

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ: GOLASAN

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

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

Το GOLASAN 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 ένα αναστολέα ΜΕΑ, στο GOLASAN.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Υπέρταση

Η συνήθης δόση έναρξης του GOLASAN, είναι 50mg μία φορά την ημέρα, ενώ χορηγούνται 25mg σε ασθενείς με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο (π.χ. ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά) (βλέπε ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, Υπόταση – Ασθενείς με Μειωμένο ενδοαγγειακό Όγκο (βλέπε ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ)). Το GOLASAN μπορεί να χορηγηθεί μία ή δύο φορές ημερησίως με ημερήσια δοσολογικά επίπεδα από 25mg έως 100mg,

Εάν το αντιϋπερτασικό 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 το GOLASAN ως μονοθεραπεία, μπορεί να προστεθεί χαμηλή δόση διουρητικού. Η υδοχλωροθειαζίδη έχει δείξει ότι έχει προσθετικό αποτέλεσμα (βλέπε 5.1 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ, Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες).

Το GOLASAN μπορεί να χορηγηθεί μαζί με άλλους αντιϋπερτασικούς παράγοντες.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η αρχική δόση του GOLASAN 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 - 50mg - ημερησίως) μέχρι τη συνήθη δόση συντήρησης των 50mg μία φορά την ημέρα, σύμφωνα με την ανοχή του ασθενούς.

Το GOLASAN 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 αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί.

4.3. Αντενδείξεις

Το GOLASAN 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 GOLASAN. Οι καταστάσεις αυτές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται πριν από τη χορήγηση του GOLASAN ή θα πρέπει να χορηγείται χαμηλότερη αρχική δόση του φαρμάκου (βλέπε 4.2 ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ)

ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

Υπερευαισθησία: 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 Φαρμακολογικές ιδιότητες, 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/η προοδευτική αζωθαιμία και σπάνια με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Παρόμοια αποτελέσματα

έχουν αναφερθεί και για το GOLASAN.

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 GOLASAN. Αυτές οι αλλαγές στη νεφρική λειτουργία μπορούν να γίνουν αναστρέψιμες μόλις διακόπη η θεραπεία.

Δεν έχει μελετηθεί η συγχορήγηση GOLASAN 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 εμφανίσθηκα διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια του losartan 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 παρουσιάστηκε καμία σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων (βλέπε 5.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ, Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων).

Οι ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 και 2C9 δεν έχουν μελετηθεί κλινικά 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 αντιυπερτασικά φάρμακα, το αντιυπερτασικό 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 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 GOLASAN, θα πρέπει να διακόπτεται το συντομότερο δυνατόν.

Στη χορήγηση φαρμάκων, που δρουν κατ'ευθείαν 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 σ' αυτή 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 ιατροί πρέπει να διακόπτουν τη χορήγηση του GOLASAN 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 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 ολιγοϋδράμνιο η χορήγηση GOLASAN πρέπει να διακοπεί, εκτός και εάν 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 ιατροί να γνωρίζουν, ότι το ολιγοϋδράμνιο 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, σα μέσα για την αναστροφή της 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 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 GOLASAN 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 GOLASAN 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 κατ' ευθείαν 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 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.

(Βλ. Αντενδείξεις).

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ασφάλεια του GOLASAN 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 μεγαλύτερο από 6 μήνες και περισσότεροι από 800 ασθενείς για διάστημα μεγαλύτερο από ένα έτος. Γενικά η θεραπεία με GOLASAN ήταν καλά ανεκτή. Η συνολική συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το GOLASAN 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 GOLASAN 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 GOLASAN παρατηρήθηκαν σε ποσοστό ασθενών $\geq 1\%$, ανεξάρτητα από την συσχέτιση με την θεραπεία και ήταν πιο συχνές με το GOLASAN από ότι με το placebo:

	(n=1075)	(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 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 ελάμβαναν losartan, αλλά ήσαν ίδιες ή πιο συχνές στην ομάδα του placebo: Εξασθένιση/κόπωση, οίδημα, κοιλιακό άλγος, θωρακικό άλγος, ναυτία, κεφαλαλγία, φαρυγγίτις.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνέβησαν με τις ίδιες συχνότητες σε άνδρες και γυναίκες, ηλικιωμένους και νεότερους ασθενείς, μαύρους και μη μαύρους ασθενείς.

Ένας ασθενής με γνωστή υπερευαισθησία στην ασπιρίνη και την πενικιλίνη, όταν του χορηγήθηκε GOLASAN, εγκατέλειψε τη μελέτη εξαιτίας οιδήματος στα χείλη και στα βλέφαρα και εξάνθημα στο πρόσωπο που διαγνώστηκε σαν 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 ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε ποσοστό <1% των ασθενών που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες αναφέρονται ακολούθως. Δεν μπορεί να διευκρινισθεί εάν αυτά τα περιστατικά εμφανίστηκαν λόγω της χορήγησης losartan.

Σώμα σαν 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, μειωμένο 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 (flushing) φωτοευαισθησία, κνησμός, εξάνθημα, εφίδρωση, κνίδωση, ουρτικάρια.

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

Ουρογεννητικό: 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 της γλωτίδος 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 του ασθενείς είχαν παρουσιάσει αγγειοοίδημα με άλλα φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων- MEA. Σπάνια έχει αναφερθεί αγγειίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της πορφύρας Henoch-Schoenlein.

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

Αιματολογικές: Αναιμία

Μυοσκελετικές: Μυαλγία

Νευρικό σύστημα/Ψυχιατρικές: Ημικρανία

Αναπνευστικές: Βήχας.

Δέρμα: κνίδωση.

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

Εργαστηριακά ευρήματα

Σε ελεγχόμενες κλινικές για ιδιοπαθή υπέρταση κλινικώς σημαντικές αλλαγές στις συνήθεις εργαστηριακές παραμέτρους σπάνια σχετίστηκαν με τη χορήγηση του GOLASAN. 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 GOLASAN. Κανένας ασθενής από τους οποίους χορηγούνταν GOLASAN σα 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 βάρος και 0,09 επί τοις εκατό κατ' όγκον αντιστοίχως) σημειώθηκαν συχνά σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε GOLASAN σα 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 GOLASAN σα 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 2000mg/kg (11.800mg/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 και ο δραστικός μεταβολίτης του δεν μπορούν να απομακρυνθούν από την κυκλοφορία με αιμοδιάλυση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ACT : 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. Όπως 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 τη διάρκεια της χορήγησης Losartan η απώλεια της αρνητικής ανατροφοδότησης (FEED BACK) 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 αναστολή των συγκεντρώσεων της αλδοστερόνης πλάσματος, διατηρούνται, υποδεικνύοντας αποτελεσματικό αποκλεισμό των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II.

Το GOLASAN 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 τον αναστολέα MEA (κινινάση II), το ένζυμο που διασπά τη βραδυκίνη. Επομένως, επιδράσεις που δεν συνδέονται άμεσα με τον αποκλεισμό των AT₁ υποδοχέων, όπως η ενίσχυση των εκδηλώσεων που προκαλεί η βραδυκίνη ή η δημιουργία οιδήματος (losartan 1,7%, placebo 1,9%) δεν συσχετίζονται με το losartan.

Το losartan έχει δείξει ότι αποκλείει (BLOCK) τις ενέργειες της αγγειοτασίνης I και αγγειοτασίνης II χωρίς να επηρεάζει τις αντιδράσεις στη βραδυκίνη, εύρημα που είναι συνέπεια του εξειδικευμένου μηχανισμού δράσης του LOSARTAN.

Αντιθέτως, έχει αποδειχθεί ότι οι αναστολείς ΜΕΑ 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 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 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 νορεπινεφρίνης τους 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 GOLASAN σε ασθενείς με ήπια έως μέτριου βαθμού ιδιοπαθή υπέρταση προκάλεσε στατιστικώς 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 (24 ώρες 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 αντιυπερτασικό 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 GOLASAN δεν είχε σημαντική κλινική επίδραση στην καρδιακή συχνότητα.

Το GOLASAN είναι εξίσου αποτελεσματικό τόσο σε άνδρες και γυναίκες όσο και σε νεότερους (<65 ετών) και ηλικιωμένους (≥65 ετών) υπερτασικούς.

Παρόλο ότι το GOLASAN έχει αντιυπερτασική 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 losartan από τους μη μαύρους ασθενείς.

Το GOLASAN παρουσιάζει αθροιστικό αντιυπερτασικό αποτέλεσμα όταν χορηγείται μαζί με θειαζιδικά διουρητικά.

Στην μελέτη ELITE διάρκεια 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 GOLASAN και αυτών που έλαβαν captopril. Η μη αναμενόμενη παρατήρηση του εξαιρετικού όφελους του GOLASAN 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 GOLASAN 50mg, μια φορά ημερησίως (η αρχική δόση 12.5mg τιτλοποιήθηκε σε 25mg και 50mg μία φορά ημερησίως), συγκρίθηκε με captopril 50mg τρεις φορές (η αρχική δόση 12,5 mg τιτλοποιήθηκε σε 25 mg και 50mg τρεις φορές ημερησίως). Σ' αυτή τη μελέτη (n=3.152) 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 GOLASAN ήταν ανώτερο του captopril στην μείωση ολικής θνησιμότητας. Ο πρωταρχικός στόχος δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του GOLASAN και του captopril στη μείωση της ολικής θνησιμότητας (17.7% για το GOLASAN και 15.9% για το captopril (p=0.16)).

Ο δευτερεύων στόχος δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση των αιφνιδίων θανάτων και/ή ανάνηψης από καρδιακή ανακοπή (9.0% για το GOLASAN και 7.3% για το captopril, p=0.08).

Ο τριτογενής στόχος για την ολική θνησιμότητα και η πάσης αιτίας εισαγωγή στο νοσοκομείο, δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του GOLASAN και του captopril (47.7% για το GOLASAN και 44.9% για το captopril, p=0.18).

Γενικά, άλλοι στόχοι ως προς την νοσηρότητα και την θνησιμότητα 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 GOLASAN ήταν γενικά καλά ανεκτό, και το προφίλ ανεκτικότητας του 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 υφίσταται μεταβολισμό πρώτης διόδου από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Μετατρέπεται μερικώς σε ένα ενεργό μεταβολίτη καρβοξυλικού οξέος στον οποίο οφείλεται ο ανταγωνισμός των υποδοχέων αγγειοτασίνης που ακολουθεί την χορήγηση 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 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 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 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 λίγο έως καθόλου τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Οι μεταβολίτες του Losartan έχουν ανιχνευθεί στο πλάσμα και στα ούρα. Εκτός από τον δραστικό μεταβολίτη ανιχνεύθηκαν και άλλοι ανενεργοί μεταβολίτες.

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

Ο όγκος κατανομής του Losartan είναι περίπου 34L και του ενεργού μεταβολίτη περίπου 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 με τα ούρα και το 6% αποβάλλεται ως μεταβολίτης.

Αποβολή μέσω της χολής συμβάλλει στην αποβολή του Losartan και των μεταβολιτών.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ραδιοεπισημασμένου 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 μέτριου 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 κάθαρση κρεατινίνης άνω των 10ML/min. Συγκριτικά με ασθενείς που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία, το AUC για το losartan 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, Μεταλλαξογένεση, Επίδραση στη Γονιμότητα

Το losartan potassium 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) εμφανίσθηκε 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 potassium ήταν αρνητικό σε δοκιμές μικροβιακής μεταλλαξογένεσης και

μεταλλαξογένεση θηλαστικών κυττάρων V-79 και σε in vitro αλκαλικά έκλυση και σε in vitro και in vivo δοκιμές χρωμοσωματικής εκτροπής. Επίσης ο δραστικός μεταβολίτης δεν εμφάνισε κάποιο περιστατικό γονοτοξικότητας σε μικροβιακή μεταλλαξογένεση, in vitro αλκαλική έκλυση και σε in vitro δοκιμές χρωμοσωματικής 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 κυημάτων/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 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 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 εκδόχων : Lactose monohydrate, starch maize pregelatinised, cellulose microcrystalline, magnesium stearate, hypromellose, hypromellose, titanium dioxide, CI 77891 E171, Blue lake

6.2. Ασυμβατότητες : Δεν έχουν αναφερθεί.

6.3. Διάρκεια ζωής : 24 μήνες

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος : Να διατηρείται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Να προφυλάσσεται από το φως

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη : BT x 10 (Blist PVC/PE/ALUM. FOIL),
BT x 28 (Blist PVC/PE/ALUM. FOIL),

6.6. Οδηγίες χρήσης / χειρισμού :

6.7. Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας :

ROTTAPHARM HELLAS A.E. ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Αχαΐας & Τροιζηνίας, 14564, Νέα Κηφισιά, Αθήνα

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ : 16-11-2009

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ / ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ : 2-2008 / 16-11-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ :
2-2008

