικής θεραπείας.
- Θεραπεία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (σε ασθενείς ηλικίας ≥ 60 ετών), όταν η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) δεν θεωρείται κατάλληλη λόγω ασυμβατότητας, *ιδιαίτερα λόγω βήχα* ή αντένδειξης. Στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που έχουν σταθεροποιηθεί με έναν αναστολέα ΜΕΑ δεν πρέπει να γίνει αλλαγή σε θεραπεία με λοσαρτάνη.
Οι ασθενείς πρέπει να έχουν κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας ≤ 40 %, και πρέπει να είναι κλινικά σταθεροί και να λαμβάνουν ένα καθιερωμένο δοσολογικό σχήμα θεραπείας για χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.
- Μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου σε ενήλικες υπερτασικούς ασθενείς με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας που έχει διαγνωσθεί μέσω ΗΚΓ (βλέπε παράγραφο 5.1

μελέτη LIFE, Φυλή).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα δισκία λοσαρτάνης πρέπει να καταπίνονται με ένα ποτήρι νερό.
Το COZAAR μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Υπέρταση

Η συνήθης δόση έναρξης και συντήρησης είναι 50 mg μία φορά την ημέρα για τους περισσότερους ασθενείς. Το μέγιστο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται σε 3-6 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν ένα επιπρόσθετο όφελος με την αύξηση της δόσης έως 100 mg μία φορά ημερησίως (το πρωί).

Η λοσαρτάνη μπορεί να χορηγηθεί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, ιδιαίτερα με διουρητικά (π.χ. υδροχλωροθειαζίδη).

Υπερτασικοί ασθενείς με διαβήτη τύπου II με πρωτεϊνουρία >0.5 g/ημέρα

Η συνήθης αρχική δόση είναι 50mg μία φορά ημερησίως. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 100 mg μία φορά ημερησίως βάσει της ανταπόκρισης της αρτηριακής πίεσης από τον πρώτο μήνα και εφεξής έναρξης της θεραπείας. Η λοσαρτάνη μπορεί να χορηγηθεί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες (π.χ. διουρητικά, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, αλφα- ή βήτα- αναστολείς και παράγοντες που δρουν κεντρικά) καθώς επίσης με ινσουλίνη και άλλους συνήθεις χορηγούμενους υπογλυκαιμικούς παράγοντες (π.χ. σουλφονουλιδίες, γλιταζόνες και αναστολείς της γλυκοσιδάσης).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η συνήθης αρχική δόση της λοσαρτάνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι 12.5 mg μία φορά την ημέρα. Η δόση γενικά πρέπει να τιτλοποιείται σε εβδομαδιαία διαστήματα (π.χ. 12.5 mg ημερησίως, 25 mg ημερησίως, 50 mg ημερησίως) μέχρι τη συνήθη δόση συντήρησης των 50mg μία φορά την ημέρα, ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς.

Μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου σε υπερτασικούς ασθενείς με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας που έχει διαγνωσθεί με ΗΚΓ.

Η συνήθης αρχική δόση είναι 50 mg της λοσαρτάνης, μία φορά ημερησίως. Μία μικρή δόση υδροχλωροθειαζίδης θα πρέπει να προστεθεί και/ή η δόση της λοσαρτάνης θα πρέπει να αυξηθεί σε 100mg μία φορά ημερησίως, βάσει της ανταπόκρισης της αρτηριακής πίεσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Χρήση σε ασθενείς με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο.

Για ασθενείς με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο (π.χ. αυτοί που λαμβάνουν θεραπεία με μεγάλες δόσεις διουρητικών), πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο μίας αρχικής δόσης των 25 mg μία φορά ημερησίως (βλέπε παράγραφο 4.4).

Χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

Χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο μίας μικρότερης δόσης σε ασθενείς με ιστορικό ηπατικής δυσλειτουργίας. Δεν υπάρχει θεραπευτική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Γι αυτό, η λοσαρτάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της λοσαρτάνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6-18 ετών για τη θεραπεία της υπέρτασης (βλέπε παράγραφο 5.1)

Διατίθενται περιορισμένα στοιχεία φαρμακοκινητικής σε υπερτασικά παιδιά ηλικίας άνω του ενός μηνός (βλέπε παράγραφο 5.2).

Για ασθενείς που μπορούν να καταπιούν δισκία, η συνιστώμενη δόση είναι 25 mg μία φορά ημερησίως σε ασθενείς >20 έως <50 kg. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις η δόση μπορεί να αυξηθεί έως το μέγιστο των 50 mg, μία φορά ημερησίως. Η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης.

Σε ασθενείς με βάρος > 50 kg, η συνήθης δόση είναι 50 mg μία φορά ημερησίως. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις η δόση μπορεί να αναπροσαρμοσθεί στο μέγιστο των 100 mg μία φορά ημερησίως. Δόσεις μεγαλύτερες από 1.4 mg/kg (ή πάνω από 100 mg) ημερησίως δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Η λοσαρτάνη δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών, καθώς υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σ' αυτές τις κατηγορίες ασθενών.

Δεν συνιστάται σε παιδιά με ρυθμό σπειραματικής διήθησης < 30ml/min/1.73m² καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Η λοσαρτάνη δεν συνιστάται επίσης σε παιδιά με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Χρήση σε ηλικιωμένους

Παρόλο που πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την έναρξη της θεραπείας με 25 mg σε ασθενείς ηλικίας πάνω από 75 ετών, δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλέπε παράγραφο 4.4 και 6.1).
2^ο και 3^ο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.6).
Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερευαισθησία

Αγγειοοίδημα. Ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος (οίδημα του προσώπου, των χειλέων, του λαιμού και/ ή της γλώσσας) πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλέπε παράγραφο 4.8).

Υπόταση και διαταραχή ισοζυγίου Ηλεκτρολυτών / Υγρών

Σε ασθενείς με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο και/ή μειωμένο νάτριο, σ' εκείνους που λαμβάνουν θεραπεία με μεγάλες δόσεις διουρητικών, που είναι σε δίαιτα με περιορισμό αλατιού, έχουν διάρροια ή εμετό, μπορεί να εμφανισθεί συμπτωματική υπόταση, ειδικά μετά την πρώτη δόση και κατά την αύξηση της δόσης. Οι καταστάσεις αυτές θα πρέπει να διορθώνονται πριν από τη χορήγηση της λοσαρτάνης ή θα πρέπει να χορηγείται μία χαμηλότερη αρχική δόση του φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.2) Αυτό επίσης εφαρμόζεται στα παιδιά ηλικίας 6 έως 18 ετών.

Διαταραχή ισοζυγίου ηλεκτρολυτών

Διαταραχές του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών είναι συνήθεις σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, με ή χωρίς διαβήτη και θα πρέπει να ρυθμίζονται. Σε μία κλινική μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με νεφροπάθεια, η συχνότητα υπερκαλιμίας ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με λοσαρτάνη, όπως συγκρίθηκε με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.8). Για το λόγο αυτό, οι συγκεντρώσεις του καλίου και οι τιμές κάθαρσης κρεατινίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Ιδιαίτερα οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30-50 ml/min θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Η ταυτόχρονη χορήγηση καλιο-συντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου και υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο μαζί με λοσαρτάνη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ηπατική δυσλειτουργία

Βάσει στοιχείων φαρμακοκινητικής τα οποία υποδεικνύουν σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων της λοσαρτάνης στο πλάσμα σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο μίας χαμηλότερης δόσης για τους ασθενείς με ιστορικό ηπατικής δυσλειτουργίας. Δεν υπάρχει εμπειρία

θεραπείας με λοσαρτάνη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
Γι αυτό η λοσαρτάνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).
Η λοσαρτάνη δεν συνιστάται σε παιδιά με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Ως συνέπεια της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στη νεφρική λειτουργία συμπεριλαμβανομένης και της νεφρικής ανεπάρκειας (ιδιαίτερος, σε ασθενείς στους οποίους η νεφρική λειτουργία εξαρτάται από το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης, όπως σ' αυτούς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή προϋπάρχουσα βλάβη της νεφρικής λειτουργίας). Όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, έχουν αναφερθεί επίσης αυξήσεις της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του ορού σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας επί μονήρους νεφρού. Οι αλλαγές αυτές στη νεφρική λειτουργία μπορεί να είναι αναστρέψιμες με τη διακοπή της θεραπείας.

Η λοσαρτάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας επί μονήρους νεφρού.

Χορήγηση σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η λοσαρτάνη δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά με ρυθμό σπειραματικής διήθησης <30ml/min/1.73m², καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2).

Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λοσαρτάνη, λόγω του ότι μπορεί να επιδεινωθεί.

Αυτό εφαρμόζεται ιδιαίτερα όταν η λοσαρτάνη χορηγείται παρουσία άλλων καταστάσεων (πυρετός, αφυδάτωση) που είναι πιθανόν να επιδεινώσουν την νεφρική λειτουργία.

Ταυτόχρονη χορήγηση λοσαρτάνης και αναστολέων ΜΕΑ έδειξε ότι επιδεινώνει τη νεφρική λειτουργία. Γι αυτό, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση (βλέπε παράγραφο 4.5).

Μεταμόσχευση νεφρού

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιϋπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Για το λόγο αυτό, η χορήγηση της λοσαρτάνης δε συνιστάται.

Στεφανιαία καρδιακή νόσος και αγγειοεγκεφαλική νόσος

Όπως με κάθε αντιϋπερτασικό παράγοντα, εκσεσημασμένη πτώση της αρτηριακής μείωσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιαγγειακή και αγγειοεγκεφαλική νόσο μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα έμφραγμα μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, με ή χωρίς νεφρική βλάβη, υπάρχει –όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης - κίνδυνος σοβαρής αρτηριακής υπότασης και (συχνά οξείας) νεφρικής βλάβης.

Δεν υπάρχει επαρκής θεραπευτική εμπειρία με λοσαρτάνη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ταυτόχρονη σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA κατηγορίας IV) καθώς και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και συμπτωματικές, απειλητικές για τη ζωή καρδιακές αρρυθμίες. Γι αυτό, η λοσαρτάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς αυτής της κατηγορίας. Ο συνδυασμός λοσαρτάνης με ένα βήτα αναστολέα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 5.1).

Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως με άλλα αγγειοδιασταλτικά, ειδική προσοχή ενδείκνυται σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας ή αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας της Lapp λακτάσης, δυσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Η λοσαρτάνη δεν πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση θα πρέπει να περνούν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες με αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας κατά την εγκυμοσύνη, εκτός και αν η θεραπεία με λοσαρτάνη θεωρηθεί απαραίτητη. Όταν διαγνωσθεί κύηση, η θεραπεία με λοσαρτάνη πρέπει να σταματήσει αμέσως, και, αν είναι κατάλληλο, να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Άλλες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Όπως έχει παρατηρηθεί και για τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, η λοσαρτάνη και άλλοι ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης φαίνεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μαύρους ανθρώπους απ' ό,τι σε μη-μαύρους, πιθανώς λόγω της υψηλότερης επίπτωσης χαμηλών επιπέδων ρενίνης σε υπερτασικό μαύρο πληθυσμό.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες μπορεί να αυξήσουν την υποτασική δράση της λοσαρτάνης.

Η ταυτόχρονη χρήση με άλλες ουσίες που μπορεί να προκαλέσουν υπόταση όπως μία ανεπιθύμητη ενέργεια (όπως τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωτικά, βακλοφένη και αμιφοστίνη, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο υπότασης.

Η λοσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450 (CYP2C9) στον ενεργό μεταβολίτη καρβοξυικού-οξέος.

Σε μία κλινική μελέτη βρέθηκε ότι η φλουκοναζόλη (αναστολέας του (CYP2C9) μειώνει την έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη περίπου κατά 50 %. Βρέθηκε ότι η ταυτόχρονη θεραπεία με λοσαρτάνη και ριφαμπικίνη (επαγωγέας των ενζύμων του μεταβολισμού) έδειξε 40% μείωση του ενεργού μεταβολίτη στο πλάσμα. Η κλινική σημασία αυτού του αποτελέσματος είναι άγνωστη. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην έκθεση κατά την ταυτόχρονη θεραπεία με φλουβαστατίνη (ασθενής αναστολέας του CYP 2C9).

Όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αναστέλλουν την αγγειοτενσίνη II ή τις επιδράσεις της, η συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που κατακρατούν κάλιο (π.χ. καλιοσυντηρητικών διουρητικών: αμιλορίδη, τριαμετερένη, σπιρονολακτόνη) ή που αυξάνουν τα επίπεδα του καλίου (π.χ. ηπαρίνη), συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο, μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις του καλίου στο ορό. Η συγχορήγηση δεν συνιστάται.

Αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων λιθίου στον ορό και τοξικότητας έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης του λιθίου με αναστολείς ΜΕΑ. Έχουν αναφερθεί επίσης πολύ σπάνιες περιπτώσεις με αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Η συγχορήγηση του λιθίου και της λοσαρτάνης πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν αυτή η συγχορήγηση κριθεί αναγκαία, συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό κατά την ταυτόχρονη χορήγηση.

Όταν χορηγούνται αναστολείς αγγειοτενσίνης II ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ (π.χ. εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε αντιφλεγμονώδεις δόσεις και μη εκλεκτικά μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένιση του αντιυπερτασικού αποτελέσματος. Η ταυτόχρονη χορήγηση ανταγωνιστών αγγειοτενσίνης II ή διουρητικών και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και αύξησης του καλίου του ορού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με μειωμένη προϋπάρχουσα νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και να λαμβάνεται υπόψη η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της

ταυτόχρονης θεραπείας και κατόπιν περιοδικά.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση της λοσαρτάνης δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση της λοσαρτάνης αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του 2ου και 3ου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν έχουν ολοκληρωθεί. Όμως μια μικρή αύξηση του κινδύνου δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Αν και δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο από τους αναστολείς των υποδοχέων αγγιοτενσίνης II (AIIAs), παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν με αυτή την κατηγορία των φαρμακευτικών προϊόντων. Ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση θα πρέπει να λάβουν εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση, εκτός και αν η θεραπεία με AIIA θεωρείται απαραίτητη. Όταν διαγνωσθεί κύηση, η λοσαρτάνη πρέπει να διακοπεί αμέσως και αν είναι κατάλληλο, να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία με AIIA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε επίσης 5.3). Σε περίπτωση που η έκθεση στη λοσαρτάνη γίνει μετά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει λοσαρτάνη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε επίσης παράγραφο 4.3 και 4.4)

Γαλουχία

Επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της λοσαρτάνης κατά τη γαλουχία, η λοσαρτάνη δεν συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα τεκμηριωμένα προφίλ ασφάλειας κατά τη γαλουχία, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό ενός νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι κατά την οδήγηση και το χειρισμό μηχανών μπορεί να εμφανισθεί περιστασιακά ζάλη ή πνηλία όταν λαμβάνετε αντιυπερτασική θεραπεία, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας ή όταν αυξάνεται η δόση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η λοσαρτάνη έχει αξιολογηθεί στις κλινικές μελέτες ως εξής:

Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη

- Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες περίπου σε 3300 ενήλικες ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω για ιδιοπαθή υπέρταση,
- Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη περίπου σε 9193 υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας 55 έως 80 ετών με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας
- Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη περίπου σε 3900 ασθενείς ηλικίας 20 ετών και άνω με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια,
- Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη σε 1513 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, ηλικίας 31 ετών και άνω με πρωτεϊνουρία,
- Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη σε 177 υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 16 ετών

Σ' αυτές τις κλινικές μελέτες, η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν ζάλη.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω έχει προσδιορισθεί σύμφωνα με τον ακόλουθο ορισμό:

πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1,000$, έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10,000$ έως $< 1/1,000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10,000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Υπέρταση

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες περίπου σε 3300 ενήλικες ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω για ιδιοπαθή υπέρταση με λοσαρτάνη, έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

συχνές: ζάλη, ίλιγγος.

όχι συχνές: υπνηλία, κεφαλαλγία, διαταραχές του ύπνου.

Καρδιακές διαταραχές:

όχι συχνές: αίσθημα παλμών, στηθάγχη

Αγγειακές διαταραχές:

όχι συχνές: συμπτωματική υπόταση, (ιδιαίτερα σε ασθενείς με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο, π.χ. ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή που λαμβάνουν θεραπεία με μεγάλες δόσεις διουρητικών), δοσοεξαρτώμενες ορθοστατικές επιδράσεις, εξάνθημα.

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

όχι συχνές: κοιλιακό άλγος, επιμένουσα δυσκοιλιότητα

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

όχι συχνές: εξασθένηση, κόπωση, οίδημα

Έρευνες:

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, κλινικά σημαντικές μεταβολές σε καθιερωμένες εργαστηριακές παραμέτρους σπάνια είχαν σχετισθεί με τη χορήγηση δισκίων λοσαρτάνης. Σπάνια παρουσιάστηκαν αυξήσεις της ALT και συνήθως υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας. Σε κλινικές μελέτες για υπέρταση παρατηρήθηκε υπερκαλαιμία (κάλιο ορού > 5.5 mmol/l) σε 1.5 % των ασθενών.

Υπερτασικοί ασθενείς με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας

Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη με 9193 υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας 55 έως 80 ετών με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

συχνές: ζάλη

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

συχνές: ίλιγγος

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

συχνές: εξασθένηση, κόπωση

Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη σε περίπου 3900 ασθενείς ηλικίας 20 ετών και άνω με καρδιακή ανεπάρκεια, έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

όχι συχνές: ζάλη, κεφαλαλγία

σπάνιες: παραισθησία.

Καρδιακές διαταραχές:

σπάνιες: συγκοπή, κολπική μαρμαρυγή, αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο.

Αγγειακές διαταραχές:

όχι συχνές: υπόταση, συμπεριλαμβανομένης της ορθοστατικής υπότασης

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:

όχι συχνές: δύσπνοια

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

όχι συχνές: διάρροια, ναυτία, εμετός

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

όχι συχνές: κνίδωση, κνησμός, εξάνθημα

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

όχι συχνές: εξασθένηση / κόπωση

Έρευνες

όχι συχνές: έχει αναφερθεί αύξηση της ουρίας του αίματος, της κρεατινίνης του ορού και του καλίου του ορού.

Υπέρταση και διαβήτης τύπου 2 με νεφρική νόσο.

Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη με 1513 ασθενείς ηλικίας 31 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με πρωτεϊνουρία (Μελέτη RENAAL, βλέπε παράγραφο 5.1) οι περισσότερες συχνές σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί για τη λοσαρτάνη ήταν οι ακόλουθες:

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

συχνές: ζάλη

Αγγειακές διαταραχές:

συχνές: υπόταση

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

συχνές: εξασθένηση / κόπωση

Έρευνες

συχνές: υπογλυκαιμία, υπερκαλιαιμία

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν λοσαρτάνη από ότι εικονικό φάρμακο:

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:

μη γνωστές: αναιμία

Καρδιακές διαταραχές:

μη γνωστές: συγκοπή, αίσθημα παλμών.

Αγγειακές διαταραχές:

μη γνωστές: ορθοστατική υπόταση

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

μη γνωστές: διάρροια

Διαταραχές του μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού

μη γνωστές: οσφυαλγία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών
μη γνωστές: λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης
μη γνωστές: συμπτώματα όπως αυτά της γρίπης.

Έρευνες

Σε μία κλινική μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με νεφροπάθεια, 9.9 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δισκία λοσαρτάνης παρουσίασαν υπερκαλαϊμία >5.5 mEq/l και 3.4 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία:

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:
μη γνωστές: αναιμία, θρομβοκυτοπενία

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου
μη γνωστές: εμβοές.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Σπάνιες: υπερευαισθησία, αντιδράσεις αναφυλαξίας, αγγειοοίδημα συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος του λάρυγγα και της γλωττίδας, που μπορεί να προκαλέσει απόφραξη των αεραγωγών και/ή οίδημα του προσώπου, των χειλέων, του φάρυγγα και/ή της γλώσσας σε ορισμένους από αυτούς τους ασθενείς είχε αναφερθεί αγγειοοίδημα στο παρελθόν σε σχέση με την χορήγηση άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων ΜΕΑ. Αγγειίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της πορφύρας Henoch-Schoenlein .

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

μη γνωστές: ημικρανία

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:

μη γνωστές: βήχας

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

μη γνωστές: διάρροια, παγκρεατίτιδα.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης
μη γνωστές: αίσθημα κακουχίας

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

σπάνιες: ηπατίτιδα.

μη γνωστές: ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

μη γνωστές: κνίδωση, κνησμός, εξάνθημα, φωτοευαισθησία.

Διαταραχές του μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού:

μη γνωστές: μυαλγία, αρθραλγία, ραβδομυόλυση.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:

μη γνωστές: δυσλειτουργία της στύσης / ανικανότητα.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Ως συνέπεια της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης έχουν αναφερθεί

αλλαγές της νεφρικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο. Αυτές οι μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να είναι αναστρέψιμες με τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ψυχιατρικές διαταραχές:
μη γνωστές: κατάθλιψη

Ερευνες:
μη γνωστές: υπονατριαιμία

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών για τους παιδιατρικούς ασθενείς φαίνεται να είναι παρόμοιο με αυτό των ενηλίκων ασθενών. Τα στοιχεία στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι περιορισμένα.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα τοξικότητας

Δεν έχει αναφερθεί καμμία περίπτωση υπερδοσολογίας.. Τα πιο πιθανά, που εξαρτώνται από το μέγεθος της υπερδοσολογίας, είναι υπόταση, ταχυκαρδία και πιθανώς βραδυκαρδία.

Θεραπεία της υπερδοσολογίας

Τα μέτρα εξαρτώνται από το χρονικό διάστημα κατά το οποίο λαμβάνεται το φαρμακευτικό προϊόν και από το είδος και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Θα πρέπει να δοθεί προτεραιότητα στη σταθεροποίηση του καρδιαγγειακού συστήματος. Μετά την από του στόματος λήψη, συνιστάται η χορήγηση επαρκούς ποσότητας ενεργού άνθρακα. Κατόπιν αυτού, πρέπει να γίνεται προσεκτική παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών. Οι ζωτικές παράμετροι θα πρέπει να διορθωθούν, εάν απαιτείται.

Ούτε η λοσαρτάνη ούτε ο ενεργός μεταβολίτης μπορούν να απομακρυνθούν με αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II, αμιγής, κωδικός ATC: C09CA01

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η λοσαρτάνη είναι ένας συνθετικά παραγόμενος από του στόματος χορηγούμενος ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (AT₁). Η αγγειοτενσίνη II, ένας ισχυρός αγγειοσυσπαστικός παράγων, είναι η πρωταρχική ενεργός ορμόνη του συστήματος ρενίνη / αγγειοτενσίνη και ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Η αγγειοτενσίνη II συνδέεται με τον AT₁ υποδοχέα που βρίσκεται σε πολλούς ιστούς (π.χ. λείες μυϊκές ίνες των αγγείων, επινεφρίδια, νεφρούς και καρδιά) και ενεργοποιεί πολλές σημαντικές βιολογικές δράσεις συμπεριλαμβανομένης της αγγειοσύσπασσης και της έκκρισης αλδοστερόνης. Η αγγειοτενσίνη II επίσης διεγείρει την υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων.

Η λοσαρτάνη αναστέλλει εκλεκτικά τον AT₁ υποδοχέα. In vitro αλλά και in vivo τόσο η λοσαρτάνη όσο και ο φαρμακολογικά ενεργός καρβοξυλικός μεταβολίτης του E-3174 αναστέλλουν όλες τις φυσιολογικές δράσεις που σχετίζονται με την αγγειοτενσίνη II, ανεξάρτητα από την πηγή ή τον τρόπο σύνθεσής της.

Η λοσαρτάνη δεν έχει αγωνιστική επίδραση ούτε αναστέλλει άλλους ορμονικούς υποδοχείς ή διαύλους ιόντων σημαντικούς στην καρδιαγγειακή ρύθμιση.

Επιπλέον η λοσαρτάνη δεν αναστέλλει το MEA (κινινάση II), το ένζυμο που διασπά τη βραδυκινίνη. Επομένως, δεν υπάρχει ενίσχυση των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζονται με τη μεσολάβηση

της βραδυκινίνης.

Κατά τη διάρκεια χορήγησης λοσαρτάνης η απώλεια της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης της αγγειοτενσίνης II στην έκκριση ρενίνης, οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα της ρενίνης στο πλάσμα (PRA). Αυξήσεις της PRA οδηγούν σε αυξήσεις της αγγειοτενσίνης II στο πλάσμα. Παρά αυτές τις αυξήσεις, η αντιυπερτασική δραστηριότητα και η καταστολή των συγκεντρώσεων της αλδοστερόνης πλάσματος, διατηρούνται, υποδεικνύοντας αποτελεσματικό αποκλεισμό των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Με τη διακοπή της λοσαρτάνης, οι τιμές της PRA και της αγγειοτενσίνης II επιστρέφουν εντός τριών ημερών στις αρχικές τιμές.

Τόσο η λοσαρτάνη όσο και ο βασικός της μεταβολίτης έχουν πολύ μεγαλύτερη συγγένεια προς τον υποδοχέα AT₁ από ότι προς τον υποδοχέα AT₂. Ο ενεργός μεταβολίτης είναι 10- έως 40-φορές περισσότερο ενεργός από ότι η λοσαρτάνη στη σχέση βάρους προς βάρους.

Μελέτες υπέρτασης

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η χορήγηση λοσαρτάνης μία φορά ημερησίως σε ασθενείς με ήπιου έως μέτριου βαθμού ιδιοπαθή υπέρταση προκάλεσε στατιστικώς σημαντικές μειώσεις στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης 24 ώρες μετά τη χορήγηση σε σύγκριση με εκείνη κατά τη διάρκεια 5-6 ωρών μετά τη χορήγηση, απέδειξαν μείωση της αρτηριακής πίεσης καθ'όλο το 24ωρο. Ο φυσιολογικός ημερήσιος ρυθμός διατηρήθηκε. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης στο τέλος του 24ώρου ήταν περίπου το 70-80% του αποτελέσματος που εμφανίστηκε 5-6 ώρες μετά τη χορήγηση

Η διακοπή της λοσαρτάνης σε υπερτασικούς ασθενείς δεν επιφέρει απότομη αύξηση (φαινόμενο rebound) της αρτηριακής πίεσης. Παρά τη σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης, η λοσαρτάνη δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην καρδιακή συχνότητα.

Η λοσαρτάνη είναι εξίσου αποτελεσματική σε άνδρες και γυναίκες, όσο και σε νεότερους (ηλικίας < 65 ετών) και ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς

Μελέτη LIFE

Η μελέτη παρέμβασης της λοσαρτάνης με τελικό στόχο τη μείωση της υπέρτασης (LIFE) ήταν μία τυχαιοποιημένη, τριπλά τυφλή, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα μελέτη, που διεξήχθη σε 9193 υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας 55 ως 80 ετών με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας αποδεδειγμένης μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν είτε μια φορά ημερησίως 50 mg λοσαρτάνη ή ατενολόλη 50 mg μια φορά ημερησίως.

Όταν ο στόχος της μείωσης της αρτηριακής πίεσης (<140/90mmHg) δεν επιτυγχανόταν, προστέθηκε κατ'αρχήν υδροχλωροθειαζίδη (12.5 mg) και όταν απαιτήθηκε, η δόση της λοσαρτάνης ή της ατενολόλης αυξήθηκε σε 100 mg μία φορά ημερησίως.

Άλλα αντιυπερτασικά, με εξαίρεση τους αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II ή βήτα-αναστολείς, προστέθηκαν όπου ήταν απαραίτητο, για να επιτευχθεί ο στόχος της αρτηριακής πίεσης.

Η μέση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 4.8 χρόνια.

Ο πρωταρχικός τελικός στόχος ήταν ο συνδυασμός καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, όπως μετρήθηκε με τη μείωση της συνδυασμένης συχνότητας καρδιαγγειακού θανάτου, εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος μυοκαρδίου. Η αρτηριακή πίεση μειώθηκε σημαντικά σε παρόμοια επίπεδα και στις δύο ομάδες. Η θεραπεία με λοσαρτάνη οδήγησε σε μείωση του κινδύνου κατά 13 % (p=0,021, 95 % διάστημα εμπιστοσύνης 0.77-0.98) σε σύγκριση με ατενολόλη για ασθενείς που επέτυχαν τον πρωταρχικό συνδυασμένο τελικό στόχο.

Αυτό αποδόθηκε κυρίως στη μείωση της συχνότητας εγκεφαλικού επεισοδίου. Η θεραπεία με λοσαρτάνη μείωσε τον κίνδυνο του εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 25 % σε σύγκριση με την ατενολόλη (p=0,001, 95 % διάστημα εμπιστοσύνης 0.63-0.89). Η συχνότητα των θανάτων από καρδιαγγειακό και εγκεφαλικό επεισόδιο δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των δύο ομάδων

θεραπείας.

Φυλή

Στη μελέτη LIFE, οι μαύροι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λοσαρτάνη βρίσκονταν σε μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν τον πρωταρχικό συνδυασμένο τελικό στόχο, δηλαδή ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο (π.χ. έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιαγγειακό θάνατο και ιδιαίτερα εγκεφαλικό επεισόδιο) από τους μαύρους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ατενολόλη. Γι αυτό, τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν με λοσαρτάνη σε σύγκριση με ατενολόλη στη μελέτη LIFE σχετικά με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα / θνησιμότητα δεν ισχύουν για τους μαύρους ασθενείς με υπέρταση και υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας.

Μελέτη RENAAL

Η μελέτη RENAAL για τη μείωση των τελικών στόχων σε μη ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς ασθενείς (NIDDM) με τον ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II λοσαρτάνη, ήταν μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη που διεξήχθη διεθνώς σε 1513 διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 με πρωτεϊνουρία με ή χωρίς υπέρταση. Από αυτούς 751 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με λοσαρτάνη. Ο στόχος της μελέτης ήταν να δείξει την προστατευτική δράση της καλιούχου λοσαρτάνης στους νεφρούς πέραν και επιπλέον του οφέλους από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Οι ασθενείς με πρωτεϊνουρία και κρεατινίνη ορού 1.3 – 3.0 mg/dl τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν λοσαρτάνη 50 mg μία φορά ημερησίως, τιτλοποιήθηκαν εάν ήταν αναγκαίο, για να επιτευχθεί ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης ή εικονικό φάρμακο, επί ειδικής χορηγούμενης συμβατικής αντιυπερτασικής θεραπείας, εξαιρουμένων των αναστολέων MEA και των ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης II.

Εδόθησαν οδηγίες στους ερευνητές να τιτλοποιούν το φάρμακο της μελέτης σε 100 mg μία φορά ημερησίως όπως απαιτήθηκε. Το 72 % των ασθενών έλαβε τη δόση των 100mg ημερησίως κατά τον περισσότερο χρόνο που ελάμβαναν το φάρμακο της μελέτης. Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα (διουρητικά, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, άλφα- και βήτα-αναστολείς και αντιυπερτασικά που δρουν κεντρικά), επιτρέπονταν ως συμπληρωματική θεραπεία, αναλόγως των αναγκών και στις δύο ομάδες. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν έως και 4.6 χρόνια (μέσος όρος 3.4 χρόνια). Ο πρωταρχικός τελικός στόχος της μελέτης ήταν ο συνδυασμένος τελικός στόχος του διπλασιασμού της κρεατινίνης του ορού, της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (ανάγκη για αιμοδιύλιση ή μεταμόσχευση) ή θανάτου.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η θεραπεία με λοσαρτάνη (327 περιστατικά), όπως συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο (359 περιστατικά) οδήγησε σε μείωση του κινδύνου κατά 16.1% (p=0.022) σε ασθενείς που επιτυγχάνουν τον πρωταρχικό συνδυασμένο τελικό στόχο. Για τα ακόλουθα μεμονωμένα και συνδυασμένα τμήματα του πρωταρχικού τελικού σημείου, τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μείωση κινδύνου στην ομάδα που έλαβε λοσαρτάνη: 25.3 % μείωση κινδύνου του διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού (p=0.006), 28.6 % μείωση κινδύνου νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου (p=0.002), 19.9% μείωση κινδύνου νεφρικής νόσου τελικού σταδίου ή θανάτου (p=0.009), 21 % μείωση κινδύνου διπλασιασμού της κρεατινίνης του ορού ή νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου (p=0.01). Η συχνότητα της θνησιμότητας από όλα τα αίτια δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας.

Σ' αυτή τη μελέτη η λοσαρτάνη ήταν γενικά καλά ανεκτή, όπως αποδείχθηκε από τη συχνότητα διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, η οποία ήταν συγκρίσιμη με αυτή του εικονικού φαρμάκου.

Μελέτη ELITE I και ELITE II

Στη μελέτη ELITE διάρκειας 48 εβδομάδων σε 722 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA κατηγορία II-IV), δεν παρατηρήθηκε καμμία διαφορά ως προς τον πρωταρχικό τελικό στόχο στη μακροχρόνια αλλαγή της νεφρικής λειτουργίας, μεταξύ των ασθενών που έλαβαν λοσαρτάνη και αυτών που έλαβαν captopril. Η παρατήρηση της μελέτης ELITE, σε σύγκριση με το captopril, ότι η λοσαρτάνη μείωσε τον κίνδυνο θανάτου, δεν επιβεβαιώθηκε στη μελέτη ELITE II, που ακολούθως

περιγράφεται παρακάτω.

Στη μελέτη ELITE II η λοσαρτάνη 50mg μια φορά ημερησίως (αρχική δόση 12.5 mg που αυξήθηκε σε 25 mg και κατόπιν σε 50 mg μια φορά ημερησίως), συγκρίθηκε με καπτοπρίλη 50 mg τρεις φορές ημερησίως (αρχική δόση 12.5 mg που αυξήθηκε σε 25 mg και κατόπιν σε 50 mg τρεις φορές ημερησίως). Ο πρωταρχικός τελικός στόχος αυτής της προοπτικής μελέτης ήταν η θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας.

Σ' αυτή τη μελέτη 3152 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA κατηγορία II - IV) παρακολούθησαν σχεδόν για δύο χρόνια (μέσος χρόνος παρακολούθησης: 1.5 χρόνια) για να προσδιορισθεί εάν η λοσαρτάνη ήταν ανώτερη της καπτοπρίλης στη μείωση της θνησιμότητας κάθε αιτιολογίας. Ο πρωταρχικός τελικός στόχος δεν έδειξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της λοσαρτάνης και της καπτοπρίλης στη μείωση της θνησιμότητας κάθε αιτιολογίας.

Και στις δύο ελεγχόμενες με συγκριτικό παράγοντα (όχι ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο) κλινικές μελέτες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η ανεκτικότητα της λοσαρτάνης ήταν ανώτερη αυτής της καπτοπρίλης, που μετρήθηκε βάσει της σημαντικά μικρότερης συχνότητας διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και της σημαντικά μικρότερης συχνότητας εμφάνισης βήχα.

Αυξημένη θνησιμότητα παρατηρήθηκε στη μελέτη ELITE II σε μία μικρή υποομάδα (22% όλων των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια) που έλαβαν βήτα-αναστολείς κατά την έναρξη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρική Υπέρταση

Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα της λοσαρτάνης τεκμηριώθηκε σε μία κλινική μελέτη όπου συμπεριελήφθησαν 177 υπερτασικοί παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 ως 16 ετών, με βάρος σώματος >20 kg και ρυθμό σπειραματικής διήθησης >30ml/min/1.73m². Ασθενείς που είχαν βάρος >20 kg ως <50kg έλαβαν είτε 2.5 ή 25 ή 50 mg λοσαρτάνη ημερησίως και ασθενείς που ζύγιζαν > 50 kg έλαβαν είτε 5 ή 50 ή 100mg λοσαρτάνη ημερησίως. Στο τέλος των τριών εβδομάδων, η χορήγηση της λοσαρτάνης μία φορά ημερησίως μείωσε την ελάχιστη αρτηριακή πίεση κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο.

Συνολικά, υπήρξε ανταπόκριση στη δόση. Η σχέση ανταπόκρισης στη δόση έγινε εμφανής στην ομάδα που έλαβε τη χαμηλότερη δόση σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε μέτρια δόση (περίοδος I : -6.2 mmHg έναντι -11.65 mmHg), αλλά περιορίστηκε όταν συγκρίθηκε η ομάδα με τη μέση δόση με την ομάδα με την υψηλή δόση (περίοδος I : -11.65 mmHg έναντι -12.21 mmHg). Οι μικρότερες δόσεις που μελετήθηκαν, 2.5 mg και 5 mg, που αντιστοιχούν κατά μέσο όρο σε ημερήσια δοσολογία 0.07 mg/kg, δεν φάνηκε να προσφέρουν σταθερό αντιυπερτασικό αποτέλεσμα.

Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν κατά την περίοδο II της μελέτης όπου οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να συνεχίσουν με λοσαρτάνη ή εικονικό φάρμακο, μετά από θεραπεία τριών εβδομάδων. Η διαφορά στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης, όπως συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα με τη μέση δόση (6.70 mmHg με τη μέση δόση έναντι 5.38 mmHg με την μεγάλη δόση). Η αύξηση της ελάχιστης διαστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν η ίδια σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και σ' αυτούς που συνέχισαν με λοσαρτάνη με τη μικρότερη δόση σε κάθε ομάδα, γεγονός που υποδηλώνει και πάλι ότι η μικρότερη δόση σε κάθε ομάδα δεν είχε σημαντικό αντιυπερτασικό αποτέλεσμα.

Μακροχρόνιες επιδράσεις της λοσαρτάνης στη σωματική ανάπτυξη, την εφηβεία και στη γενικότερη ανάπτυξη δεν έχουν μελετηθεί. Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της αντιυπερτασικής θεραπείας με λοσαρτάνη στην παιδική ηλικία στη μείωση καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας δεν έχει επίσης τεκμηριωθεί.

Η επίδραση της λοσαρτάνης στην πρωτεϊνουρία αξιολογήθηκε σε μία κλινική μελέτη 12-εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και με ενεργό παράγοντα ελέγχου (αμλοδιπίνη) σε υπερτασικά (N=60) και σε παιδιά (N=246) με φυσιολογική πίεση με πρωτεϊνουρία. Η πρωτεϊνουρία ορίστηκε ως η αναλογία πρωτεΐνης στα ούρα/κρεατινίνη ≥ 0.3 . Οι υπερτασικοί ασθενείς (ηλικίας 6 μέχρι 18 ετών) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε λοσαρτάνη (n=30) ή αμλοδιπίνη (n=30). Οι έχοντες φυσιολογική

αρτηριακή πίεση (ηλικίας 1 μέχρι 18 ετών) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε λοσαρτάνη (n=122) ή εικονικό φάρμακο (n=124). Η λοσαρτάνη χορηγήθηκε σε δόσεις των 0.7 mg/kg έως 1.4 mg/kg (έως τη μέγιστη δόση των 100 mg ημερησίως). Η αμλοδιπίνη χορηγήθηκε σε δόσεις των 0.05 mg/kg έως 0.2 mg/kg (έως τη μέγιστη δόση των 5 mg ημερησίως).

Συνολικά, μετά από θεραπεία 12 εβδομάδων, οι ασθενείς που έλαβαν λοσαρτάνη παρουσίασαν μία στατιστικά σημαντική μείωση της πρωτεϊνουρίας από την αρχική τιμή, του 36% έναντι 1% αύξησης της ομάδας εικονικού φαρμάκου/αμλοδιπίνης ($p \leq 0.001$). Οι υπερτασικοί ασθενείς που έλαβαν λοσαρτάνη, εμφάνισαν μείωση της πρωτεϊνουρίας από την αρχική τιμή, του -41.5% (95% CI -29.9; -51.1) έναντι +2.4% (95% CI -22.2; 14.1) της ομάδας αμλοδιπίνης. Η μείωση και των δύο, της συστολικής αρτηριακής πίεσης και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της λοσαρτάνης (-5.5/-3.8 mmHg) έναντι της ομάδας της αμλοδιπίνης (-0.1/+0.8 mmHg). Σε παιδιά με φυσιολογική πίεση παρατηρήθηκε μικρή μείωση της αρτηριακής πίεσης στην ομάδα της λοσαρτάνης (-3.7/-3.4 mmHg), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μείωσης της πρωτεϊνουρίας και της αρτηριακής πίεσης, παρόλα αυτά είναι πιθανό η μείωση της αρτηριακής πίεσης να ευθύνεται εν μέρει για τη μείωση της πρωτεϊνουρίας στην ομάδα της λοσαρτάνης. Δεν έχουν μελετηθεί επιδράσεις μακράς διάρκειας στη μείωση της πρωτεϊνουρίας σε παιδιά.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η λοσαρτάνη απορροφάται καλά και υφίσταται μεταβολισμό πρώτης διόδου, δημιουργώντας ένα καρβοξυλικό οξύ ως ενεργό μεταβολίτη και άλλους ανενεργούς μεταβολίτες. Η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα των δισκίων λοσαρτάνη είναι περίπου 33%. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση της λοσαρτάνης και του ενεργού μεταβολίτη επιτυγχάνεται σε 1 ώρα και σε 3-4 ώρες αντιστοίχως.

Κατανομή

Τόσο η λοσαρτάνη όσο και ο ενεργός μεταβολίτης της συνδέονται κατά $\geq 99\%$ με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την αλβουμίνη. Ο όγκος κατανομής της λοσαρτάνης είναι 34 λίτρα.

Βιομετατροπή

Περίπου το 14% της ενδοφλέβιας ή της από του στόματος χορηγούμενης δόσης της λοσαρτάνης μετατρέπεται στον ενεργό της μεταβολίτη. Μετά από του στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση της σεσημασμένης με ^{14}C καλιούχου λοσαρτάνης, η ραδιενέργεια στο πλάσμα αποδόθηκε κατά κύριο λόγο στη λοσαρτάνη και στον ενεργό της μεταβολίτη. Ελάχιστη μετατροπή της λοσαρτάνης στον ενεργό μεταβολίτη της παρατηρήθηκε περίπου στο ένα τοις εκατό των ατόμων που μελετήθηκαν.

Επιπλέον, πέραν του ενεργού μεταβολίτη, δημιουργούνται και ανενεργοί μεταβολίτες.

Απέκκριση

Η κάθαρση της λοσαρτάνης από το πλάσμα και του ενεργού μεταβολίτη της είναι περίπου 600 ml/min και 50 ml/min αντιστοίχως. Η νεφρική κάθαρση της λοσαρτάνης και του ενεργού μεταβολίτη της είναι περίπου 74 ml/min και 26 ml/min αντιστοίχως. Όταν η λοσαρτάνη χορηγείται από το στόμα, περίπου το 4% της δόσης αποβάλλεται αμετάβλητο με τα ούρα και το 6% αποβάλλεται με τα ούρα ως ενεργός μεταβολίτης. Η φαρμακοκινητική της λοσαρτάνης και του ενεργού μεταβολίτη της είναι γραμμική με δόσεις χορηγούμενες από το στόμα έως 200 mg.

Μετά την από του στόματος χορήγηση, οι συγκεντρώσεις της λοσαρτάνης και του ενεργού μεταβολίτη της στο πλάσμα μειώνονται πολυεκθετικά με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 2 ώρες και 6-9 ώρες, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια της δοσολογίας μία φορά ημερησίως με 100mg, ούτε η λοσαρτάνη ούτε ο ενεργός μεταβολίτης της συσσωρεύονται σημαντικά στο πλάσμα.

Η αποβολή τόσο μέσω της χολής όσο και μέσω των ούρων συμβάλλουν στην αποβολή της λοσαρτάνης και των μεταβολιτών της.

Μετά από του στόματος / ενδοφλέβια χορήγηση της σεσημασμένης με ¹⁴C λοσαρτάνη στον άνθρωπο, περίπου 35 % /43 % της ραδιενέργειας ανευρίσκεται στα ούρα και 58%/50% στα κόπρανα.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Σε ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς οι συγκεντρώσεις της λοσαρτάνης και του ενεργού μεταβολίτη της στο πλάσμα δεν διαφέρουν σημαντικά από αυτές που παρατηρήθηκαν σε νέους υπερτασικούς άνδρες.

Σε υπερτασικές γυναίκες ασθενείς οι συγκεντρώσεις της λοσαρτάνης στο πλάσμα ήταν έως δύο φορές μεγαλύτερες από αυτές των ανδρών υπερτασικών ασθενών, ενώ οι συγκεντρώσεις του ενεργού μεταβολίτη στο πλάσμα δεν είχαν διαφορά μεταξύ των ανδρών και των γυναικών.

Έπειτα από χορήγηση από το στόμα σε ασθενείς με ήπιου έως μέτριου βαθμού αλκοολικής αιτιολογίας κίρρωση του ήπατος, οι συγκεντρώσεις πλάσματος της λοσαρτάνης και του ενεργού μεταβολίτη της ήταν αντίστοιχα 5 φορές και 1,7 φορές μεγαλύτερες από εκείνες που εμφανίζονται σε νέους άνδρες εθελοντές (βλέπε παράγραφο 4.2 και 4.4).

Οι συγκεντρώσεις της λοσαρτάνης δεν τροποποιούνται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης άνω των 10ml/min. Συγκριτικά με ασθενείς που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία, το AUC για τη λοσαρτάνη σε ασθενείς που υφίστανται αιμοδιύλιση είναι περίπου 2 φορές μεγαλύτερο.

Οι συγκεντρώσεις του δραστικού μεταβολίτη στο πλάσμα δεν μεταβάλλονται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υφίστανται αιμοδιύλιση.

Ούτε η λοσαρτάνη ούτε ο δραστικός της μεταβολίτης μπορούν να απομακρυνθούν με αιμοδιύλιση.

Φαρμακοκινητική σε παιδιατρικούς ασθενείς

Η φαρμακοκινητική της λοσαρτάνης έχει μελετηθεί σε 50 υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας > από 1 μηνός ως < από 16 ετών μετά από του στόματος χορήγηση μία φορά την ημέρα περίπου 0.54 ως 0.77 mg/kg λοσαρτάνη (κατά μέσο όρο δόσεις).

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο ενεργός μεταβολίτης παράγεται από τη λοσαρτάνη σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.

Τα αποτελέσματα έδειξαν κατά προσέγγιση παρόμοιες φαρμακοκινητικές παραμέτρους της λοσαρτάνης μετά από του στόματος χορήγηση σε βρέφη και νήπια, σε παιδιά προσχολικής και σχολικής ηλικίας και σε εφήβους. Οι παράμετροι φαρμακοκινητικής για το μεταβολίτη διέφερε σε μεγαλύτερο βαθμό μεταξύ των ηλικιακών ομάδων. Όταν συγκρίθηκαν παιδιά προσχολικής ηλικίας με εφήβους αυτές οι διαφορές έγιναν στατιστικά σημαντικές. Η έκθεση των βρεφών/νηπίων ήταν συγκριτικά μεγάλη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Προκλινικά δεδομένα δεν έδειξαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο βάσει συμβατικών μελετών γενικής φαρμακολογίας, γενετοξικότητας και πιθανότητας καρκινογένεσης. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, η χορήγηση της λοσαρτάνης προκάλεσε μείωση των παραμέτρων των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), αύξηση της ουρίας-N στον ορό και περιστασιακά αυξήσεις της κρεατινίνης του ορού, μείωση του βάρους της καρδιάς (χωρίς ιστολογική συσχέτιση) και γαστρεντερικές αλλαγές (βλάβες του βλεννογόνου υμένα, έλκη, διαβρώσεις, αιμορραγίες). Όπως άλλες ουσίες που δρουν άμεσα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, η λοσαρτάνη έχει δείξει ότι επάγει ανεπιθύμητες ενέργειες στην τελική ανάπτυξη του εμβρύου, οδηγώντας σε εμβρυϊκό θάνατο και δυσμορφίες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Microcrystalline cellulose (E 460)
lactose monohydrate
pregelatinized starch
magnesium stearate (E 572)
hydroxypropyl cellulose (E 463)
hypromellose (E 464)

Το COZAAR 12.5 mg, 50mg και 100mg περιέχουν κάλιο στις ακόλουθες ποσότητες: 1.06mg (0.027 mEq), 4.24mg (0.108 mEq), και 8.48 mg (0.216 mEq) αντιστοίχως.

Τα δισκία COZAAR 12.5 mg επίσης περιέχουν Carnauba wax (E 903), Titanium dioxide (E171), Indigo carmine aluminium lake (E 132)

Τα δισκία COZAAR 50mg επίσης περιέχουν Carnauba wax (E 903), Titanium dioxide (E171)

Τα δισκία COZAAR 100mg επίσης περιέχουν Carnauba wax (E 903), Titanium dioxide (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Blisters: Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.
Φιάλη HDPE: Να μην φυλάσσεται πάνω από 25°C. Να φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη. Να φυλάσσεται η φιάλη ερμητικά κλειστή για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

COZAAR 12.5 mg - PVC/PE/PVDC συσκευασίες blister με aluminum foil lidding σε κουτιά που περιέχουν 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 ή 500 δισκία. Φιάλες HDPE των 100 δισκίων .

COZAAR 50 mg - PVC/PE/PVDC συσκευασίες blister με aluminum foil lidding σε κουτιά που περιέχουν 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 ή 500 δισκία. Φιάλες HDPE των 100 ή 300 δισκίων.

COZAAR 100 mg - PVC/PE/PVDC συσκευασίες blister με aluminum foil lidding σε κουτιά που περιέχουν 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ή 280 δισκία. Φιάλες HDPE των 100 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης <και άλλος χειρισμός>

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ_ **BIANEΞ Α.Ε**

18ο χιλ. Εθνικής οδού Αθηνών - Λαμίας

146 71 Ν.Ερυθραία
Τηλ: 8009.111

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

3-5-2011