

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LOSADRAC® 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Losartan potassium

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο περιέχει 12,5 mg, 25 mg, 50 mg ή 100 mg
Losartan potassium.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Το LOSADRAC® 12,5 mg, διατίθεται σε στρόγγυλα, επικαλυμμένα με λεπτό, μπλε υμένιο δισκία. Τα LOSADRAC® 25 mg, 50 mg και 100 mg διατίθενται σε στρόγγυλα επικαλυμμένα με λεπτό, λευκό υμένιο δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το LOSADRAC® ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπέρτασης. Μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες. Το LOSADRAC® ενδείκνυται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας όταν η χορήγηση αναστολέων ΜΕΑ αντενδείκνυται ή δεν είναι ανεκτή. Δεν συνιστάται η αλλαγή θεραπείας ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι είναι σταθεροποιημένοι με αναστολέα ΜΕΑ, στο LOSADRAC®.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το LOSADRAC® μπορεί να χορηγηθεί μαζί ή ανεξάρτητα από τα γεύματα.

Υπέρταση

Η συνήθης δόση έναρξης του LOSADRAC® είναι 50mg μία φορά την ημέρα, ενώ χορηγούνται 25mg σε ασθενείς με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο (π.χ. ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά) (βλέπε Προειδοποιήσεις, Υπόταση-Ασθενείς με Μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο, βλέπε Προφυλάξεις). Το LOSADRAC® 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 στη δοσολογία να δώσει ικανοποιητική ανταπόκριση.

Εάν η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με LOSADRAC® ως μονοθεραπεία, μπορεί να προστεθεί χαμηλή δόση διουρητικού. Η υδροχλωροθειαζίδη

έχει δείξει ότι έχει προσθετικό αποτέλεσμα (βλέπε 5.1 Φαρμακολογικές Ιδιότητες, Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες). Το LOSADRAC® μπορεί να χορηγηθεί μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες.

Καρδιακή ανεπάρκεια

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

Το LOSADRAC® χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με διουρητικά και δακτυλίτιδα. Δε συνιστάται η συγχορήγηση με αναστολέα ΜΕΑ.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Συνιστάται χαμηλότερη δόση σε ασθενείς με ήπια ή 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 αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

4.3 Αντενδείξεις

Το LOSADRAC® αντενδείκνυται

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.

Προειδοποιήσεις

Υπόταση σε 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 LOSADRAC®. Οι καταστάσεις αυτές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται πριν από τη χορήγηση του LOSADRAC® ή θα πρέπει να χορηγείται χαμηλότερη αρχική δόση του φαρμάκου (βλέπε 4.2 Δοσολογία και Τρόπος χορήγησης)

Ασθενείς με τα σπάνια κληρονομικά σύνδρομα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια της Lapp λακτάσης, δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δε θα πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο.

Προφυλάξεις

Υπερευαισθησία: Αγγειοοίδημα, βλ. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Βλάβη ηπατικής λειτουργίας

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

Βλάβη νεφρικής λειτουργίας

Ως συνέπεια της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης, έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στη νεφρική λειτουργία συμπεριλαμβανόμενης 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 νεφρική ανεπάρκεια. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και για το losartan potassium.

Σε μελέτες με αναστολείς ΜΕΑ 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 losartan potassium. Αυτές οι αλλαγές στη νεφρική λειτουργία μπορούν να γίνουν αναστρέψιμες μόλις διακοπεί η θεραπεία.

Δεν έχει μελετηθεί η συγχορήγηση losartan potassium και αναστολέα ΜΕΑ 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 εμφανίστηκαν διαφορές στη αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια του losartan potassium σχετιζόμενες με την ηλικία, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί μεγαλύτερη ευαισθησία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.

Σε μελέτες φαρμακοκινητικής με υδροχλωροθειαζίδη, διγοξίνη, δακτυλίτιδα, βαρφαρίνη, σιμετιδίνη και φαινοβαρβιτάλη δεν παρουσιάστηκε καμία σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων (βλέπε 5.1 Κλινική Φαρμακολογία, Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων).

Οι ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 και 2C9 δεν έχουν μελετηθεί κλινικώς αλλά *in vitro* μελέτες δείχνουν σημαντική αναστολή του σχηματισμού του δραστικού μεταβολίτη από αναστολείς P450 3A4 (κετοκοναζόλη, τρολεανδομυκίνη, γεστοδένη) ή του P450 2C9 (σουλφοφαιναζόλη) και σχεδόν πλήρη αναστολή από το συνδυασμό της σουλφοφαιναζόλης και κετοκοναζόλης. Οι φαρμακοδυναμικές συνέπειες από την ταυτόχρονη χρήση του losartan potassium και αυτών των αναστολέων δεν έχουν εξεταστεί.

Όπως και με άλλα φάρμακα τα οποία αναστέλλουν την Αγγεοτασίνη II ή τις επιδράσεις της, η συγχρόνηση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (π.χ. σπιρονολακτόνη, τριαμερένη, αμιλορίδη), συμπληρωμάτων καλίου ή υποκατάστατων αλάτων που περιέχουν κάλιο μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις του καλίου στο πλάσμα.

Όπως με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα του losartan potassium μπορεί να εξασθενήσει με ταυτόχρονη χορήγηση του μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου ινδομεθακίνη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Εμβρυϊκή/ Νεογνική Νοσηρότητα και Θνησιμότητα

Φάρμακα που δρουν κατευθείαν 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 LOSADRAC® θα πρέπει να διακόπτεται το συντομότερο δυνατό.

Στη χορήγηση φαρμάκων, που δρουν κατευθείαν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης κατά τη 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, ενδεχομένως ως αποτέλεσμα της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας του εμβρύου. Το ολιγοϋδράμνιο σε αυτήν την περίπτωση έχει συνδεθεί με εμβρυϊκή σύμπτυξη σκελών, κρανιοεγκεφαλικές παραμορφώσεις και υποπλασία στην ανάπτυξη των πνευμόνων. Έχει επίσης αναφερθεί πρωιμότητα, 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 εμφανίστηκαν όταν η ενδομήτρια έκθεση στο φάρμακο περιορίστηκε στο πρώτο τρίμηνο.

Πρέπει επίσης να ενημερωθούν σχετικά και οι μητέρες, έμβρυα των οποίων εκτίθενται σε ανταγωνιστή του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II κατά τη διάρκεια του πρώτου μόνο τριμήνου.

Οι θεράποντες γιατροί πρέπει να διακόπτουν τη χορήγηση του LOSADRAC® όσο το δυνατόν πιο σύντομα, οποτεδήποτε η ασθενής καταστεί έγκυος. Σπάνια (πιθανώς λιγότερο συχνά από μία φορά στις χίλιες εγκυμοσύνες), δεν βρίσκεται εναλλακτική θεραπεία σε ανταγωνιστή του υποδοχέα 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 διαγνωστεί oligoυδράμνιο η χορήγηση του LOSADRAC® πρέπει να διακοπεί, εκτός και αν θεωρηθεί σωτήριο για τη ζωή της μητέρας.

Απαραίτητες μπορεί να θεωρηθούν η 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 γιατροί να γνωρίζουν ότι το oligoυδράμνιο είναι δυνατόν να μην εμφανιστεί 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, oligουρία και υπερκαλιαιμία. Εάν επισυμβεί oligουρία πρέπει με προσοχή να υποστηριχθεί η αρτηριακή πίεση και η νεφρική διήθηση.

Μπορεί να χρειαστεί αφαιμαξομετάγγιση ή αιμοδιήθηση, σα μέσα για την αναστροφή τα υπότασης και/ή σαν υποκατάστατα για τη διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.

Το losartan potassium έχει δείξει να 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 25/mg/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 potassium 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 losartan potassium 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 LOSADRAC® χορηγείται κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Όταν χορηγούνται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης φάρμακα που δρουν κατευθείαν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μπορεί να προκαλέσουν βλάβη και ακόμη θάνατο στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. (Βλ. Αντενδείξεις).

Όταν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, το φάρμακο διακόπτεται όσο το δυνατόν γρηγορότερα.

Χρήση κατά το θηλασμό

Δεν είναι γνωστό εάν το losartan potassium απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Όμως σημαντικά επίπεδα του losartan potassium και του δραστικού μεταβολίτη του έχουν

βρεθεί στο γάλα αρουραίων. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στο θηλάζον βρέφος θα πρέπει να αποφασιστεί αν θα πρέπει να διακοπεί ο θηλασμός ή το φάρμακο, λαμβάνοντας υπόψη τη σπουδαιότητα του φαρμάκου για τη μητέρα.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να δείχνουν ότι το LOSADRAC® μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ασφάλεια του losartan potassium έχει αξιολογηθεί σε περισσότερους από 3300 ασθενείς που ακολουθούσαν θεραπευτική αγωγή για ιδιοπαθή υπέρταση και συνολικά σε 4058 ασθενείς/άτομα. Περισσότεροι από 1200 ασθενείς ακολούθησαν αγωγή για διάστημα περισσότερο από 6 μήνες και περισσότεροι από 800 ασθενείς για διάστημα μεγαλύτερο από ένα έτος. Γενικά η θεραπεία με losartan potassium ήταν καλά ανεκτή. Η συνολική συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το losartan potassium 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 ακολουθούσαν αγωγή με losartan potassium 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 losartan potassium, παρατηρήθηκαν σε ποσοστό ασθενών $\geq 1\%$ ανεξάρτητα από τη συσχέτιση με τη θεραπεία και ήταν πιο συχνές με το losartan potassium από ότι με το placebo:

	Losartan potassium	Placebo
	(n=1075)	(n=334)
Γενικές		
Κοιλιακό άλγος	1,7	1,7
Εξασθένηση/κόπωση	3,8	3,9
Θωρακικό άλγος	1,1	2,6
Οίδημα/εξοίδηση	1,7	1,9
Καρδιαγγειακές		
Αίσθημα παλμών	1,0	0,4
Ταχυκαρδία	1,0	1,7
Πεπτικές		
Διάρροια	2,4	2,1
Δυσπεψία	1,3	1,2

Μυοσκελετικές		
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
Νευρικό Σύστημα/Ψυχιατρικές		
Ζάλη	3,5	2,1
Αϋπνία	1,4	0,6
Αναπνευστικό		
Βήχας	3,4	3,3
Ρινική συμφόρηση	2,0	1,2
Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού	7,9	6,9
Διαταραχή των παραρρινίων	1,5	1,2
Παραρρινοκολπίτιδα	1,0	0,3

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν επίσης σε ποσοστό 1% ή μεγαλύτερο σε ασθενείς που λάμβαναν losartan potassium, 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 άντρες και γυναίκες, ηλικιωμένους και νεότερους ασθενείς, μαύρους και μη μαύρους ασθενείς. Ένας ασθενής με γνωστή υπερευαισθησία στην ασπιρίνη και την πενικιλίνη, όταν του χορηγήθηκε losartan potassium, εγκατέλειψε τη μελέτη εξαιτίας οιδήματος στα χείλη και στα βλέφαρα και εξάνθημα στο πρόσωπο που διαγνώστηκε ως αγγειοοίδημα, το οποίο επανήλθε στο φυσιολογικό 5 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε ένα άτομο εμφανίστηκε επιφανειακή απολέπιση των παλαμών και αιμόλυση.

Επιπλέον, με τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά πιθανόν σημαντικά περιστατικά που συνέβησαν σε τουλάχιστον δύο ασθενείς/άτομα που τους χορηγήθηκε losartan potassium ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε ποσοστό <1% των ασθενών που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες αναφέρονται ακολούθως. Δεν μπορεί να διευκρινιστεί εάν αυτά τα περιστατικά εμφανίστηκαν λόγω της χορήγησης losartan potassium.

Σώμα σαν σύνολο: Οίδημα προσώπου, πυρετός, ορθοσταστικές 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,

γαστρίτιδας, εμετός.

Αιματολογικές: αναιμία.

Μεταβολισμού: ουρική αρθρίτιδα.

Μυοσκελετικές: πόνος στον 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, εξασθένιση 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.

Ουρογενετικό: ανικανότητα, νυκτουρία, συχνότητα ούρησης, λοίμωξη ουρικής οδού. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος:

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 χειλιών, του φάρυγγα, και/ή της γλώσσας, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που ελάμβαναν losartan potassium.

Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς είχαν παρουσιάσει αγγειοοίδημα με άλλα φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων MEA. Σπάνια έχει αναφερθεί αγγειίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της πορφύρας Henoch-Schoenlein.

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

Αιματολογικές: Αναιμία.

Μυοσκελετικές: Μυαλγία.

Νευρικό σύστημα/Ψυχιατρικές: Ημικρανία.

Αναπνευστικές : Βήχας.

Δέρμα: Κνίδωση.

Το losartan potassium ήταν γενικά καλά ανεκτό σε κλινικές μελέτες για καρδιακή ανεπάρκεια .Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν τυπικές αυτών που αναμένονται σ' αυτόν τον 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 σχετίστηκαν με τη χορήγηση του losartan potassium. Έχει εμφανιστεί 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 losartan potassium. Κανένας ασθενής από τους οποίους χορηγούνταν losartan potassium σε μονοθεραπεία δε διέκοψε λόγω αύξησης της BUN ή της κρεατινίνης του ορού (βλέπε 4.4 ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, Βλάβη Νεφρικής Λειτουργίας).

Αιμοσφαιρίνη και Αιματοκρίτης: Μικρές μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη και στον αιματοκρίτη (μέσες μειώσεις περίπου 0,11 επί τοις εκατό κατά βάρος και 0,09 επί τοις εκατό κατ'όγκον αντιστοίχως) σημειώθηκαν συχνά σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε losartan potassium σε μονοθεραπεία αλλά ήταν σπάνια κλινικώς σημαντικές.

Δεν υπήρχε καμία διακοπή ίου 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 potassium σε μονοθεραπεία, ένας ασθενής (<0,1%) διέκοψε τη θεραπεία λόγω αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Αυξήσεις της ALT εμφανίσθηκαν σπάνια και συχνά υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε ποντικούς και αρουραίους παρατηρήθηκε σημαντική θνησιμότητα μετά από του στόματος χορήγηση 1000mg/kg (3000mg/m²) και 2000mg/kg (11800mg/m²), 500 και 1000 φορές η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια ανθρώπινη δόση αντιστοίχως.

Τα στοιχεία υπερδοσολογίας στον άνθρωπο είναι περιορισμένα. Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας θα μπορούσε να είναι υπόταση και ταχυκαρδία.

Βραδυκαρδία θα μπορούσε να συμβεί δια διεγέρσεως του παρασυμπαθητικού (πνευμονογαστρικό).

Εάν εμφανισθεί συμπτωματική υπόταση θα πρέπει να αρχίσει υποστηρικτική αγωγή. Το losartan potassium και ο δραστικός μεταβολίτης του δεν μπορούν να απομακρυνθούν από την κυκλοφορία με αιμοδιάλυση.

5. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: A 10 B 12

Το losartan potassium 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. Όπως προκύπτει από βιολογικές δοκιμασίες που βασίζονται στη δεσμευτική ικανότητα και φαρμακολογική δράση, το φάρμακο συνδέεται εκλεκτικά με τους A_1 υποδοχείς. In vitro αλλά και in vivo τόσο το losartan potassium 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 σύνθεσης της.

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

Το losartan potassium συνδέεται εκλεκτικά με τους AT_1 υποδοχείς και δεν αναστέλλει ή δεν συνδέεται με άλλους ορμονικούς υποδοχείς ή με διαύλους ιόντων σημαντικούς στην καρδιαγγειακή ρύθμιση. Επιπλέον το losartan potassium δεν αναστέλλει τον αναστολέα MEA (κινινάση II), το ένζυμο που διασπά τη βραδυκινίνη. Επομένως, επιδράσεις που δεν συνδέονται άμεσα με τον αποκλεισμό των AT_1 υποδοχέων, όπως η ενίσχυση των εκδηλώσεων που προκαλεί η βραδυκινίνη, ή η δημιουργία οιδήματος (losartan potassium 1,7%, placebo 1,9%) δεν συσχετίζονται με το losartan potassium.

Το losartan potassium έχει δείξει ότι αποκλείει (BLOCK) τις ενέργειες της αγγειοτασίνης I και αγγειοτασίνης II χωρίς να επηρεάζει τις αντιδράσεις στη βραδυκινίνη, εύρημα που είναι συνέπεια του εξειδικευμένου μηχανισμού δράσης του losartan potassium. Αντιθέτως, έχει αποδειχθεί ότι οι αναστολείς MEA αποκλείουν την απάντηση στην αγγειοτασίνη I και επαυξάνουν την απάντηση στη βραδυκινίνη χωρίς να μεταβάλλουν την ανταπόκριση στην αγγειοτασίνη II. Ως εκ τούτου προκύπτει φαρμακοδυναμική διαφοροποίηση μεταξύ του losartan potassium και των αναστολέων MEA.

Σε μη διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με πρωτεϊνουρία, η χορήγηση losartan potassium μείωσε σημαντικά την πρωτεϊνουρία, την κλασματική απέκκριση λευκωματίνης και τις ανοσφαιρίνες 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 potassium δεν είχαν επίδραση στα μετά από νηστεία επίπεδα της γλυκόζης.

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

Το losartan potassium δεν επηρεάζει τα αντανακλαστικά του αυτόνομου νευρικού συστήματος και δεν εμφανίζει σταθερή επίδραση στα επίπεδα της νορεπινεφρίνης του πλάσματος.

Σε ασθενείς με αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια δόσεις 25mg και 50mg losartan potassium 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 potassium σε ασθενείς με ήπια έως μέτριου βαθμού ιδιοπαθή υπέρταση προκάλεσε στατιστικώς σημαντικές μειώσεις στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Το αντιϋπερτασικό αποτέλεσμα διατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες μέχρι ένα έτος. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης κατά τον χρόνο των ελαχίστων επιπέδων (24 ώρες μετά τη χορήγηση) σε σύγκριση με εκείνη κατά την διάρκεια των μεγίστων (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 potassium σε υπέρτασικούς ασθενείς δεν επιφέρει απότομη αύξηση (φαινόμενο rebound) της αρτηριακής πίεσης.

Παρά τη σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης, η χορήγηση του losartan potassium δεν είχε σημαντική κλινική επίδραση στην καρδιακή συχνότητα.

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

Το losartan potassium 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 losartan potassium και αυτών που έλαβαν captopril. Η μη αναμενόμενη παρατήρηση του εξαιρετικού οφέλους του losartan potassium 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 losartan potassium 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). Σε αυτήν τη μελέτη (n=3152) ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA class II-IV) παρακολούθηθηκαν για περίπου 2 χρόνια (μέσος όρος χρόνου παρακολούθησης 1,5 χρόνια) για να αξιολογηθεί αν το losartan potassium ήταν ανώτερο του captopril στην μείωση της ολικής θνησιμότητας. Ο πρωταρχικός στόχος δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του losartan potassium και του captopril στη μείωση της ολικής θνησιμότητας (17,7% για το losartan potassium και 15,9% για το captopril (p=0,16)).

Ο δευτερεύων στόχος δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση των αιφνίδιων θανάτων και/ή της ανάνηψης από καρδιακή ανακοπή (9,0% για το losartan potassium και 7,3% για το captopril, p=0,08). Ο τριτογενής στόχος για την ολική θνησιμότητα και η κάθε αιτίας εισαγωγή στο νοσοκομείο, δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του losartan potassium και του captopril (47,7% για το losartan potassium και 44,9% για το captopril, p=0,18).

Γενικά, άλλοι στόχοι ως προς τη 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 losartan potassium ήταν γενικά καλά ανεκτό, και το προφίλ ανεκτικότητας του losartan potassium ήταν ανώτερο αυτού του captopril, όπως μετρήθηκε με σημαντικά μικρότερη συχνότητα διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης βήχα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το losartan potassium υφίσταται μεταβολισμό πρώτης διόδου από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Μετατρέπεται μερικώς σε έναν ενεργό μεταβολίτη καρβοξυλικού οξέος στον οποίο οφείλεται ο ανταγωνισμός των υποδοχέων αγγειοτασίνης που ακολουθεί την χορήγηση του. Ο τελικός χρόνος ημιζωής του losartan potassium είναι περίπου 2 ώρες και του μεταβολίτη του 6-9 ώρες.

Η φαρμακοκινητική του losartan potassium 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 potassium, ούτε ο μεταβολίτης συγκεντρώνονται στο πλάσμα μετά από επαναλαμβανόμενη ημερήσια χορήγηση.

Μετά από την από του στόματος χορήγηση το losartan potassium απορροφάται και υφίσταται μεταβολισμό 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 potassium

και του ενεργού μεταβολίτη επιτυγχάνεται σε 1 ώρα και σε 3-4 ώρες αντιστοίχως, ενώ η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα του losartan potassium και του μεταβολίτη είναι περίπου ίδιες.

Η AUC του μεταβολίτη είναι περίπου 4 φορές μεγαλύτερη από αυτή του losartan potassium. Ένα γεύμα επιβραδύνει την απορρόφηση του losartan potassium και

μειώνει το C_{max}, αλλά έχει μόνο μικρή επίδραση στην AUC του losartan potassium και του μεταβολίτη (μείωση περίπου κατά 10%).

Τόσο το losartan potassium όσο και ο μεταβολίτης 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 με αρουραίους έδειξαν ότι το losartan potassium διέρχεται λίγο έως καθόλου μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.

Οι μεταβολίτες του losartan potassium έχουν ανιχνευθεί στο πλάσμα και στα ούρα. Εκτός από το δραστικό μεταβολίτη ανιχνεύτηκαν και άλλοι ανενεργοί μεταβολίτες.

In vitro μελέτες έδειξαν ότι το κυτόχρωμα P450 2C9 και 3A4 εμπλέκονται στο βιομεταλισμό του losartan potassium και των μεταβολιτών του.

Ο όγκος κατανομής το losartan potassium είναι περίπου 34L και του ενεργού μεταβολίτη περίπου 12L.

Η ολική κάθαρση πλάσματος του losartan potassium και του ενεργού μεταβολίτη είναι περίπου 600ml/min και 500ml/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 potassium και των μεταβολιτών.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ραδιοεπισημασμένου με ¹⁴C losartan potassium περίπου 45% ανευρίσκεται στα ούρα και 50% στα κόπρανα.

Ούτε το losartan potassium ούτε ο δραστικός του μεταβολίτης μπορούν να απομακρυνθούν με αιμοδιύλιση.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Έπειτα από χορήγηση από το στόμα σε ασθενείς με ήπια έως μέτριου βαθμού (αλκοολικής αιτιολογίας) κίρρωση του ήπατος, οι συγκεντρώσεις πλάσματος του losartan potassium 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 potassium στο πλάσμα δεν μεταβάλλονται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης άνω των 10ml/min. Συγκριτικά με ασθενείς που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία, το AUC για το losartan potassium σε ασθενείς που υφίστανται αιμοδιύλιση είναι περίπου 2 φορές μεγαλύτερο. Οι συγκεντρώσεις του δραστικού μεταβολίτη στο πλάσμα δεν μεταβάλλονται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή σε ασθενείς που υφίστανται αιμοδιύλιση.

5.3 Κλινικά στοιχεία ασφάλειας

Καρκινογένεση, Μεταλλοξεγένεση, Επίδραση στη Γονιμότητα

Το losartan potassium δεν προκάλεσε καρκινογένεση όταν χορηγήθηκαν οι μέγιστες ανεκτές δόσεις σε αρουραίους και ποντίκια για 105 και 92 εβδομάδες αντιστοίχως. Σε θηλυκούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε η μέγιστη δόση (270/mg/kg/ημέρα) εμφανίστηκε ελάχιστα πιο αυξημένη συχνότητα παγκρεατικού κυψελοειδούς αδενώματος.

Οι μέγιστες ανεκτές δοσολογίες (270mg/kg/ημέρα στους αρουραίους, 200mg/kg/ημέρα στα ποντίκια) προκάλεσαν συστηματική έκθεση στο losartan

potassium 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 potassium ήταν αρνητικό σε δοκιμές μικροβιακής μεταλλαξογένεσης και μεταλλαξογένεσης θηλαστικών κυττάρων V-79 και σε in vitro αλκαλικά έκλουση και σε in vitro και 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 το στόμα δόσεις losartan potassium περίπου έως 150mg/kg/ημέρα, η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν.

Η χορήγηση σε θηλυκά, τοξικών δοσολογικών επιπέδων (300/200mg/kg/ημέρα), συνδέθηκε με σημαντική ($p < 0,05$) μείωση στον αριθμό των ωχρών σωμάτων/θηλυκά, μοσχευμάτων/θηλυκά και των ζωντανών κυνημάτων/θηλυκά στο τμήμα C.

Με 100mg/kg/ημέρα παρατηρήθηκε μόνο μείωση στον αριθμό των ωχρών σωμάτων/θηλυκά. Η σχέση αυτών των ευρημάτων με τη συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή είναι αβέβαιη εφόσον 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 potassium και το δραστικό του 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 potassium 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. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κάθε δισκίο περιέχει τα ακόλουθα αδρανή συστατικά:

Lactose monohydrate
Pregelatinized maize starch
Microcrystalline cellulose
Magnesium stearate
Hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylmethylcellulose

Titanium dioxide

Επιπρόσθετα:

LOSADRAC® 12,5 mg: blue lake

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blisters αλουμινίου-PE/PVC.

Συσκευασίες: 10 και 28 δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

IASIS PHARMA

Λεωφ. Φυλής 137

13451 Καματερό Αττικής

ΕΛΛΑΔΑ

8.ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

12,5 mg: 18765/23-3-2010

25 mg: 18765/23-3-2010

50 mg: 77723/10/10-3-2011

100 mg: 77723/10/10-3-2011

9.ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

20-2-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

20-2-2008