
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LOBEN

Losartan potassium FC. Tablets 50 mg/tab & 100 mg/tab

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LOBEN

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο περιέχει 50 ή 100 mg losartan potassium.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο (διχοτομούμενα).

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το LOBEN ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπέρτασης. Μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες.

Το LOBEN ενδείκνυται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας όταν η χορήγηση αναστολέων ΜΕΑ αντενδείκνυται ή δεν είναι αρκετή. Δεν συνιστάται η αλλαγή θεραπείας ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια οι οποίοι είναι σταθεροποιημένοι με ένα αναστολέα ΜΕΑ στο LOBEN.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το LOBEN μπορεί να χορηγηθεί μαζί ή ανεξάρτητα από τα γεύματα.

Υπέρταση:

Η συνήθης δόση έναρξης του LOBEN είναι 50mg μία φορά την ημέρα, ενώ χορηγούνται 25mg σε ασθενείς με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο (π.χ. ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά, βλ.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ), Υπόταση - Ασθενείς με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο βλ. ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ). Το LOBEN μπορεί να χορηγηθεί μία ή δύο φορές ημερησίως, με ημερήσια δοσολογικά επίπεδα από 25mg έως 100mg.

Εάν το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα που θα μετρηθεί στο χρόνο μέγιστων επιπέδων του φαρμάκου, μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης, δεν είναι ικανοποιητικό, είναι δυνατόν η χρησιμοποίηση της ίδιας περιεκτικότητας δύο φορές ημερησίως ή η αύξηση της δοσολογία να δώσει ικανοποιητική ανταπόκριση. Εάν η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με LOBEN ως μονοθεραπεία, μπορεί να προστεθεί χαμηλή δόση διουρητικού. Η υδροχλωροθειαζίδα έχει δείξει ότι έχει προσθετικό αποτέλεσμα (βλέπε 5.1 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ, ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ). Το LOBEN μπορεί να χορηγηθεί μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η αρχική δόση του LOBEN σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι 12,5mg μία φορά την ημέρα. Η δόση αυτή γενικά πρέπει να τιτλοποιείται σε εβδομαδιαία διαστήματα (π.χ. 12,5mg-25mg-50mg ημερησίως) μέχρι τη συνήθη δόση συντήρησης των 50mg μια φορά την ημέρα, σύμφωνα με την ανοχή του ασθενούς.

Το LOBEN χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με διουρητικά και δακτυλίτιδα. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση με αναστολέα ΜΕΑ.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Συνιστάται χαμηλότερη δόση σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Δεν απαιτείται αρχική προσαρμογή της δοσολογίας για ηλικιωμένους ή ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια περιλαμβανομένων των ασθενών που υφίστανται αιμοδιύλιση.

Χρήση σε παιδιά

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί.

4.3. Αντενδείξεις

Το Loben αντενδείκνυται:

- σε ασθενείς που είναι υπερευαίσθητοι σε οποιοδήποτε συστατικό του προϊόντος
- σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια
- στην κύηση και στη γαλουχία

4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση:

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

Υπόταση και ασθενείς με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο

Σε ασθενείς με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο (π.χ. εκείνοι που λαμβάνουν διουρητικά) είναι δυνατόν να εμφανισθεί συμπτωματική υπόταση μετά την έναρξη θεραπείας με LOBEN. Οι καταστάσεις αυτές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται πριν από την χορήγηση του LOBEN ή θα πρέπει να χορηγείται χαμηλότερη δόση του φαρμάκου (βλέπε 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης)

ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

Υπερευαίσθησία: Αγγειοοίδημα, βλ. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Βλάβη ηπατικής λειτουργίας: Βάσει φαρμακοκινητικών στοιχείων τα οποία υποδεικνύουν σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων του losartan στο πλάσμα σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, συνιστάται χαμηλότερη δόση σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (βλ. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και 5.1 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ, Φαρμακοκινητικές ιδιότητες).

Βλάβη νεφρικής λειτουργίας: Ως συνέπεια της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης, έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στη νεφρική λειτουργία συμπεριλαμβανομένης και της νεφρικής ανεπάρκειας σε ευαίσθητα άτομα. Αυτές οι αλλαγές στη νεφρική λειτουργία είναι αναστρέψιμες, μόλις διακοπεί η θεραπεία.

Σε ασθενείς στους οποίους η νεφρική λειτουργία μπορεί να εξαρτάται από τη δράση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) η χορήγηση αναστολέων ΜΕΑ έχει συσχετισθεί με ολιγουρία και/ή προοδευτική αζωθαιμία και σπάνια με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και για το losartan.

Σε μελέτες με αναστολείς MEA σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας ή στένωση μονήρους νεφρικής αρτηρίας, έχουν αναφερθεί αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης στο πλάσμα. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και για το LOBEN. Αυτές οι αλλαγές στη νεφρική λειτουργία μπορούν να γίνουν αναστρέψιμες, μόλις διακοπεί η θεραπεία.

Δεν έχει μελετηθεί η συγχορήγηση LOBEN και αναστολέα MEA σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό δεν ανταποκρίνονται σε θεραπεία με φάρμακα που δρουν στο σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης. Όπως και με άλλα φάρμακα αυτής της ομάδας, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή ασθενείς με αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Χρήση στους ηλικιωμένους

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς ηλικίας 65-75 ετών δεν εμφανίσθηκαν διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια του LOBEN σχετιζόμενες με την ηλικία, αλλά δεν μπορεί να αποκλεισθεί μεγαλύτερη ευαισθησία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε μελέτες φαρμακοκινητικής με υδροχλωροθειαζίδη, διγοξίνη, δακτυλίτιδα, βαρφαρίνη, σιμετιδίνη και φαινοβαρβιτάλη, δεν παρουσιάσθηκε καμία σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων (βλ. 5.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ, Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων).

Οι ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 και 2C9 δεν έχουν μελετηθεί κλινικώς αλλά in vitro μελέτες δεικνύουν σημαντική αναστολή του σχηματισμού του δραστικού μεταβολίτη από αναστολείς του P450 3A4 (κετοконаζόλη, τρολεανδομυκίνη, γεστοδένη) ή του P450 2C9 (σουλφοφαιναζόλη) και σχεδόν πλήρη αναστολή από το συνδυασμό της σουλφοφαιναζόλης και κετοконаζόλης. Οι φαρμακοδυναμικές συνέπειες από την ταυτόχρονη χρήση του losartan και αυτών των αναστολέων, δεν έχουν εξετασθεί. Όπως και με άλλα φάρμακα, τα οποία αναστέλλουν την Αγγειοτασίνη II ή τις επιδράσεις της, η συγχορήγηση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (π.χ.σπιρονολακτόνη, τριαμερένη, αμιλορίδη), συμπληρώματα καλίου, ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο, μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις του καλίου στο πλάσμα.

Όπως με άλλα αντιϋπερτασικά φάρμακα, το αντιϋπερτασικό αποτέλεσμα του losartan μπορεί να εξασθενίσει με ταυτόχρονη χορήγηση του μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου ινδομεθακίνη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Εμβρυϊκή / Νεογνική Νοσηρότητα και Θνησιμότητα

Φάρμακα που δρουν κατ' ευθείαν στο σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης, μπορεί να προκαλέσουν εμβρυϊκή και νεογνική νοσηρότητα και θάνατο όταν χορηγούνται σε έγκυες γυναίκες. Αρκετές τέτοιες περιπτώσεις χορήγησης έχουν αναφερθεί στην παγκόσμια βιβλιογραφία σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου, της αγγειοτασίνης. Μόλις διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, το LOBEN θα πρέπει να διακόπτεται το συντομότερο δυνατόν.

Στη χορήγηση φαρμάκων, που δρουν κατ' ευθείαν στο σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης, κατά την διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, έχουν αποδοθεί εμβρυϊκές και νεογνικές βλάβες, συμπεριλαμβανομένων των: υπόταση, νεογνική κρανιακή υποπλασία, ανουρία, αναστρέψιμη ή μη αναστρέψιμη νεφρική ανεπάρκεια και θάνατος.

Ολιγοϋδράμνιο έχει επίσης αναφερθεί, ενδοχομένως ως αποτέλεσμα της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας του εμβρύου. Το ολιγοϋδράμνιο σ' αυτή την περίπτωση έχει συνδεθεί με εμβρυϊκή σύμπτυξη σκελών, κρανιοεγκεφαλικές παραμορφώσεις και υποπλασία στην ανάπτυξη των πνευμόνων. Έχει επίσης αναφερθεί πρωϊμότητα, επιβράδυνση της ενδομητρίου αύξησης και ανοικτός αρτηριακός πόρος, χωρίς ωστόσο να είναι διευκρινισμένο εάν για τα παραπάνω συμβάντα ευθύνεται η έκθεση στο φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες δεν εμφανίσθηκαν, όταν η ενδομήτρια έκθεση στο φάρμακο περιορίσθηκε στο πρώτο τρίμηνο.

Πρέπει επίσης να ενημερωθούν σχετικά και οι μητέρες, έμβρυα των οποίων εκτείθενται σε ανταγωνιστή του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να διακόπτουν τη χορήγηση του LOBEN όσο το δυνατόν πιο

σύντομα, οποτεδήποτε η ασθενής καταστεί έγκυος. Σπάνια (πιθανώς λιγότερο συχνά από μια φορά στις χίλιες εγκυμοσύνες), δεν βρίσκεται εναλλακτική θεραπεία σε ανταγωνιστή του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II. Σε αυτές τις σπάνιες περιπτώσεις, οι μητέρες πρέπει να ενημερώνονται κατάλληλα για τους πιθανούς κινδύνους του εμβρύου και να πραγματοποιούν συνεχή υπερηχογραφήματα, ώστε να εξετάζεται το ενδοάμνιο περιβάλλον.

Εάν διαγνωσθεί ολιγουδράμνιο, η χορήγηση του LOBEN πρέπει να διακοπεί εκτός και εάν θεωρηθεί σωτήριο για την ζωή της μητέρας. Απαραίτητα μπορεί να θεωρηθούν το Contraction Stress testing (CST), δοκιμασία Non Stress test (NST) ή η βιοφυσική εξέταση (BPP) γεγονός που εξαρτάται από την εβδομάδα κύησης.

Πρέπει ωστόσο, ασθενείς και θεράποντες ιατροί να γνωρίζουν, ότι το ολιγουδράμνιο είναι δυνατόν να μην εμφανισθεί παρά μόνο αφού το έμβρυο έχει υποστεί ουσιώδη μη αναστρέψιμη βλάβη. Νεογέννητα με ιστορικό ενδομητρίου έκθεσης σε ανταγωνιστή του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II πρέπει να παρακολουθούνται στενά, για υπόταση, ολιγουρία και υπερκαλιαιμία. Εάν επισυμβεί ολιγουρία πρέπει με προσοχή να υποστηριχθεί η αρτηριακή πίεση και η νεφρική διήθηση. Μπορεί να χρειασθεί αφαιμαξομετάγγιση ή αιμοδιήθηση, ως μέσα για την αναστροφή της υπότασης και/ή σαν υποκατάστατα για τη διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.

Το losartan potassium έχει δειχθεί ότι προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε έμβρυα ποντικών και νεογέννητα, όπως μείωση του σωματικού βάρους, επιβράδυνση στην ανάπτυξη του σώματος και της συμπεριφοράς, θνησιμότητα και νεφρική τοξικότητα. Με εξαίρεση την απόκτηση του βάρους από τα νεογέννητα (γεγονός το οποίο προκλήθηκε από χαμηλές δόσεις, όπως 10mg/kg/ημέρα), οι δόσεις που συνδέθηκαν με τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες ξεπερνούσαν τα 25mg/kg/ημέρα (περίπου τρεις φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 100mg στους ανθρώπους με βάση τα mg/m²). Αυτά τα ευρήματα αποδίδονται στην έκθεση στο φάρμακο σε προχωρημένη κυοφορία και στη διάρκεια γαλουχίας. Σημαντικά επίπεδα του losartan και του δραστικού του μεταβολίτη βρέθηκαν να είναι παρόντα σε πλάσμα εμβρύου ποντικού κατά τη διάρκεια προχωρημένης κυοφορίας και σε γάλα ποντικού.

Χρήση κατά την κύηση

Παρόλο ότι δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του LOBEN σε έγκυες γυναίκες, μελέτες σε ζώα με losartan potassium έχουν δείξει εμβρυϊκές και νεογνικές βλάβες, καθώς και θάνατο που πιστεύεται ότι οφείλονται στη φαρμακολογική επίδραση στο σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης. Στους ανθρώπους, η εμβρυϊκή νεφρική διήθηση που εξαρτάται από την ανάπτυξη του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης, αρχίζει στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Έτσι ο κίνδυνος για το έμβρυο αυξάνεται εάν το LOBEN χορηγείται κατά την διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Όταν χορηγούνται κατά την διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου εγκυμοσύνης φάρμακα που δρουν κατ' ευθείαν στο σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης, μπορεί να προκαλέσουν βλάβη και ακόμη θάνατο στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Όταν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, το φάρμακο διακόπτεται όσο το δυνατόν συντομότερα.

Χρήση κατά το θηλασμό:

Δεν είναι γνωστό αν το losartan απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Όμως σημαντικά επίπεδα του losartan και του δραστικού μεταβολίτη του, έχουν βρεθεί στο γάλα αρουραίων. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στο θηλάζον βρέφος, θα πρέπει να αποφασισθεί αν θα διακοπεί ο θηλασμός ή το φάρμακο, λαμβάνοντας υπ' όψιν τη σπουδαιότητα του φαρμάκου για τη μητέρα.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να δείχνουν, ότι το LOBEN επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ασφάλεια του LOBEN έχει αξιολογηθεί σε περισσότερους από 3.300 ασθενείς που ακολούθησαν θεραπευτική αγωγή για ιδιοπαθή υπέρταση και συνολικά σε 4.058 ασθενείς/άτομα. Περισσότεροι από 1.200 ασθενείς ακολούθησαν αγωγή για διάστημα μεγαλύτερο από 6 μήνες και περισσότεροι από 800 ασθενείς για διάστημα μεγαλύτερο από ένα έτος. Γενικά η θεραπεία με losartan ήταν καλά ανεκτή. Η συνολική συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το losartan ήταν παρόμοια της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών με placebo.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, διακοπή της θεραπείας λόγω κλινικών ανεπιθύμητων ενεργειών συνέβη στο 2,3% των ασθενών που ακολούθησαν αγωγή με LOBEN και στο 3,7% των ασθενών που ελάμβαναν placebo. Σε αυτές τις διπλές τυφλές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για ιδιοπαθή υπέρταση, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το LOBEN παρατηρήθηκαν σε ποσοστό ασθενών $\geq 1\%$, ανεξάρτητα από την συσχέτιση με την θεραπεία και ήταν πιο συχνές με το losartan απ' ό τι με το placebo:

	Losartan (n=1075)	Placebo (n=334)
<i>Γενικές</i>		
Κοιλιακό άλγος	1.7	1.7
Εξασθένηση / κόπωση	3.8	3.9
Θωρακικό άλγος	1.1	2.6
Οίδημα / Εξοίδηση	1.7	1.9
<i>Καρδιαγγειακές</i>		
Αίσθημα παλμών	1.0	0.4
Ταχυκαρδία	1.0	1.7
<i>Πεπτικές</i>		
Διάρροια	2.4	2.1
Δυσπεψία	1.3	1.2
<i>Μυοσκελετικές</i>		
Πόνος στην πλάτη	1.8	1.2
Μυαλγία	1.0	0.9
Πόνος στις κνήμες	1.0	0.0
Μυϊκές κράμπες	1.1	0.3
<i>Νευρικό Σύστημα / Ψυχιατρικές</i>		
Ζάλη	3.5	2.1
Αϋπνία	1.4	0.6
<i>Αναπνευστικό</i>		
Βήχας	3.4	3.3

Ρινική συμφόριση	2.0	1.2
Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού	7.9	6.9
Διαταραχή παραρρινίων	1.5	1.2
Παραρρινοκολπίτιδα	1.0	0.3

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, αναφέρθηκαν επίσης σε ποσοστό 1% ή μεγαλύτερο σε ασθενείς που ελάμβαναν losartan, αλλά ήταν ίδιες ή πιο συχνές στην ομάδα του placebo: Εξασθένιση / κόπωση, οίδημα, κοιλιακό άλγος, θωρακικό άλγος, ναυτία, κεφαλαλγία, φαρυγγίτιδα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνέβησαν με τις ίδιες συχνότητες σε άνδρες και γυναίκες, ηλικιωμένους και νεότερους ασθενείς, μαύρους και μη ασθενείς. Ένας ασθενής με γνωστή υπερευαισθησία στην ασπιρίνη και την πενικιλίνη, όταν του χορηγήθηκε losartan, εγκατέλειψε τη μελέτη εξαιτίας οιδήματος στα χείλη και στα βλέφαρα και εξάνθημα στο πρόσωπο, που διαγνώσθηκε σαν αγγειοοίδημα το οποίο επανήλθε στο φυσιολογικό 5 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε ένα άτομο εμφανίσθηκε επιφανειακή απολέπιση των παλαμών και αιμόλυση. Ακουλούθως αναφέρονται, επιπλέον των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών και άλλα πιθανόν σημαντικά περιστατικά που συνέβησαν σε τουλάχιστον δύο ασθενείς / άτομα που τους χορηγήθηκε losartan ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίσθηκαν σε ποσοστό <1% των ασθενών που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες. Δεν μπορεί να διευκρινισθεί εάν αυτά τα περιστατικά εμφανίσθηκαν λόγω της χορήγησης losartan:

Σώμα ως σύνολο: Οίδημα προσώπου, πυρετός, ορθοστατικές επιδράσεις, συγκοπή.

Καρδιαγγειακές: Στηθάγχη, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, CVA, υπόταση, έμφραγμα μυοκαρδίου, αρρυθμίες (συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής), ταχυπαλμία, φλεβοκολπική βραδυκαρδία, ταχυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή.

Πεπτικό: Ανορεξία, δυσκοιλιότητα, οδοντικός πόνος, ξηροστομία, μετεωρισμός, γαστρίτιδα, έμετος.

Αιματολογικές: Αναιμία

Μεταβολισμού: Ουρική αρθρίτιδα

Μυοσκελετικές: Πόνος στο βραχίονα, ισχυαλγία, οίδημα αρθρώσεων, άλγος γονάτων, μυοσκελετικός πόνος, πόνος στον ώμο, δυσκαμψία, αρθραλγία, αρθρίτιδα, ινομυαλγία, μυϊκή

αδυναμία.

Νευρικό Σύστημα / Ψυχιατρικές: Ανησυχία, διαταραγμένη ανησυχία, αταξία, σύγχυση, κατάθλιψη, διαταραχές ονείρων, υπερευαισθησία, μειωμένη Libido, εξασθένηση μνήμης, ημικρανία, νευρικότητα, παραισθησία, περιφερική νευροπάθεια, πανικός, διαταραχές ύπνου, υπνηλία, τρόμος, ίλιγγος.

Αναπνευστικό: Δύσπνοια, βρογχίτιδα, φαρυγγικές ενοχλήσεις, επίσταξη, ρινίτιδα, αναπνευστική συμφόρηση.

Δέρμα: Αλωπεκία, δερματίτιδα, ξηροδερμία, εκχυμώσεις, ερύθημα, ερύθημα προσώπου (flashing) φωτοευαισθησία, κνησμός, εξάνθημα, εφίδρωση, κνίδωση, ουρτικάρια.

Ειδικές αισθήσεις: Διαταραχές όρασης, αίσθημα καύσου / νυγμού οφθαλμού, επιπεφυκίτιδα, αλλοίωση της γεύσης, εμβοές, μείωση οπτικής οξύτητας.

Ουρογεννητικό: ανικανότητα, νυκτουρία, συχνότητα ούρησης, λοίμωξη ουρικής οδού.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία της losartan :

Υπερευαισθησία - Αναφυλακτικές αντιδράσεις: Αγγειοοίδημα που περιλαμβάνει οίδημα του λάρυγγα και της γλωττίδος που μπορεί να προκαλέσει απόφραξη των αεροφόρων οδών και / ή οίδημα του προσώπου, των χειλέων, του φάρυγγα και / ή γλώσσας, έχει αναφερθεί σπανίως σε ασθενείς που ελάμβαναν losartan. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς, είχαν παρουσιάσει αγγειοοίδημα με άλλα φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων ΜΕΑ. Σπάνια έχει αναφερθεί αγγειίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της πορφύρας Henoch-Schoenlein.

Γαστρεντερικές: Ηπατίτιδα (έχει αναφερθεί σπάνια), διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας

Αιμοτολογικές: Αναιμία

Μυοσκελετικές: Μυαλγία

Νευρικό Σύστημα / Ψυχιατρικές: Ημικρανία

Αναπνευστικές: Βήχας

Δέρμα: Κνίδωση

Το LOBEN ήταν γενικά καλά ανεκτό σε κλινικές μελέτες για καρδιακή ανεπάρκεια. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν τυπικές αυτών που αναμένονται σε αυτό το πληθυσμό. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με το φάρμακο ήταν ζάλη και υπόταση.

Εργαστηριακά ευρήματα

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για ιδιοπαθή υπέρταση κλινικώς σημαντικές αλλαγές στις συνήθεις εργαστηριακές παραμέτρους, σπάνια σχετίσθηκαν με την χορήγηση του LOBEN Έχει εμφανισθεί υπερκαλιαιμία (κάλιο του ορού >5,5mEq/L) σε ποσοστό 1,5% των ασθενών.

Κρεατινίνη, άζωτο – ουρία αίματος (BUN): Μικρές αυξήσεις στην ουρία του αίματος (BUN) ή στην κρεατινίνη του ορού παρατηρήθηκαν σε λιγότερο από 0,1% των ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση που ελάμβαναν μονοθεραπεία LOBEN. Κανένας από τους ασθενείς στους οποίους χορηγούνταν LOBEN ως μονοθεραπεία, δε διέκοψε λόγω αύξησης της BUN ή της κρεατινίνης του ορού (βλ. 4.4 ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, Βλάβη Νεφρικής Λειτουργίας).

Αιμοσφαιρίνη και Αιματοκρίτης: Μικρές μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη και στον αιματοκρίτη (μέσες μειώσεις περίπου 0,11% κατά βάρος και 0,09% κατ' όγκον αντιστοίχως) σημειώθηκαν συχνά σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε losartan ως μονοθεραπεία, αλλά ήταν σπάνια κλινικώς σημαντικές. Δεν υπήρχε καμία διακοπή του φαρμάκου λόγω αναιμίας.

Εξέταση της Ηπατικής Λειτουργίας: Σημειώθηκαν περιστασιακές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων και / ή της χολερυθρίνης του ορού. Σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση που ελάμβαναν losartan ως μονοθεραπεία, ένας ασθενής (<0,1%) διέκοψε τη θεραπεία λόγω αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Αυξήσεις της ALT εμφανίσθηκαν σπάνια και συχνά υποχώρησαν με την διακοπή της θεραπείας.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε ποντικούς και αρουραίους παρατηρήθηκε σημαντική θνησιμότητα μετά από του στόματος χορήγηση 1.000mg/kg (3.000mg/m²) και 2.000mg/kg(11.800mg/m²) δόση 500 και 1.000 φορές πολλαπλάσια της μέγιστης συνιστώμενης ημερήσιας ανθρώπινης δόσης αντιστοίχως.

Τα στοιχεία υπερδοσολογίας στον άνθρωπο είναι περιορισμένα. Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας θα μπορούσαν να είναι υπόταση και ταχυκαρδία. Βραδυκαρδία θα μπορούσε να συμβεί μέσω διεγέρσεως του παρασυμπαθητικού (πνευμονογαστρικό). Εάν εμφανισθεί συμπτωματική υπόταση, θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική αγωγή. Το losartan και ο δραστικός μεταβολίτης του, δεν μπορούν να απομακρυνθούν από την κυκλοφορία με αιμοδιάλυση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός **ATC**: C09 CA 01

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το losartan είναι ανταγωνιστής της αγγειοτασίνης II στους υποδοχείς τύπου AT₁ και χορηγείται από το στόμα. Η αγγειοτασίνη II συνδέεται με τους AT₁ υποδοχείς που βρίσκονται σε πολλούς ιστούς (π.χ. λείες μυϊκές ίνες των αγγείων, επινεφρίδια, νεφροί και καρδιά) και ενεργοποιεί πολλές σημαντικές βιολογικές δράσεις, περιλαμβανομένης της αγγειοσυστολής και της έκκρισης αλδοστερόνης. Η αγγειοτασίνη II επίσης διεγείρει την υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων. Όταν προκύπτει από βιολογικές δοκιμασίες που βασίζονται στη δεσμευτική ικανότητα και φαρμακολογική δράση, το φάρμακο συνδέεται εκλεκτικά με τους A₁ υποδοχείς. *In vitro* αλλά και *in vivo* τόσο το losartan όσο και ο φαρμακολογικά δραστικός καρβοξυλικός μεταβολίτης του (E-3174), αναστέλλει όλες τις φυσιολογικές δράσεις που σχετίζονται με την αγγειοτασίνη II ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσής της.

Κατά την διάρκεια της χορήγησης losartan η απώλεια της αρνητικής ανατροφοδότησης (Feedback) της αγγειοτασίνης II στην έκκριση ρενίνης, οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα δραστηριότητας της ρενίνης του πλάσματος. Αυξήσεις της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος οδηγούν σε αυξήσεις της αγγειοτασίνης II στο πλάσμα. Ακόμη και με αυτές τις αυξήσεις, η αντιυπερτασική δραστηριότητα και αναστολή των συγκεντρώσεων της αλδοστερόνης του πλάσματος διατηρούνται, υποδεικνύοντας αποτελεσματικό αποκλεισμό των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II.

Το losartan συνδέεται εκλεκτικά με τους AT₁ υποδοχείς και δεν αναστέλλει ή δεν συνδέεται με άλλους ορμονικούς υποδοχείς ή με διαύλους ιόντων, σημαντικούς στην καρδιαγγειακή ρύθμιση. Επιπλέον το Losartan δεν αναστέλλει το MEA (κινινάση II), το ένζυμο που διασπά την βραδυκινίνη. Επομένως επιδράσεις που δεν συνδέονται άμεσα με τον αποκλεισμό των AT₁ υποδοχέων, όπως η ενίσχυση των εκδηλώσεων που προκαλεί η βραδυκινίνη, ή η δημιουργία οιδήματος (losartan 1,7%, placebo 1,9%) δεν συσχετίζονται με το Losartan.

Το losartan έχει δείξει ότι αποκλείει (block) τις δράσεις της αγγειοτασίνης I και αγγειοτασίνης II, χωρίς να επηρεάζει τις δράσεις της βραδυκινίνης, εύρημα που είναι συνέπεια του εξειδικευμένου μηχανισμού δράσης του losartan. Αντιθέτως, έχει αποδειχθεί ότι οι αναστολείς MEA αποκλείουν

την απάντηση στην αγγειοτασίνη I και επαυξάνουν την απάντηση στη βραδυκινίνη χωρίς να μεταβάλουν την ανταπόκριση στην αγγειοτασίνη II. Ως εκ τούτου προκύπτει φαρμακοδυναμική διαφοροποίηση μεταξύ του losartan και των αναστολέων ΜΕΑ.

Σε μη διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με πρωτεϊνουρία, η χορήγηση losartan potassium, μείωσε σημαντικά την πρωτεϊνουρία, την κλασματική απέκκριση λευκωματίνης και τις ανοσοσφαιρίνες IgG. Το losartan potassium χορηγούμενο σε δόσεις μέχρι 150mg μία φορά ημερησίως, δεν προκάλεσε κλινικώς σημαντικές μεταβολές στα μετά από νηστεία επίπεδα τριγλυκεριδίων, της ολικής χοληστερόλης, ή της HDL-χοληστερόλης σε ασθενείς με υπέρταση. Οι ίδιες δόσεις losartan δεν είχαν επίδραση στα μετά από νηστεία επίπεδα της γλυκόζης.

Γενικά το losartan προκαλεί μείωση του ουρικού οξέος του ορού (συνήθως <0,4mg/dL), που ήταν σταθερή σε χρόνια θεραπεία.

Το losartan δεν επηρεάζει τα αντανακλαστικά του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος και δεν εμφανίζει σταθερή επίδραση στα επίπεδα της νεροπινεφρίνης του πλάσματος.

Σε ασθενείς με αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια δόσεις 25mg και 50mg losartan πέτυχαν θετικές αιμοδυναμικές και νευροορμονικές επιδράσεις που χαρακτηρίζονταν από αύξηση του καρδιακού δείκτη και μειώσεις της πίεσης ενσφηνώσεως των πνευμονικών τριχοειδών, της αντίστασης των αγγείων, της μέσης αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας καθώς και από μείωση των κυκλοφορούντων επιπέδων της αλδοστερόνης και νορεπινεφρίνης, αντίστοιχα. Η εμφάνιση υπότασης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν δοσοεξαρτώμενη.

Σε κλινικές μελέτες, η χορήγηση του losartan σε ασθενείς με ήπια έως μέτριου βαθμού ιδιοπαθή υπέρταση, προκάλεσε σημαντικές μειώσεις στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα διατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες μέχρι ένα έτος. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης κατά τον χρόνο των ελαχίστων επιπέδων (24ώρες μετά τη χορήγηση) σε σύγκριση με εκείνη κατά την διάρκεια των μέγιστων (5-6 ώρες μετά τη χορήγηση), απέδειξαν σχετικά ομαλή μείωση της αρτηριακής πίεσης καθ' όλο το 24ωρο.

Το αντιϋπερτασικό αποτέλεσμα ήταν παράλληλο με τους φυσικούς ημερήσιους ρυθμούς. 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 του losartan σε υπερτασικούς ασθενείς, δεν επιφέρει απότομη αύξηση (φαινόμενο rebound) της αρτηριακής πίεσης. Παρά τη σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης, η χορήγηση του losartan δεν είχε σημαντική κλινικά επίδραση στην καρδιακή συχνότητα.

Το LOBEN είναι εξίσου αποτελεσματικό, τόσο σε άνδρες και γυναίκες, όσο και σε νεότερους (<65 ετών) και ηλικιωμένους (\geq 65ετών) υπερτασικούς. Παρόλο ότι το LOBEN έχει αντιϋπερτασική επίδραση σε όλες τις φυλές, όπως και τα άλλα φάρμακα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, οι μαύροι υπερτασικοί ασθενείς παρουσιάζουν μικρότερη μέση ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με losartan από τους μη μαύρους ασθενείς.

Το LOBEN παρουσιάζει αθροιστικό αντιϋπερτασικό αποτέλεσμα, όταν χορηγείται μαζί με θειαζιδικά διουρητικά.

Στην μελέτη ELITE διάρκειας 48 εβδομάδων σε ασθενείς (n=722) με καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA class II-IV) δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά ως προς τον πρωταρχικό στόχο στην επιμένουσα νεφρική δυσλειτουργία, μεταξύ των ασθενών που έλαβαν LOBEN και αυτών που έλαβαν captopril. Η μη αναμενόμενη παρατήρηση του εξαιρετικού οφέλους του LOBEN στη μείωση του κινδύνου θανάτου, έναντι του captopril, που παρατηρήθηκε στη μελέτη ELITE, δεν επιβεβαιώθηκε στην μελέτη επιβίωσης ELITE II, που περιγράφεται παρακάτω. Σε μια μελέτη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, που σχεδιάστηκε αρχικά για να αξιολογηθεί η θνησιμότητα (ELITE II), το δοσολογικό σχήμα του LOBEN 50mg, μια φορά ημερησίως (η αρχική δόση 12.5mg τιτλοποιήθηκε σε 25mg και 50mg μια φορά ημερησίως), συγκρίθηκε με captopril 50mg τρεις φορές ημερησίως (η αρχική δόση 12.5mg τιτλοποιήθηκε σε 25mg και 50mg τρεις φορές ημερησίως), Σ' αυτή τη μελέτη (n=3.152) ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA class II - IV) παρακολουθήθηκαν για περίπου 2 χρόνια (μέσος όρος χρόνου παρακολούθησης 1.5 χρόνια) για να αξιολογηθεί αν το LOBEN ήταν ανώτερο του

caraptopril στην μείωση της ολικής θνησιμότητας. Ο πρωταρχικός στόχος δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του LOBEN και του caraptopril στη μείωση της ολικής θνησιμότητας (17,7% για το LOBEN και 15,9% για το caraptopril ($p=0,16$)). Ο δευτερεύων στόχος δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση των αιφνίδιων θανάτων και/ή ανάνηψης από καρδιακή ανακοπή (9.0% για το LOBEN και 7.3% για το caraptopril, $p=0,08$). Ο τριτογενής στόχος για την ολική θνησιμότητα και η πάσης αιτία εισαγωγής στο νοσοκομείο, δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του losartan και του caraptopril (47,7% για το losartan και 44,9% για το caraptopril, $p=0,18$).

Γενικά, άλλοι στόχοι ως προς την νοσηρότητα και την θνησιμότητα που περιλαμβάνουν βελτίωση στην κατηγορία κατά NYHA Class, δεν ήταν διαφορετικοί μεταξύ των δύο ομάδων.

Και στις δύο αυτές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια;, το LOBEN ήταν γενικά καλά ανεκτό, και το προφίλ ανεκτικότητας του ήταν ανώτερο αυτού του caraptopril, όπως μετρήθηκε με σημαντικά μικρότερη συχνότητα διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης βήχα.

5.2 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Το losartan υφίσταται μεταβολισμό πρώτης διόδου από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Μετατρέπεται μερικώς σε ένα ενεργό μεταβολίτη καρβουζυλικού οξέος στον οποίο οφείλεται ο ανταγωνισμός των υποδοχέων αγγειοτασίνης που ακολουθεί την χορήγησή του. Ο τελικός χρόνος ημιζωής του losartan είναι περίπου 2 ώρες και του μεταβολίτη του 6-9 ώρες. Η φαρμακοκινητική του losartan και του μεταβολίτη είναι γραμμική μετά από την από του στόματος χορήγηση για δοσολογία έως 200mg και δεν μεταβάλλεται με το χρόνο.

Ούτε το losartan ούτε ο μεταβολίτης συγκεντρώνονται στο πλάσμα μετά από επαναλαμβανόμενη ημερήσια χορήγηση. Μετά από την από του στόματος χορήγηση το losartan απορροφάται και υφίσταται μεταβολισμό της πρώτης διόδου. Η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 33%. Περίπου το 14% της από του στόματος χορηγούμενης δόσης, μετατρέπεται στον ενεργό μεταβολίτη. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση του losartan και του ενεργού μεταβολίτη επιτυγχάνεται σε 1 ώρα και σε 3-4 ώρες αντιστοίχως, ενώ η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα του losartan και του μεταβολίτη είναι περίπου ίδιες.

Η AUC του μεταβολίτη είναι περίπου 4 φορές μεγαλύτερη από αυτή του losartan. Ένα γεύμα επιβραδύνει την απορρόφηση του losartan και μειώνει το C_{max}, αλλά έχει μόνο μικρή επίδραση στην AUC του losartan και του μεταβολίτη (μείωση περίπου κατά 10%).

Τόσο το losartan όσο και ο μεταβολίτης του, συνδέονται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (κυρίως αλβουμίνη). Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες είναι σταθερή για τις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με τις συνιστώμενες δόσεις.

Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι το losartan διαπερνά λίγο έως καθόλου τον αιμοτοεγκεφαλικό φραγμό.

Οι μεταβολίτες του losartan έχουν ανιχνευθεί στο πλάσμα και στα ούρα. Εκτός από τον δραστικό μεταβολίτη ανιχνεύτηκαν και άλλοι ανενεργοί μεταβολίτες. In vitro μελέτες έδειξαν ότι το κυτόχρωμα P450 2C9 και 3A4, εμπλέκονται στο βιομεταβολισμό του losartan και των μεταβολιτών του. Ο όγκος κατανομής του losartan είναι περίπου 34L και του ενεργού μεταβολίτη του 12L. Η ολική κάθαρση πλάσματος του losartan και του ενεργού μεταβολίτη είναι περίπου 600mL/min και 50mL/min αντιστοίχως. Όταν χορηγείται από το στόμα, περίπου το 4% της δόσης αποβάλλεται αμετάβλητο με τα ούρα και το 6% αποβάλλεται ως μεταβολίτης. Αποβολή μέσω της χολής συμβάλλει στην αποβολή του losartan και των μεταβολιτών του. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ραδιοσημασμένου με ¹⁴C losartan, περίπου 45% ανευρίσκεται στα ούρα και 50% στα κόπρανα. Ούτε το losartan ούτε ο δραστικός του μεταβολίτης μπορούν να απομακρυνθούν με αιμοδιύλιση.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Έπειτα από χορήγηση από το στόμα σε ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού (αλκοολικής αιτιολογίας) κίρρωση του ήπατος, οι συγκεντρώσεις πλάσματος του losartan και του δραστικού του μεταβολίτη ήταν αντίστοιχα 5 φορές και 1,7 φορές μεγαλύτερες από εκείνες που εμφανίζονται σε νέους άνδρες εθελοντές.

Οι συγκεντρώσεις του losartan στο πλάσμα δεν μεταβάλλονται σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη άνω των 10mL/min. Συγκριτικά με ασθενείς που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία, το AUC για το losartan σε ασθενείς που υφίστανται αιμοδιάλυση, είναι περίπου 2 φορές μεγαλύτερο. Οι συγκεντρώσεις του δραστικού μεταβολίτη στο πλάσμα, δεν μεταβάλλονται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή σε ασθενείς που υφίστανται αιμοδιάλυση.

5.3 Κλινικά στοιχεία ασφάλειας

Καρκινογένεση, Μεταλλοξεγένεση, Επίδραση στη Γονιμότητα

Το losartan rotassium δεν προκάλεσε καρκινογένεση, όταν χορηγήθηκαν οι μέγιστα ανεκτές δόσεις σε αρουραίους και ποντίκια για 105 και 92 εβδομάδες αντιστοίχως. Σε θηλυκούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε η μέγιστη δόση (270mg/kg/ημέρα), εμφανίστηκε ελάχιστα πιο αυξημένη συχνότητα παγκρεατικού κυψελοειδούς αδενώματος. Οι μέγιστα ανεκτές δοσολογίες (270mg/kg/ημέρα στους αρουραίους, 200mg/kg/ημέρα στα ποντίκια) προκάλεσαν συστηματική έκθεση στο losartan και τον φαρμακολογικά δραστικό μεταβολίτη του που ήταν περίπου 160 και 190 φορές (αρουραίοι) και 30 και 15 φορές (ποντίκια) της έκθεσης ενός ανθρώπου με σωματικό βάρος 50kg στον οποίο χορηγούνται 100mg ημερησίως.

Το losartan rotassium ήταν αρνητικό σε δοκιμές μικροβιακής μεταλλαξογένεσης και μεταλλαξογένεσης θηλαστικών κυττάρων V-79 και σε *in vitro* αλκαλικά έκλουση και σε *in vivo* δοκιμές χρωμοσωμικής εκτροπής. Επίσης ο δραστικός μεταβολίτης δεν εμφάνισε κάποιο περιστατικό γονοτοξικότητας σε μικροβιακή μεταλλαξογένεση, *in vitro* αλκαλική έκλουση και σε *in vitro* δοκιμές χρωμοσωμικής εκτροπής.

Σε μελέτες με θηλυκούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν από του στόματος δόσεις losartan rotassium περίπου έως 150mg/kg/ημέρα, η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάσθηκαν. Η χορήγηση σε θηλυκά, τοξικών δοσολογικών επιπέδων (300/200mg/kg/ημέρα), συνδέθηκε με σημαντική ($p < 0,5$) μείωση στον αριθμό των ωχρών σωματίων/θηλυκά, μοσχευμάτων/θηλυκά και των ζωντανών κυνημάτων/θηλυκά στο τμήμα C.

Με 100mg/kg/ημέρα παρατηρήθηκε μόνο μείωση στον αριθμό των ωχρών σωματίων/θηλυκά. Η

σχέση αυτών των ευρημάτων με τη συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή είναι αβέβαιη, εφ' όσον δεν υπήρχε κάποια επίδραση αυτών των δοσολογικών επιπέδων στα έμβρυα εγκύων γυναικών, στο εκατοστιαίο ποσοστό της μετέπειτα απώλειας μοσχεύματος ή των ζωντανών νεογνών ζώων κατά τον τοκετό. Σε μη εγκύους αρουραίους μετά από χορήγηση δόσεων 135mg/kg/ημέρα για 7 ημέρες, η συστηματική έκθεση (AUCs) για το losartan και τον δραστικό μεταβολίτη ήταν αντιστοίχως περίπου 66 και 26 φορές η έκθεση που επιτυγχάνεται στον άνθρωπο με τη μέγιστη συνιστώμενη στον άνθρωπο ημερήσια δόση (100mg).

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει, ότι το losartan potassium προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε έμβρυα και νεογνά αρουραίων, όπως ελάττωση σωματικού βάρους, νεφροτοξικότητα και θάνατο. Επιπροσθέτως, σημαντικά επίπεδα του losartan και του δραστικού μεταβολίτη του, έχουν βρεθεί στο γάλα αρουραίων. Βάσει φαρμακοκινητικών εκτιμήσεων, αυτά τα ευρήματα αποδίδονται στην έκθεση στο φάρμακο κατά τα τελευταία στάδια της κύησης και κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος των εκδόχων

Έκδοχα: Κάθε δισκίο περιέχει τα ακόλουθα αδρανή συστατικά: Microcrystalline Cellulose, Lactose Monohydrate, Sodium Starch Glycollate Magnesium Stearate, Hypromellose,, Macrogol 400, Titanium Dioxide ,Iron Oxide Yellow, Yellow No.6 Al-Lake.

6.2. Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή

6.3. Διάρκεια ζωής

Το φάρμακο διατηρείται 36 μήνες στην συνήθη συσκευασία του εμπορίου.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φάρμακο πρέπει να διατηρείται στη συσκευασία που αναφέρεται, σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (<25°C) και μακριά από τα παιδιά.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει 20 δισκία επικαλυμμένα με υμένιο σε δύο blisters των 10 δισκίων.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

LOBEN 50mg: Κουτί που περιέχει 10, 20, 28, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε blisters.

LOBEN 100mg: Κουτί που περιέχει 10, 20, 28, 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε blisters.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες χρήσεις ή χειρισμού του LOBEN.

7. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BENNETT ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.,

Αγ. Κυριακής 20, Τ.Κ. 145 61, ΚΗΦΙΣΙΑ,

Τηλ.: 210 6254630, Φαξ: 210 6202305.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

LOBEN 50mg : 5745/28-1-2008

LOBEN 100mg: 5746/28-1-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: 28-1-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ(ΕΣ) ΠΡΩΤΗΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: Σεπτέμβριος 2008