

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

OZARIUM 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
OZARIUM 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο OZARIUM 50 mg περιέχει 50 mg καλιούχο λοσαρτάνη
Κάθε δισκίο OZARIUM 100 mg περιέχει 100 mg καλιούχο λοσαρτάνη

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες και σε παιδιά και έφηβους ηλικίας 6-18 ετών.
- Θεραπεία της νεφρικής νόσου σε ενήλικες ασθενείς με υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με πρωτεϊνουρία $\geq 0,5$ g/ημερησίως ως σκέλος μιας αντιϋπερτασικής θεραπείας (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1) .
- Θεραπεία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας σε ενήλικες ασθενείς όταν η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (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 θα 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

Δοσολογία

Υπέρταση

Η συνήθης αρχική και η δόση συντήρησης είναι 50 mg μία φορά την ημέρα για τους περισσότερους ασθενείς. Το μέγιστο αντιϋπερτασικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται σε 3-6 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Μερικοί 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 αντιϋπερτασικούς παράγοντες, ιδιαίτερα με διουρητικά (π.χ. υδροχλωροθειαζίδη) (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

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

Η συνήθης αρχική δόση είναι 50 mg μία φορά ημερησίως. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 100 mg μία

φορά ημερησίως βάσει της ανταπόκρισης της αρτηριακής πίεσης από τον πρώτο μήνα έναρξης της θεραπείας και εφεξής. Η λοσαρτάνη μπορεί να χορηγηθεί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες (π.χ. διουρητικά, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, άλφα- ή βήτα- αναστολείς και παράγοντες που δρουν κεντρικά) (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1). καθώς επίσης με ινσουλίνη και άλλους συνήθεις χορηγούμενους υπογλυκαιμικούς παράγοντες (π.χ. σουλφονουλουρίες, 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, 100 mg ημερησίως, έως τη μέγιστη δόση των 150 mg μία φορά ημερησίως) ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

6 μηνών – κάτω των 6 ετών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά ηλικίας από 6 μηνών έως κάτω των 6 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Πρόσφατα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2 αλλά δεν μπορεί να γίνει καμία σύσταση σχετικά με την δοσολογία.

6 ετών έως 18 ετών

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 θα πρέπει να εξετασθεί ως ενδεχόμενο κατά την έναρξη της θεραπείας με 25 mg σε ασθενείς ηλικίας πάνω από 75 ετών, δεν είναι συνήθως απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία λοσαρτάνης πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό.

Τα δισκία λοσαρτάνης μπορεί να χορηγηθούν με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 4.4 και 6.1.
- 2^ο και 3^ο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.6).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
- Η ταυτόχρονη χρήση της λοσαρτάνης με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρην αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερευαισθησία

Αγγειοοίδημα. Ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος (οίδημα του προσώπου, των χειλιών, 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 λόγω εντατικής αγωγής με διουρητικά, που είναι σε δίαιτα με περιορισμό αλατιού, που 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 (βλέπε παράγραφο 4.2) Αυτό επίσης εφαρμόζεται στα παιδιά ηλικίας 6-18 ετών.

Διαταραχές 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 υπερκαλιαιμίας 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 στο πλάσμα καθώς και οι τιμές κάθαρσης κρεατινίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30-50 ml/min

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 χορήγησης μικρότερης δόσης για τους ασθενείς με ιστορικό ηπατικής δυσλειτουργίας. Δεν υπάρχει θεραπευτική εμπειρία 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 επίσης δεν συνιστάται σε παιδιά με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Ως συνέπεια της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης, έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στη νεφρική λειτουργία συμπεριλαμβανομένης και της νεφρικής ανεπάρκειας (ιδιαίτερος, σε ασθενείς στους οποίους η νεφρική λειτουργία εξαρτάται από το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, όπως σ' αυτούς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία). Όπως και με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-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.

Χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η λοσαρτάνη δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά με ρυθμό σπειραματικής διήθησης $<30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2).

Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά την 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 χρήση λοσαρτάνης και αναστολέων-ΜΕΑ έδειξε ότι επιδεινώνει την 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-αγγειοτασίνης. Για το λόγο αυτό, η χορήγηση της λοσαρτάνης δε συνιστάται.

Στεφανιαία καρδιακή νόσος και αγγειοεγκεφαλική νόσος

Όπως με οποιουδήποτε αντιϋπερτασικούς παράγοντες, η εκσεσημασμένη πτώση της αρτηριακής μείωσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιαγγειακή και αγγειοεγκεφαλική νόσο μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα έμφραγμα μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο.

Καρδιακή ανεπάρκεια

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

Δεν υπάρχει επαρκής θεραπευτική εμπειρία με λοσαρτάνη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ταυτόχρονη σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ κατηγορίας IV) καθώς και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και συμπτωματικές, απειλητικές για την ζωή καρδιακές αρρυθμίες. Γι' αυτό, η λοσαρτάνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σ' αυτές τις ομάδες ασθενών. Ο συνδυασμός λοσαρτάνης με ένα βήτα αναστολέα θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 5.1).

Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια

Όπως με άλλους αγγειοδιαστολείς, ειδική προσοχή ενδείκνυται σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας, ή αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια.

Κύηση

Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη της θεραπείας με λοσαρτάνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες με επιβεβαιωμένο προφίλ ασφάλειας σχετικά με την χρήση 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 αρχίσει η χορήγηση εναλλακτικής θεραπείας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Άλλες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

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

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκικρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκικρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες μπορεί να αυξήσουν την υποτασική δράση της λοσαρτάνης. Η ταυτόχρονη χορήγηση με άλλες ουσίες που μπορεί να προκαλέσουν υπόταση ως ανεπιθύμητη ενέργεια (όπως τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωτικά, βακλοφένη και αμιφοστίνη), μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο της υπότασης.

Η λοσαρτάνη μεταβολίζεται πρωταρχικά μέσω του κυτοχρώματος P450 (CYP2C9) στον ενεργό μεταβολίτη καρβοξικού-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 της συγκέντρωσης στο πλάσμα του ενεργού μεταβολίτη. 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 αγγειοτασίνη II ή τις επιδράσεις της, η συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που κατακρατούν κάλιο (π.χ. καλιοσυντηρητικών διουρητικών: αμιλορίδη, τριαμτερένη, σπιρονολακτόνη) ή που αυξάνουν τα επίπεδα του καλίου (π.χ. ηπαρίνη), συμπληρωμάτων καλίου, ή υποκατάστατων 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 την διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης του λιθίου με αναστολείς ΜΕΑ. Έχουν αναφερθεί επίσης πολύ σπάνιες περιπτώσεις με αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Η συγχορήγηση του λιθίου και της λοσαρτάνης πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν αυτός ο συνδυασμός κριθεί αναγκαίος, συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό κατά την ταυτόχρονη χορήγηση.

Όταν χορηγούνται αναστολείς αγγειοτασίνης 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 αγγειοτασίνης 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 εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας, και κατόπιν αυτού περιοδικά.

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

4.6 Γονιμότητα, 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 αγγειοτασίνης 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 Αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑΙΙ), παρόμοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν με αυτή την κατηγορία των φαρμάκων. 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 ΑΥΑΙΙ θεωρείται απαραίτητη. Όταν διαγνωσθεί κύηση, η θεραπεία με λοσαρτάνη πρέπει να διακοπεί αμέσως, και αν είναι κατάλληλο, να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία με ΑΥΑΙΙ 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 παράγραφο 5.3). Σε περίπτωση που η έκθεση στη λοσαρτάνη γίνει από 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 την χρήση της λοσαρτάνης κατά την γαλουχία, η λοσαρτάνη δεν συνιστάται και είναι προτιμητέες εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα τεκμηριωμένα προφίλ ασφάλειας κατά την γαλουχία, ιδιαίτερα κατά τον 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 υπνηλία όταν λαμβάνετε αντιυπερτασική θεραπεία, ιδιαίτερα κατά

την έναρξη της θεραπείας ή όταν αυξάνεται η δόση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η λοσαρτάνη έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες ως εξής:

- Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη για ιδιοπαθή υπέρταση σε >3.000 ενήλικες ασθενείς ηλικίας 18 ετών και μεγαλύτερων
- Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη σε 177 υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 16 ετών
- Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη σε >9.000 υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας 55 έως 80 ετών με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας (βλέπε Μελέτη LIFE, παράγραφος 5.1)
- Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε > 7.700 ενήλικες ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (βλέπε Μελέτη ELITE I, ELITE II και HEAAL, παράγραφος 5.1)
- Σε μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη σε > 1.500 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ηλικίας 31 ετών και μεγαλύτερων, με πρωτεϊνουρία (βλέπε Μελέτη RENAAL, παράγραφος 5.1)

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

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω έχει προσδιορισθεί σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη:

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).

Πίνακας 1. Συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που ταυτοποιήθηκαν από κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα ανεπιθύμητης ενέργειας ανά ένδειξη				Άλλη πληροφορία
	Υπέρταση	Υπερτασικοί ασθενείς με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας	Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια	Υπέρταση και διαβήτης τύπου 2 με νεφρική νόσο	
					Εμπειρία μετά την κυκλοφορία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος					
αναιμία			συχνές		μη γνωστές
θρομβοκυτοπενία					μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος					
αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αντιδράσεις αναφυλαξίας, αγγειοοίδημα* και αγγειίτιδα**					σπάνιες
Ψυχιατρικές διαταραχές					
κατάθλιψη					μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος					
ζάλη	συχνές	συχνές	συχνές	συχνές	

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα ανεπιθύμητης ενέργειας ανά ένδειξη				Άλλη πληροφορία
	Υπέρταση	Υπερτασικοί ασθενείς με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας	Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια	Υπέρταση και διαβήτης τύπου 2 με νεφρική νόσο	
υπνηλία	όχι συχνές				
κεφαλαλγία	όχι συχνές		όχι συχνές		
διαταραχές ύπνου	όχι συχνές				
παραίσθησία			σπάνιες		
ημικρανία					μη γνωστές
δυσγευσία					μη γνωστές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου					
ίλιγγος	συχνές	συχνές			
εμβοές					μη γνωστές
Καρδιακές διαταραχές					
αίσθημα παλμών	όχι συχνές				
στηθάγχη	όχι συχνές				
συγκοπή			σπάνιες		
κολπική μαρμαρυγή			σπάνιες		
αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο			σπάνιες		
Αγγειακές διαταραχές					
(ορθοστατική) υπόταση (συμπεριλαμβανομένων των δοσοεξαρτώμενων ορθοστατικών επιδράσεων)	όχι συχνές		συχνές	συχνές	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου					
δύσπνοια			όχι συχνές		
βήχας			όχι συχνές		μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού					
κοιλιακό άλγος	όχι συχνές				
δυσκοιλιότητα	όχι συχνές				
διάρροια			όχι συχνές		μη γνωστές
ναυτία			όχι συχνές		
έμετος			όχι συχνές		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων					
παγκρεατίτιδα					μη γνωστές
ηπατίτιδα					σπάνιες
διαταραχές ηπατικής λειτουργίας					μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού					

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα ανεπιθύμητης ενέργειας ανά ένδειξη				Άλλη πληροφορία
	Υπέρταση	Υπερτασικοί ασθενείς με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας	Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια	Υπέρταση και διαβήτης τύπου 2 με νεφρική νόσο	
κνίδωση			όχι συχνές		μη γνωστές
κνησμός			όχι συχνές		μη γνωστές
εξάνθημα	όχι συχνές		όχι συχνές		μη γνωστές
φωτοευαισθησία					μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού					
μυαλγία					μη γνωστές
αρθραλγία					μη γνωστές
ραβδομύωση					μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών					
νεφρική δυσλειτουργία			συχνές		
νεφρική ανεπάρκεια			συχνές		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού					
στυτική δυσλειτουργία / ανικανότητα					μη γνωστές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης					
εξασθένηση	όχι συχνές	συχνές	όχι συχνές	συχνές	
κόπωση	όχι συχνές	συχνές	όχι συχνές	συχνές	
οίδημα	όχι συχνές				
αίσθημα κακουχίας					μη γνωστές
Παρακλινικές εξετάσεις					
υπερκαλιαιμία	συχνές		όχι συχνές [†]	συχνές [‡]	
αυξημένη αμινοτρασφεράση αλανίνης (ALT) [§]	σπάνιες				
αύξηση της ουρίας του αίματος, της κρεατινίνης του ορού και καλίου του ορού			συχνές		
υπονατρίαμια					μη γνωστές
υπογλυκαιμία				συχνές	

* Συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος του λάρυγγα, της γλωττίδας, του προσώπου, των χειλέων, του φάρυγγα, και/ ή της γλώσσας (που προκαλεί απόφραξη του αεραγωγού). Σε ορισμένους από αυτούς τους ασθενείς είχε αναφερθεί αγγειοοίδημα στο παρελθόν σχετιζόμενο με τη χορήγηση άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων ΜΕΑ.

** συμπεριλαμβανομένης της πορφύρας Henoch-Schoenlein

|| Ιδιαίτερα σε ασθενείς με έντονη μείωση ενδοαγγειακού όγκου, π.χ. ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή που λαμβάνουν θεραπεία με μεγάλες δόσεις διουρητικών

† Συχνή σε ασθενείς που έλαβαν 150 mg λοσαρτάνης αντί των 50 mg .

‡ Σε μία κλινική μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με νεφροπάθεια, 9,9 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δισκία λοσαρτάνης παρουσίασαν υπερκαλαϊμία >5,5 mmol/l και 3,4 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

§ Συνήθως υποχωρεί μετά την διακοπή

Οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν λοσαρτάνη από ό,τι εικονικό φάρμακο (μη γνωστής συχνότητας): οσφυαλγία, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, συμπτώματα όπως αυτά της γρίπης

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Ως συνέπεια της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης έχουν αναφερθεί μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο. Αυτές οι μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να είναι αναστρέψιμες με την διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα τοξικότητας

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία στον άνθρωπο. Η πιο πιθανή εκδήλωση υπερδοσολογίας, μπορεί να είναι υπόταση και ταχυκαρδία. Μπορεί να εμφανισθεί βραδυκαρδία μέσω της διέγερσης του παρασυμπαθητικού (vagal).

Θεραπεία της τοξικότητας

Εάν εμφανισθεί συμπτωματική υπόταση, πρέπει να εφαρμοσθεί υποστηρικτική θεραπεία.

Τα μέτρα εξαρτώνται από το χρονικό διάστημα κατά το οποίο λαμβάνεται το φάρμακο και από το είδος και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Θα πρέπει να δοθεί προτεραιότητα στη *σταθεροποίηση* του κυκλοφορικού 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 των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, κωδικός ATC: C09CA01

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η λοσαρτάνη είναι ένας συνθετικά παραγόμενος από του στόματος χορηγούμενος ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AT₁). Η αγγειοτασίνη II, ένας ισχυρός αγγειοσυσπαστικός παράγων, είναι η πρωταρχική ενεργός ορμόνη του συστήματος ρενίνη / αγγειοτασίνη και ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Η αγγειοτασίνη 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 αγγειοσύσπασης και της έκκρισης αλδοστερόνης. Η αγγειοτασίνη II επίσης διεγείρει τον πολλαπλασιασμό 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 μεταβολίτης καρβοξυλικού οξέος E-3174 αναστέλλουν όλες τις φυσιολογικές σχετιζόμενες με την αγγειοτασίνη II δράσεις, 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 αποδομεί τη βραδυκινίνη. Επομένως, δεν υπάρχει αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζονται με την μεσολάβηση της βραδυκινίνης.

Κατά τη διάρκεια χορήγησης λοσαρτάνης, η απώλεια της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης της αγγειοτασίνης II στην έκκριση ρενίνης, οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα της ρενίνης στο πλάσμα (PRA). Αυξήσεις της PRA οδηγούν σε αύξηση της αγγειοτασίνης 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 αγγειοτασίνης II. Με τη διακοπή της λοσαρτάνης, οι τιμές της PRA και της αγγειοτασίνης 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 ό,τι προς τον υποδοχέα AT₂. Ο ενεργός μεταβολίτης είναι 10- έως 40-φορές περισσότερο ενεργός από ό,τι η λοσαρτάνη στη σχέση βάρους προς βάρος.

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 επί 24 ώρες μετά τη χορήγηση σε σύγκριση με εκείνη κατά την διάρκεια 5-6 ωρών μετά τη χορήγηση, έδειξαν μείωση της αρτηριακής πίεσης καθ'όλο το 24ωρο. Ο φυσιολογικός ημερήσιος ρυθμός διατηρήθηκε. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης στο τέλος του διαστήματος δοσολογίας ήταν περίπου το 70-80% του αποτελέσματος που εμφανίστηκε 5-6 ώρες μετά τη χορήγηση.

Η διακοπή της λοσαρτάνης σε υπερτασικούς ασθενείς δεν οδήγησε σε 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 κάτω των 65 ετών) και ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς

Μελέτη LIFE

Η μελέτη Παρέμβασης της Λοσαρτάνης με Τελικό Σημείο τη μείωση της υπέρτασης (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension - LIFE) ήταν μία τυχαιοποιημένη, τριπλά τυφλή, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα μελέτη, που διεξήχθη σε 9.193 υπέρτασικούς 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 επετεύχθη, 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 αντιϋπερτασικά, με εξαίρεση τους αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης 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.

Το πρωταρχικό τελικό σημείο 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 13,0 % ($p=0,021$, 95 % διάστημα εμπιστοσύνης 0,77-0,98) σε σύγκριση με ατενολόλη για ασθενείς που επέτυχαν τον πρωταρχικό συνδυασμένο τελικό σημείο. 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 σημείο, 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 (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) για τη μείωση των τελικών σημείων σε μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη με τον Ανταγωνιστή των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II Λοσαρτάνη, ήταν μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη που διεξήχθη διεθνώς σε 1.513 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 νεφροπροστατευτική επίδραση της καλιούχου λοσαρτάνης 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, οι οποίοι τιτλοποιήθηκαν, εάν ήταν αναγκαίο, για να επιτευχθεί ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης, ή εικονικό φάρμακο, επί εδάφους χορηγούμενης συμβατικής αντιϋπερτασικής θεραπείας, εξαιρουμένων των αναστολέων ΜΕΑ και των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης 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 100 mg ημερησίως κατά τον περισσότερο χρόνο που ελάμβαναν το φάρμακο της μελέτης. Άλλα αντιϋπερτασικά φάρμακα (διουρητικά, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, άλφα- και βήτα-αναστολείς, και αντιϋπερτασικά που δρουν κεντρικά), επιτράπησαν ως συμπληρωματική θεραπεία, αναλόγως των αναγκών και στις δύο ομάδες. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν έως και 4,6 χρόνια (μέσος όρος 3,4 χρόνια). Το πρωταρχικό τελικό σημείο της μελέτης ήταν το συνδυασμένο τελικό σημείο 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 το πρωταρχικό συνδυασμένο τελικό σημείο. 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 την συχνότητα διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, η οποία ήταν συγκρίσιμη με αυτή του εικονικού φαρμάκου.

Μελέτη HEAAL

Η μελέτη Αξιολόγησης Τελικού Σημείου Καρδιακής Ανεπάρκειας με τον Ανταγωνιστή Αγγειοτασίνης II Λοσαρτάνη (Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan - HEAAL) ήταν μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη που διεξήχθη διεθνώς σε 3.834 ασθενείς ηλικίας 18 έως 98 ετών με καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA Class II-IV) οι οποίοι δεν ήταν ανεκτικοί στη θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν λοσαρτάνη 50mg μία φορά ημερησίως ή λοσαρτάνη 150 mg, επί εδάφους συμβατικής θεραπείας αποκλείοντας τους αναστολείς ΜΕΑ.

Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για πάνω από 4 χρόνια (μέσος χρόνος 4,7 χρόνια)

Το πρωταρχικό τελικό σημείο της μελέτης ήταν το συνδυασμένο τελικό σημείο για θάνατο από κάθε αιτία ή εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η θεραπεία με λοσαρτάνη 150 mg (828 περιστατικά) όπως συγκρίθηκε με λοσαρτάνη 50 mg (889 περιστατικά) οδήγησε σε 10,1% μείωση του κινδύνου ($p=0,027$ 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,82-0,99) στον αριθμό των ασθενών που πέτυχαν το πρωταρχικό συνδυασμένο τελικό σημείο. Αυτό αποδόθηκε κυρίως σε μείωση της συχνότητας εισαγωγής στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας.

Η θεραπεία με λοσαρτάνη 150 mg μείωσε τον κίνδυνο εισαγωγής στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας κατά 13,5% σε σύγκριση με λοσαρτάνη 50 mg ($p=0,025$ 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,76-0,98). Το ποσοστό θανάτων από κάθε αιτία δεν ήταν σημαντικά διαφορετικό μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Νεφρική δυσλειτουργία, υπόταση, και υπερκαλιαιμία ήταν πολύ συχνότερα στην ομάδα με 150 mg από ότι στην ομάδα με 50 mg, αλλά αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν οδήγησαν σε σημαντικά περισσότερες περιπτώσεις διακοπής της θεραπείας στην ομάδα με 150 mg.

Μελέτη ELITE I και ELITE II

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

Στην 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). Το πρωταρχικό τελικό σημείο αυτής της προοπτικής μελέτης ήταν η θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας.

Σ' αυτή τη μελέτη 3.152 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA κατηγορία II - IV) παρακολούθηθηκαν 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. Το πρωταρχικό τελικό σημείο 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, όπως 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 ελάμβαναν βήτα-αναστολείς κατά την έναρξη.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS)

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου.

Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II. Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

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 ζύγισαν > 50 kg έλαβαν είτε 5, ή 50, ή 100 mg 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 ανάλογα με τη δόση. Η ανταπόκριση ανάλογα με τη 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 την 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 στην 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 την μέγιστη δόση των 100 mg ημερησίως). Η αμλοδιπίνη χορηγήθηκε σε δόσεις των 0,05 mg/kg έως 0,2 mg/kg (έως την 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 την μείωση της πρωτεϊνουρίας στην ομάδα της λοσαρτάνης.

Επιδράσεις μακράς διάρκειας της λοσαρτάνης σε παιδιά με πρωτεϊνουρία έχουν μελετηθεί έως τα 3 χρόνια κατά την φάση ανοιχτής επέκτασης μελέτης ασφάλειας της ίδιας μελέτης, στην οποία όλοι οι ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει την 12^η εβδομάδα είχαν προσκληθεί να συμμετέχουν. Ένας αριθμός 268 ασθενών εντάχθηκε στη φάση ανοιχτής μελέτης επέκτασης ασφάλειας και επανατυχαιοποιήθηκε στη λοσαρτάνη (N=134) ή την εναλαπρίλη (N=134) και 109 ασθενείς είχαν >3 χρόνια παρακολούθησης (προ-επιλεγμένο σημείο περάτωσης οι >100 ασθενείς που ολοκλήρωσαν 3 χρόνια παρακολούθησης κατά την περίοδο της επέκτασης). Το δοσολογικό εύρος της λοσαρτάνης και εναλαπρίλης, σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή, ήταν 0,30 έως 4,42 mg/kg/ημερησίως και 0,02 to 1,13 mg/kg/ ημερησίως, αντιστοίχως. Δεν έγινε υπέρβαση του μέγιστου των ημερησίων δόσεων των 50 mg για σωματικό βάρος <50 kg και 100 mg για >50 kg για τους περισσότερους ασθενείς κατά τη φάση επέκτασης της μελέτης.

Συνολικά, τα αποτελέσματα από την επέκταση ασφάλειας έδειξαν ότι η λοσαρτάνη ήταν καλά ανεκτή και οδήγησε σε σημαντικές μειώσεις της πρωτεϊνουρίας χωρίς αξιοσημείωτη μεταβολή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) στη διάρκεια των 3 ετών. Σε ασθενείς με φυσιολογική αρτηριακή πίεση (n=205) η εναλαπρίλη είχε αριθμητικά μεγαλύτερη επίδραση σε σύγκριση με λοσαρτάνη στην πρωτεϊνουρία (-33,0% (95% CI -47,2, -15,0)) έναντι -16,6% (95% CI -34,9, 6,8)) και στο GFR (9,4 (95% CI 0,4, 18,4) έναντι -4,0 (95% CI -13,1, 5,0) ml/min/1,73m²). Για τους υπερτασικούς

ασθενείς (n=49), η λοσαρτάνη είχε αριθμητικά μεγαλύτερη επίδραση στην πρωτεϊνουρία (-44,5% (95% CI -64,8, -12,4)) έναντι -39,5% (95% CI -62,5, -2,2)) και στο GFR (18,9 (95% CI 5,2, 32,5) έναντι -13,4 (95% CI -27,3, 0,6) ml/min/1,73m²)).

Έχει διεξαχθεί μία ανοιχτή, με κυμαινόμενη δοσολογία κλινική μελέτη προκειμένου να μελετηθεί η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της λοσαρτάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 6 μηνών έως 6 ετών με υπέρταση. Ένας συνολικός αριθμός 101 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τρεις διαφορετικές δόσεις έναρξης μιας ανοιχτής μελέτης με λοσαρτάνη: μία χαμηλή δόση των 0,1 mg/kg/ημερησίως (N=33), μία μέτρια δόση των 0,3 mg/kg/ημερησίως (N=34), ή μία υψηλή δόση των 0,7 mg/kg/ημερησίως (N=34). Από τους ασθενείς αυτούς, οι 27 ήταν βρέφη τα οποία είχαν οριστεί ως παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 23 μηνών. Το φάρμακο της μελέτης τιτλοποιήθηκε στο επόμενο δοσολογικό επίπεδο κατά τις εβδομάδες -3, -6, και 9 για τους ασθενείς που δεν ήταν στο στόχο της αρτηριακής πίεσης και δεν βρίσκονταν ήδη στη μέγιστη δόση λοσαρτάνης (1,4 mg/kg/ημερησίως, χωρίς να υπερβαίνουν τα 100 mg/ημερησίως).

Από τους 99 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φάρμακο της μελέτης, 90 (90%) ασθενείς συνέχισαν στην επέκταση της μελέτης με επισκέψεις παρακολούθησης κάθε 3 μήνες. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 264 ημέρες.

Συνοπτικά, η μέση μείωση της αρτηριακής πίεσης από την αρχική τιμή ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες θεραπείας (μεταβολή από την αρχική τιμή έως την Εβδομάδα 3 στη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) ήταν -7,3, -7,6, και -6,7 mmHg για τις ομάδες χαμηλής -, μέτριας-, και υψηλής -δοσολογίας, αντιστοίχως. Η μείωση από την αρχική τιμή έως την Εβδομάδα 3 στην διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) ήταν -8,2, -5,1, και -6,7 mmHg για τις ομάδες χαμηλής -, μέτριας-, και υψηλής -δοσολογίας). Ωστόσο, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντικό δοσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα ανταπόκρισης στη ΣΑΠ και τη ΔΑΠ.

Η λοσαρτάνη σε δόσεις υψηλότερες των 1,4 mg/kg ήταν γενικά καλά ανεκτή σε υπερτασικά παιδιά ηλικίας από 6 μηνών έως 6 ετών μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας φάνηκε συγκρίσιμο μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

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 λοσαρτάνης 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.

Βιομετασχηματισμός

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 ¹⁴C καλιούχου λοσαρτάνης, η κυκλοφορούσα στο πλάσμα ραδιενέργεια 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 του ενεργού μεταβολίτη, δημιουργούνται και ανενεργοί μεταβολίτες.

Αποβολή

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.

Οι απεκρίσεις 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 λοσαρτάνης στον άνθρωπο, περίπου 35 % /43 % της ραδιενέργειας ανακτάται 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 ασθενείς.

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.

Κατόπιν χορήγησης από το στόμα σε ασθενείς με ήπιου έως μέτριου βαθμού κίρρωση του ήπατος που προκλήθηκε από αλκοόλ, 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 τροποποιήθηκαν σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης άνω των 10ml/min. Συγκριτικά με ασθενείς που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η AUC για τη λοσαρτάνη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση είναι περίπου 2 φορές μεγαλύτερη.

Οι συγκεντρώσεις του ενεργού μεταβολίτη στο πλάσμα δεν μεταβλήθηκαν σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση.

Ούτε η λοσαρτάνη ούτε ο ενεργός 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 λοσαρτάνης (κατά μέσο όρο δόσεις).

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο ενεργός μεταβολίτης δημιουργείται 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 διέφεραν 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 του αζώτου ουρίας στον ορό, και περιστασιακά αυξήσεις της κρεατινίνης του ορού, μείωση του βάρους της καρδιάς (χωρίς ιστολογική συσχέτιση) και γαστρεντερικές αλλαγές (βλάβες του βλεννογόνιου υμένα,

έλκη, διαβρώσεις, αιμορραγίες). Όπως άλλες ουσίες που επιδρούν άμεσα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, η λοσαρτάνη έχει δείξει ότι προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες στην τελική ανάπτυξη του εμβρύου, οδηγώντας σε εμβρυϊκό θάνατο και δυσμορφίες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

ΠΥΡΗΝΑΣ

Cellulose microcrystalline PH 102

Sodium stearyl fumarate

Croscarmellose sodium

Prosolv HD 90 περιέχει:

Cellulose microcrystalline

Silica colloidal anhydrous

ΕΠΙΚΑΛΥΨΗ

Hypromellose

Cellulose microcrystalline

Polyoxyethylene stearate 40

Titanium dioxide E171, CI 77891

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25 οC.

Διατηρήστε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το OZARIUM 50mg, διατίθεται σε διχοτομούμενα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία. Το OZARIUM 100mg διατίθεται σε μη διχοτομούμενα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία.

Το OZARIUM διατίθεται στις ακόλουθες συσκευασίες

Το OZARIUM 50 mg - PVC/PVDC blister συσκευασία με aluminum foil lidding σε συσκευασίες των 10, 20 ή 30 δισκίων.

Το OZARIUM 100 mg - PVC/PVDC blister συσκευασία με aluminum foil lidding σε συσκευασίες των 10, 20 ή 30 δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΑΝΦΑΡΜ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Περικλέους 53-57

15344 Γέρακας Αττικής-Ελλάδα

Τηλ.: +30 210 6831632

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

OZARIUM 50MG: 43933/12

OZARIUM 100MG: 30598

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
25-02-2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ