

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SARTAFIN PLUS (100 +25) mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

SARTAFIN PLUS (100 +25) mg

Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg καλιούχο λοσαρτάνη και 25 mg υδροχλωροθειαζίδη (HCTZ)

Για τον πλήρη κατάλογο εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

SARTAFIN PLUS (100 +25) mg

Απαλό κίτρινο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το SARTAFIN PLUS ενδείκνυται για την θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με λοσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη μόνο.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Υπέρταση

Η λοσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη δεν θα πρέπει να χορηγείται ως αρχική θεραπεία, αλλά σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με καλιούχο λοσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη μόνο.

Συνιστάται η τιτλοποίηση της δόσης με τα μεμονωμένα συστατικά (λοσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη).

Εάν απαιτείται κλινικά μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο άμεσης αλλαγής από την μονοθεραπεία στον καθιερωμένο συνδυασμό σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς.

Η συνήθης δόση συντήρησης λοσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης είναι ένα δισκίο 50 mg λοσαρτάνης+ 12,5 mg HCTZ μία φορά ημερησίως.

Για τους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στο συνδυασμό(50 +12,5) mg, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε ένα δισκίο SARTAFIN PLUS (100 +25) mg (100 mg λοσαρτάνη/ 25 mg HCTZ) μία φορά ημερησίως.

Η μέγιστη δόση είναι ένα δισκίο SARTAFIN PLUS (100 +25) mg μία φορά ημερησίως.

Γενικά, το μέγιστο αντιϋπερτασικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται μέσα σε τρεις με τέσσερις εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση
Δεν είναι απαραίτητη η αρχική προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (π.χ. κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/min). Τα δισκία λοσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη δεν συνιστώνται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Τα δισκία λοσαρτάνη και HCTZ δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (π.χ. κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.3).

Χρήση σε ασθενείς με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο

Η μείωση του όγκου των υγρών και/ή μείωση του νατρίου πρέπει να διορθώνεται πριν από την χορήγηση των δισκίων λοσαρτάνης/HCTZ.

Χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η χορήγηση λοσαρτάνης/HCTZ σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Χρήση σε ηλικιωμένους

Συνήθως δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Χρήση σε παιδιά και έφηβους (< 18 ετών)

Δεν υπάρχει εμπειρία σε παιδιά και εφήβους. Γι αυτό, η λοσαρτάνη/HCTZ δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους.

Τρόπος χορήγησης

Το SARTAFIN PLUS μπορεί να χορηγηθεί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

Τα δισκία του SARTAFIN PLUS πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό.

Το SARTAFIN PLUS μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη λοσαρτάνη, σε ουσίες που είναι παράγωγα σουλφοναμιδών (όπως η υδροχλωροθειαζίδη) ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1,
- Υποκαλιμία ανθεκτική στη θεραπεία ή υπερασβεστιαμία,
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Χολόσταση και αποφρακτικές διαταραχές των χοληφόρων,
- Ανθεκτική υπονατριαιμία,
- Συμπτωματική υπερουριχαιμία/ουρική αρθρίτιδα,
- 2ο και 3ο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6),
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (π.χ. κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min),
- Ανουρία,
- Η ταυτόχρονη χρήση του SARTAFIN PLUS με προϊόντα που περιέχουν αλisciκρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Λοσαρτάνη

Αγγειοοίδημα

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

Υπόταση και μείωση του ενδοαγγειακού όγκου

Σε ασθενείς με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο και/ή μειωμένο νάτριο λόγω εντατικοποιημένης

διουρητικής θεραπείας, που είναι σε δίαιτα με περιορισμό άλατος, που έχουν διάρροια ή έμετο, είναι δυνατόν να εμφανισθεί συμπτωματική υπόταση, ειδικά μετά την έναρξη της πρώτης δόσης . Τέτοιες καταστάσεις θα πρέπει να διορθώνονται πριν από τη χορήγηση των δισκίων SARTAFIN PLUS (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3).

Διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών

Διαταραχές του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών είναι συνήθεις σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, με ή χωρίς διαβήτη, και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται. Για το λόγο αυτό, οι συγκεντρώσεις του καλίου και οι τιμές κάθαρσης κρεατινίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Ιδιαίτερα οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30-50 ml/min θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Η ταυτόχρονη χορήγηση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμάκων που μπορεί να αυξήσουν το κάλιο του ορού (π.χ. προϊόντα που περιέχουν τριμεθοπρίμη) μαζί με λοσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ηπατική δυσλειτουργία

Βάσει στοιχείων φαρμακοκινητικής τα οποία υποδεικνύουν σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων της λοσαρτάνης στο πλάσμα, σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, το SARTAFIN PLUS θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ήπιας ως μέτριας ηπατικής δυσλειτουργίας. Δεν υπάρχει θεραπευτική εμπειρία με λοσαρτάνη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Γι' αυτό το SARTAFIN PLUS αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Όπως και με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, έχουν αναφερθεί επίσης αυξήσεις της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του ορού σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας επί μονήρους νεφρού. Αυτές οι αλλαγές της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να είναι αναστρέψιμες με την διακοπή της θεραπείας. Η λοσαρτάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας επί μονήρους νεφρού.

Μεταμόσχευση νεφρού

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιϋπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Για το λόγο αυτό, η χορήγηση των δισκίων του SARTAFIN PLUS δεν συνιστάται.

Στεφανιαία καρδιακή νόσος και αγγειοεγκεφαλική νόσος:

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

Καρδιακή ανεπάρκεια

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

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

Φυλετικές διαφορές

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

Κύηση

Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη χορήγησης των ΑΠΡΑ κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση θα πρέπει να περνούν σε εναλλακτικές θεραπείες που έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση, εκτός και αν η συνέχιση της θεραπείας με ΑΠΡΑ θεωρείται σημαντική. Όταν διαγνωσθεί η κύηση, η θεραπεία με ΑΠΡΑ πρέπει να σταματήσει άμεσα, και, αν κριθεί κατάλληλο, να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

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

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

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

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

Υδρογλωροθειαζίδη

Υπόταση και διαταραχές του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών/υγρών

Όπως και με άλλες αντιυπερτασικές θεραπείες, είναι δυνατόν να εμφανισθεί συμπτωματική υπόταση σε ορισμένους ασθενείς. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία διαταραχής υγρών ή ηλεκτρολυτών, π.χ. μείωση του όγκου υγρών, υπονατραιμία, υπογλωρραιμική αλκάλωση, υπομαγνησαιμία ή υποκαλαιμία που μπορεί να εμφανισθεί κατά την διάρκεια διαλείπουσας διάρροιας ή εμέτου. Σε τέτοιους ασθενείς πρέπει να γίνεται περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού σε κατάλληλα διαστήματα. Αραιωτική υπονατραιμία μπορεί να εμφανισθεί σε οίδηματώδεις ασθενείς σε πολύ ζεστό καιρό.

Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις

Η θεραπεία με θειαζίδες μπορεί να επηρεάσει την ανοχή στη γλυκόζη. Είναι πιθανόν να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δοσολογίας των αντιδιαβητικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης (βλέπε παράγραφο 4.5). Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να γίνει έκδηλος κατά τη διάρκεια θεραπείας με θειαζίδες.

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την απέκκριση του ασβεστίου από τα ούρα και να προκαλέσουν διαλείπουσα και μικρή αύξηση του ασβεστίου του ορού. Σημαντική υπερασβεσταιμία μπορεί να είναι απόδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού.

Οι θειαζίδες πρέπει να διακόπτονται πριν από την διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

Αυξήσεις στα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων μπορεί να σχετίζονται με τη θεραπεία με

θειαζιδικά διουρητικά.

Η θεραπεία με θειαζίδες μπορεί να επισπεύσει την εμφάνιση υπερουριχαιμίας ή/και ουρικής αρθρίτιδας σε ορισμένους ασθενείς. Επειδή η λοσαρτάνη μειώνει το ουρικό οξύ, η λοσαρτάνη σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη μετριάζει την επαγόμενη από τα διουρητικά υπερουριχαιμία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι θειαζίδες πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ή με προχωρημένη ηπατική νόσο, δεδομένου ότι μπορεί να προκαλέσουν ενδοηπατική χολόσταση, και επειδή μικρές μεταβολές του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών και υγρών μπορεί να επισπεύσουν το ηπατικό κώμα.

Το SARTAFIN PLUS αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.2).

Μη-μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Έχει παρατηρηθεί σε δύο επιδημιολογικές μελέτες που βασίστηκαν στα δεδομένα του Εθνικού Μητρώου Καρκίνου Δανίας, αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μη-μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (ΜΜΚΔ) [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC)] με την έκθεση σε αυξανόμενες αθροιστικές δόσεις υδροχλωροθειαζίδης.

Η δράση φωτοευαισθητοποίησης της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να λειτουργήσει ως πιθανός μηχανισμός για τον ΜΜΚΔ.

Ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο ΜΜΚΔ και να συμβουλεύονται να ελέγχουν τακτικά το δέρμα τους για οποιεσδήποτε νέες αλλοιώσεις και να αναφέρουν αμέσως κάθε ύποπτη δερματική αλλοίωση. Πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς για πιθανά προστατευτικά μέτρα όπως περιορισμένη έκθεση στο ηλιακό φως και στην υπεριώδη ακτινοβολία (UV) και σε περίπτωση έκθεσης, να χρησιμοποιούν επαρκή προστασία ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Ύποπτες αλλοιώσεις του δέρματος θα πρέπει να εξετάζονται αμέσως, συμπεριλαμβανομένης δυνητικά της ιστολογικής εξέτασης βιοψιών. Η χρήση της υδροχλωροθειαζίδης μπορεί επίσης να χρειαστεί να επανεξεταστεί σε ασθενείς οι οποίοι έχουν ιστορικό προηγούμενης εμφάνισης ΜΜΚΔ (βλέπε επίσης παράγραφο 4.8).

Άλλη πληροφορία

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θειαζίδες, μπορεί να εμφανισθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος. Έχει αναφερθεί επιδείνωση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθηματώδους λύκου με την χρήση θειαζιδών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Λοσαρτάνη

Η ριφαμπικίνη και η φλουκοναζόλη έχει αναφερθεί ότι μειώνουν τα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη. Οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των αλληλεπιδράσεων δεν έχουν αξιολογηθεί.

Όπως και με άλλα φάρμακα, τα οποία αναστέλλουν την αγγειοτασίνη II ή τις επιδράσεις της, η συγχρόνηση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (π.χ. σπιρονολακτόνη, τριαμετέρενη, αμιλοριδίη), συμπληρωμάτων καλίου ή υποκατάστατων αλάτων που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμάκων που μπορεί να αυξήσουν το κάλιο του ορού (π.χ. προϊόντα που περιέχουν τριμεθοπρίμη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις του καλίου στο πλάσμα. Η συγχρόνηση αυτών δεν ενδείκνυται.

Όπως με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την απέκκριση νατρίου, η απέκκριση λιθίου μπορεί να μειωθεί. Για το λόγο αυτό τα επίπεδα λιθίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά σε περίπτωση που άλατα λιθίου πρέπει να συγχρορηθούν με ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II.

Όταν χορηγούνται ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ (π.χ. εκλεκτικούς COX-2 αναστολείς, ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε αντιφλεγμονώδεις δόσεις) και μη εκλεκτικά μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, μπορεί να παρατηρηθεί εξασθένιση του αντιυπερτασικού αποτελέσματος. Η συγχορήγηση ανταγωνιστών αγγειοτασίνης II ή διουρητικών και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και σε αύξηση του καλίου του ορού, ειδικά σε ασθενείς με βεβαρημένη προϋπάρχουσα νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη ταυτόχρονης θεραπείας, και περιοδικά στη συνέχεια.

Σε μερικούς ασθενείς με επιβαρυνόμενη νεφρική λειτουργία, που λαμβάνουν θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2, η συγχορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Αυτές οι επιδράσεις είναι συνήθως αναστρέψιμες.

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

Άλλες ουσίες που προκαλούν υπόταση όπως τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωτικά, βακλοφένη, αμιφοστίνη: ταυτόχρονη χορήγηση με αυτά τα φάρμακα που μειώνουν την αρτηριακή πίεση, ως κύρια ή ανεπιθύμητη ενέργεια, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο υπότασης.

Υδροχλωροθειαζίδη

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τα θειαζιδικά διουρητικά, όταν χορηγηθούν ταυτόχρονα:

Αλκοόλ, βαρβιτουρικά, ναρκωτικά ή αντικαταθλιπτικά:
Μπορεί να παρουσιασθεί επίταση της ορθοστατικής υπότασης.

Αντιδιαβητικά φάρμακα (παράγοντες χορηγούμενοι από το στόμα και ινσουλίνη):
Η θεραπεία με θειαζίδη μπορεί να επηρεάσει την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δοσολογίας των αντιδιαβητικών φαρμάκων. Η μετφορμίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης, που προέρχεται από πιθανή λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια συνδεδεμένη με την υδροχλωροθειαζίδη.

Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα
Αθροιστική δράση

Χολεστυραμίνη και ρητίνες κολεστιπόλης:
Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης παρεμποδίζεται με την παρουσία ρητινών ανταλλαγής ανιόντων. Οι εφάπαξ δόσεις χολεστυραμίνης ή κολεστιπόλης δεσμεύουν την υδροχλωροθειαζίδη και μειώνουν την απορρόφησή της από τον γαστρεντερικό σωλήνα κατά 85% και 43% αντίστοιχα.

Κορτικοστεροειδή, ACTH
Επιτενόμενη μείωση των ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα υποκαλιαιμία.

Αγγειοσυσπαστικές αμίνες (π.χ. αδρεναλίνη)
Πιθανή μειωμένη ανταπόκριση στις αγγειοσυσπαστικές αμίνες αλλά όχι επαρκής για να αποκλείσει τη

χρήση τους.

Χαλαρωτικά του μυοσκελετικού, μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά (π.χ. τουβοκουραρίνη)
Πιθανή αυξημένη ανταπόκριση στα μυοχαλαρωτικά.

Λίθιο

Οι διουρητικοί παράγοντες μειώνουν την νεφρική κάθαρση του λιθίου και προσθέτουν μεγάλο κίνδυνο τοξικότητας από λίθιο. Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση.

Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας (προβενεσίδη, σουλφινπυραζόνη και αλλοπουρινόλη)

Μπορεί να είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή δοσολογίας ουρικοζουρικών φαρμακευτικών προϊόντων, δεδομένου ότι η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος του ορού. Μπορεί να είναι απαραίτητη αύξηση της δόσης της προβενεσίδης και της σουλφινπυραζόνης. Η συγχορήγηση μιας θειαζίδης μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

Αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, μπεπεριδίνη)

Αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας σε θειαζιδικού τύπου διουρητικά μέσω μείωσης της κινητικότητας του γαστρεντερικού και του ρυθμού κένωσης του στομάχου.

Κυτταροτοξικοί παράγοντες (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη)

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν τη νεφρική απέκκριση κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές τους επιδράσεις.

Σαλικυλικά

Στην περίπτωση υψηλών δόσεων σαλικυλικών η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει την τοξική επίδραση των σαλικυλικών στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Μεθυλντόπα

Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές αιμολυτικής αναιμίας με την ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωροθειαζίδης και μεθυλντόπα.

Κυκλοσπορίνη

Ταυτόχρονη θεραπεία με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπερουριχαιμίας και επιπλοκών τύπου ουρικής αρθρίτιδας.

Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας

Προκαλούμενες από θειαζίδη υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαμία μπορεί να ευνοούν την έναρξη καρδιακών αρρυθμιών προκαλούμενων από δακτυλίτιδα (digitalis)

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού

Συνιστάται να γίνεται περιοδικός έλεγχος του καλίου του ορού και ηλεκτροκαρδιογράφημα όταν η λοσαράνη/υδροχλωροθειαζίδη χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από διαταραχές του καλίου του ορού (π.χ. γλυκοσίδες δακτυλίτιδας και αντιαρρυθμικά) και με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων αντιαρρυθμικών) που προκαλούν torsades de pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία), με την υποκαλιαιμία να είναι προδιαθεσικός παράγοντας για torsades de pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία):

- Αντιαρρυθμικά κατηγορίας Ia (π.χ. κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δισοπυραμίδη).
- Αντιαρρυθμικά κατηγορίας III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιμπουτιλίδη).
- Ορισμένα αντιψυχωτικά (θειοριδαζίνη, χλωροπρομαζίνη, λεβομεπρομαζίνη, τριφλουπεραζίνη, κυαμεμαζίνη, σουλπριδίδη, σουλτοπριδίδη, αμισουλπριδίδη, τιαπριδίδη, πιμοζίδη, αλλοπεριδόλη, δροπεριδόλη)
- Άλλες ενώσεις (π.χ. μεπριδίλη, σιζαπριδίδη, διφεμανίλη, ερυθρομυκίνη IV, αλοφάντρινη, μιζολαστίνη, πενταμιδίδη, τερφεναδίδη, βινκαμυκίνη IV).

Άλατα ασβεστίου

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα ασβεστίου του ορού λόγω μειωμένης απέκκρισης. Αν πρέπει να συνταγογραφηθούν συμπληρώματα ασβεστίου, τα επίπεδα ασβεστίου του ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται και η δοσολογία του ασβεστίου θα πρέπει να προσαρμόζεται αντιστοίχως.

Άλληλεπιδράσεις εργαστηριακών ελέγχων

Οι θειαζίδες μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τους ελέγχους της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς, λόγω της επίδρασής τους στον μεταβολισμό του ασβεστίου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Καρβαμαζεπίνη

Κίνδυνος συμπτωματικής υπονατριάμιας. Απαιτείται κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση.

Ιωδιούχα σκιαγραφικά

Σε περίπτωση αφυδάτωσης προκαλούμενης από διουρητικό, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα με υψηλές δόσεις ιωδιούχων προϊόντων.

Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται πριν από τη χορήγηση.

Αμφοτερικίνη Β (παρεντερική), κορτικοστεροειδή, ACTH, υπακτικά, ή γλυκουριζίνη (που βρέθηκε στο liquisorice)

Η υδροχλωροθειαζίδα μπορεί να επιτείνει ηλεκτρολυτική διαταραχή, ιδιαίτερα υποκαλιαιμία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Αναστολείς των Υποδοχέων Αγγειοτασίνης II (AIIAs):

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

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

Η έκθεση σε θεραπεία με AIIA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστερημένη οστεοποίηση του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε παράγραφο 5.3).

Σε περίπτωση που η έκθεση στους AIIA γίνει μετά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει AIIA πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4)

Υδροχλωροθειαζίδα:

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από την χρήση υδροχλωροθειαζίδης κατά την εγκυμοσύνη, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν είναι επαρκείς.

Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακουντιακό φραγμό. Βάσει του φαρμακολογικού μηχανισμού δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο μπορεί να επηρεάσει τη διήθηση πλακούντα-εμβρύου και να προκαλέσει εμβρυϊκές και νεογνικές επιδράσεις, όπως ίκτερο, διαταραχές ηλεκτρολυτών και θρομβοκυτοπενία.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χορηγείται επι οιδήματος λόγω εγκυμοσύνης, υπέρτασης επαγόμενης από την εγκυμοσύνη, ή προεκλαμψίας λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου του πλάσματος και πλακουντιακής υποδιήθησης, χωρίς τα ευεργετικά αποτελέσματα όσον αφορά την πορεία της νόσου.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χορηγείται για την ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες, εκτός από σπάνιες περιπτώσεις, όπου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί καμία άλλη θεραπεία.

Θηλασμός

Αναστολείς των Υποδοχέων Αγγειοτασίνης II (AIIRAs):

Επειδή δεν υπάρχει καμία διαθέσιμη πληροφορία σχετικά με την χρήση του HYZAR κατά την γαλουχία το SARTAFIN PLUS δεν συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας κατά την γαλουχία, ιδιαίτερα κατά την γαλουχία νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Υδροχλωροθειαζίδη:

Η υδροχλωροθειαζίδη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρές ποσότητες. Οι θειαζίδες σε μεγάλες δόσεις που προκαλούν έντονη διούρηση μπορεί να εμποδίσουν την παραγωγή γάλακτος. Η χρήση του SARTAFIN PLUS κατά την διάρκεια της γαλουχίας δεν συνιστάται. Εάν το SARTAFIN PLUS χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια της γαλουχίας, οι δόσεις πρέπει να παραμείνουν όσο το δυνατόν χαμηλές.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις αντιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, πρέπει να ληφθεί υπόψιν ότι κατά την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων μπορεί να εμφανισθεί περιστασιακά ζάλη και υπνηλία, όταν λαμβάνεται αντιυπερτασική θεραπεία, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας ή όταν αυξάνεται η δόση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν κατηγοριοποιηθεί όπου ήταν κατάλληλο ανά σύστημα και συχνότητα εμφάνισης σύμφωνα με την ακόλουθη οδηγία:

πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Σε κλινικές μελέτες με καλιούχο λοσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη, δεν παρατηρήθηκαν ασυνήθιστες ανεπιθύμητες αντιδράσεις με αυτόν τον συνδυασμό. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις περιορίστηκαν σ' αυτές που είχαν αναφερθεί προηγουμένως με καλιούχο λοσαρτάνη και/ ή υδροχλωροθειαζίδη.

Σε ελεγχόμενες μελέτες στην ιδιοπαθή υπέρταση, η ζάλη ήταν η μόνη ανεπιθύμητη αντίδραση που αναφέρθηκε ως σχετιζόμενη με την ουσία και η οποία παρατηρήθηκε με συχνότητα μεγαλύτερη του εικονικού φαρμάκου σε 1% ή περισσότερο των ασθενών που θεραπεύτηκαν με λοσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη.

Μαζί με αυτές τις επιδράσεις υπάρχουν και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, ως ακολούθως:

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές ήπατος και των χοληφόρων	ηπατίτιδα	σπάνιες
Παρακλινικές εξετάσεις	υπερκαλιαιμία, αύξηση της ALT	σπάνιες

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που έχουν παρατηρηθεί με καθένα από τα συστατικά ξεχωριστά και μπορεί να αποτελούν πιθανές αντιδράσεις με τη λοσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, είναι οι ακόλουθες:

Λοσαρτάνη

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί για τη λοσαρτάνη σε κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία:

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	αναιμία, πορφύρα Henoch-Schoenlein, εκχύμωση, αιμόλυση	όχι συχνές
	θρομβοκυτοπενία	μη γνωστές
Καρδιακές διαταραχές	υπόταση, ορθοστατική υπόταση, πόνος στο στήθος, στηθάγχη, κολποκοιλιακός αποκλεισμός βαθμού II, αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου, αίσθημα παλμών, αρρυθμίες, (κολπική μαρμαρυγή, κολπική βραδυκαρδία, ταχυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή)	όχι συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	ίλιγγος, εμβοές	όχι συχνές
Οφθαλμικές διαταραχές	θολή όραση, αίσθημα καύσου/νυγμού στον οφθαλμό, επιπεφυκίτιδα, μείωση οπτικής οξύτητας	όχι συχνές

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	κοιλιακό άλγος, ναυτία, διάρροια, δυσπεψία	συχνές
	δυσκοιλιότητα, οδονταλγία, ξηροστομία, μετεωρισμός, γαστρίτιδα, έμετος, εμμένουσα δυσκοιλιότητα	όχι συχνές
	παγκρεατίτιδα	μη γνωστές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	εξασθένηση, κόπωση, πόνος στο θώρακα	συχνές
	οίδημα προσώπου, οίδημα, πυρετός	όχι συχνές
	συμπτώματα όπως αυτά της γρίπης, αίσθημα κακουχίας	μη γνωστές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας	μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	υπερευαισθησία: αντιδράσεις αναφυλαξίας, αγγειοοίδημα συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος του λάρυγγα και της γλωττίδας, που προκαλεί απόφραξη των αεραγωγών και/ ή οίδημα του προσώπου, των χειλέων, του φάρυγγα και/ ή της γλώσσας· σε ορισμένους από αυτούς τους ασθενείς είχε αναφερθεί αγγειοοίδημα στο παρελθόν σχετιζόμενο με τη χορήγηση άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων MEA.	σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	ανορεξία, ουρική αρθρίτιδα	όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού	μυϊκή κράμπα, οσφυαλγία, πόνος κάτω άκρων, μυαλγία	συχνές
	πόνος στο βραχίονα, οίδημα άρθρωσης, πόνος στο γόνατο, μυοσκελετικός πόνος, πόνος στον ώμο, δυσκαμψία, αρθραλγία, αρθρίτιδα, ισχιαλγία, ινομυαλγία, μυϊκή αδυναμία	όχι συχνές
	ραβδομύλυση	μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία, ζάλη	συχνές
	νευρικότητα, παραισθησία, περιφερική νευροπάθεια, τρόμος, ημικρανία, συγκοπή	όχι συχνές
	δυσγευσία	μη γνωστές
Ψυχιατρικές διαταραχές	αϋπνία	συχνές
	άγχος, αγχώδης διαταραχή, διαταραχή πανικού, σύγχυση, κατάθλιψη, μη φυσιολογικά όνειρα, διαταραχή ύπνου, υπνηλία, επηρεασμένη μνήμη.	όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των	νεφρική δυσλειτουργία, νεφρική ανεπάρκεια	συχνές

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
ουροφόρων οδών	νυκτουρία, συχνή σύρρηση, λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος	όχι συχνές
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	μειωμένη libido, στυτική δυσλειτουργία/ανικανότητα	όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	βήχας, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού, ρινική συμφόρηση, ιγμορίτιδα, διαταραχή παραρρινίων κόλπων	συχνές
	δυσφορία στο φάρυγγα, φαρυγγίτιδα, λαρυγγίτιδα., δύσπνοια, βρογχίτιδα, επίσταξη, ρινίτιδα, πνευμονική συμφόρηση	όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	αλωπεκία, δερματίτιδα, ξηροδερμία, ερύθημα, έξαψη, φωτοευαισθησία, κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση, εφίδρωση	όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	αγγειίτιδα	όχι συχνές
	δοσοεξαρτώμενες ορθοστατικές επιδράσεις	μη γνωστές
Παρακλινικές εξετάσεις	υπερκαλιαιμία, ήπια μείωση αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης, υπογλυκαιμία	συχνές
	ήπια αύξηση των επιπέδων ουρίας και κρεατινίνης ορού	όχι συχνές
	αύξηση των ηπατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης	πολύ σπάνιες
	υπονατρίαμια	μη γνωστές

Υδρογλωροθειαζίδη

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, πορφύρα, θρομβοκυτοπενία	όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	αναφυλακτική αντίδραση	σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	ανορεξία, υπεργλυκαιμία, υπερουριχαιμία, υποκαλιαιμία, υπονατρίαμια	όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	αϋπνία	όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	συχνές
Οφθαλμικές διαταραχές	παροδική θολή όραση, ξανθοψία	όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα)	όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	αναπνευστική δυσχέρεια συμπεριλαμβανομένων της πνευμονίτιδας και του πνευμονικού οιδήματος	όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	αδενίτιδα σιελογόνων αδένων, σπασμοί, ερεθισμός στομάχου, ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα	όχι συχνές
Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων	ίκτηρος (ενδοηπατική χολόσταση), παγκρεατίτιδα	όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	φωτοευαισθησία, κνίδωση, τοξική επιδερμική νεκρόλυση	όχι συχνές
	δερματικός ερυθρηματώδης λύκος	μη γνωστές

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού	μυϊκές κράμπες	όχι συχνές
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)	μη-μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα)	μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος	γλυκοζουρία, διάμεσος νεφρίτις, νεφρική δυσλειτουργία, νεφρική ανεπάρκεια	όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πυρετός, ζάλη	όχι συχνές

Περιγραφή Επιλεγμένων Ανεπιθύμητων Ενεργειών

Μη-μελανωματικός καρκίνος του δέρματος: Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, έχει παρατηρηθεί αθροιστική δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και ΜΜΚΔ (βλέπε επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα δεδομένα για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με SARTAFIN PLUS. Η θεραπεία είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η θεραπεία με SARTAFIN PLUS θα πρέπει να διακοπεί και ο ασθενής να παρακολουθείται συχνά. Τα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν πρόκληση εμετού εάν η κατάποση είναι πρόσφατη και διόρθωση της αφυδάτωσης, του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών και της υπότασης με τις καθιερωμένες διαδικασίες.

Λοσαρτάνη

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σχετικά με την υπερδοσολογία στον άνθρωπο. Οι πιο συχνές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι υπόταση και ταχυκαρδία. Βραδυκαρδία μπορεί να προκύψει από ερεθισμό του παρασυμπαθητικού (βαγοτονία). Σε περίπτωση που παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση, θα πρέπει να εφαρμοστεί υποστηρικτική θεραπεία.

Ούτε η λοσαρτάνη ούτε ο δραστικός μεταβολίτης μπορούν να απομακρυνθούν μέσω αιμοδιύλισης.

Υδροχλωροθειαζίδη

Τα πιο συχνά συμπτώματα και σημεία που παρατηρήθηκαν είναι αυτά που προκλήθηκαν από απώλεια ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπονατρίαμια) και αφυδάτωση, ως αποτέλεσμα εκσεσημασμένης διούρησης. Αν έχει επίσης χορηγηθεί δακτυλίτιδα, η υποκαλιαιμία μπορεί να επιτείνει καρδιακές αρρυθμίες.

Ο βαθμός στον οποίο η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να απομακρυνθεί μέσω αιμοδιύλισης δεν έχει τεκμηριωθεί.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II και διουρητικά, Κωδικός ATC:

Λοσαρτάνη -Υδροχλωροθειαζίδη

Έχει δειχθεί ότι τα συστατικά του SARTAFIN PLUS έχουν αθροιστική επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση σε μεγαλύτερο βαθμό από καθένα από τα συστατικά μόνο του.

Η επίδραση αυτή είναι αποτέλεσμα της συμπληρωματικής δράσης και των δύο συστατικών. Επιπλέον σαν αποτέλεσμα της διουρητικής επίδρασής της η υδροχλωροθειαζίδη αυξάνει την δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος, αυξάνει την έκκριση αλδοστερόνης, μειώνει το κάλιο στον ορό και αυξάνει τα επίπεδα της αγγειοτασίνης II. Η χορήγηση της λοσαρτάνης σταματά όλες τις σχετικές φυσιολογικές ενέργειες της αγγειοτασίνης II και μέσω της αναστολής της αλδοστερόνης μπορεί να αμβλύνει την απώλεια καλίου που συνδέεται με τα διουρητικά.

Η λοσαρτάνη έχει δείξει ότι έχει ήπια και παροδική ουρικοζουρική δράση. Η υδροχλωροθειαζίδη έχει δείξει ότι προκαλεί μέτριες αυξήσεις στο ουρικό οξύ. Ο συνδυασμός λοσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης τείνει να αμβλύνει την επαγόμενη από το διουρητικό υπερουριχαιμία.

Το αντιϋπερτασικό αποτέλεσμα του SARTAFIN PLUS διατηρείται για ένα 24ωρο. Σε κλινικές μελέτες που διήρκεσαν ένα έτος τουλάχιστον, το αντιϋπερτασικό αποτέλεσμα παρέμεινε σταθερό κατά την διάρκεια της θεραπείας. Παρόλο που υπάρχει σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης η χορήγηση του συνδυασμού λοσαρτάνης-υδροχλωροθειαζίδης δεν είχε κανένα κλινικά σημαντικό αποτέλεσμα στον καρδιακό ρυθμό. Σε κλινικές μελέτες μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με λοσαρτάνη 50 mg/υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg, η κατώτερη διαστολική αρτηριακή πίεση, σε καθιστή θέση μειώθηκε κατά ένα μέσο όρο έως τα 13.2 mm.

Το SARTAFIN PLUS είναι αποτελεσματικό στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε άνδρες και γυναίκες, μαύρους και μη μαύρους και σε νεότερους (< 65ετών) και ηλικιωμένους (≥ 65 ετών) ασθενείς και είναι αποτελεσματικό σε όλους τους βαθμούς υπέρτασης.

Λοσαρτάνη

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

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

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

Επιπλέον, η λοσαρτάνη δεν αναστέλλει τον MEA (κινινάση II), το ένζυμο που διασπά τη βραδυκίνη. Επομένως, δεν υπάρχει αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζονται με την μεσολάβηση της βραδυκίνης.

Κατά τη διάρκεια της χορήγησης της λοσαρτάνης, η απώλεια της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης της αγγειοτασίνης II στην έκκριση ρενίνης, οδηγεί σε αυξημένη ενεργότητα της ρενίνης στο πλάσμα (PRA). Αυξήσεις της PRA οδηγούν σε αυξήσεις της αγγειοτασίνης II στο πλάσμα. Παρά τις αυξήσεις αυτές, η αντιϋπερτασική δραστηριότητα και καταστολή των συγκεντρώσεων της αλδοστερόνης

πλάσματος διατηρούνται, υποδεικνύοντας αποτελεσματικό αποκλεισμό των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Με την διακοπή της λοσαρτάνης, οι τιμές της PRA και της αγγειοτασίνης II επανέρχονται εντός 3 ημερών στις αρχικές τιμές.

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

Σε μια μελέτη ειδικά σχεδιασμένη για την εκτίμηση της συχνότητας του βήχα σε ασθενείς που θεραπεύονται με λοσαρτάνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που θεραπεύονται με αναστολείς ΜΕΑ, η συχνότητα του βήχα που αναφέρθηκε από τους ασθενείς που ελάμβαναν λοσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη ήταν παρόμοια και σημαντικά μικρότερη από αυτή των ασθενών που ελάμβαναν αναστολέα ΜΕΑ. Επιπλέον, σε μια συνολική ανάλυση 16 διπλά τυφλών κλινικών μελετών σε 4131 ασθενείς, η συχνότητα των αυθόρμητων αναφορών βήχα σε ασθενείς που θεραπεύονταν με λοσαρτάνη ήταν παρόμοια (3.1%) με αυτή των ασθενών που έπαιρναν εικονικό φάρμακο (2.6%) ή υδροχλωροθειαζίδη (4.1%), ενώ η συχνότητα με αναστολείς ΜΕΑ ήταν 8.8%.

Σε μη διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με πρωτεϊνουρία, η χορήγηση καλιούχου λοσαρτάνης μειώνει σημαντικά την πρωτεϊνουρία, την κλασματική απέκκριση λευκωματίνης και IgG. Η λοσαρτάνη διατηρεί τον ρυθμό της σπειραματικής διήθησης και μειώνει το κλάσμα διήθησης. Γενικά η λοσαρτάνη προκαλεί μείωση του ουρικού οξέος του ορού (συνήθως < 0.4 mg/dL), που ήταν σταθερή σε χρόνια θεραπεία.

Η λοσαρτάνη δεν έχει καμία επίδραση στα αυτόνομα αντανακλαστικά και κανένα παρατεταμένο αποτέλεσμα στη νορεπινεφρίνη του πλάσματος.

Σε ασθενείς με ανεπάρκεια της αριστεράς κοιλίας, οι δόσεις των 25 mg και των 50 mg λοσαρτάνης προκάλεσαν θετικές αιμοδυναμικές και νευροορμονικές επιδράσεις που χαρακτηρίζονταν από αύξηση του καρδιακού δείκτη και μειώσεις της πίεσης ενσφηνώσεως των πνευμονικών τριχοειδών, της συστηματικής αντίστασης των αγγείων, της μέσης συστηματικής αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας καθώς και μείωση των κυκλοφορούντων επιπέδων της αλδοστερόνης και της νορεπινεφρίνης, αντίστοιχα. Η εμφάνιση υπότασης σ' αυτούς τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν δοσοεξαρτώμενη.

Μελέτες υπέρτασης

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

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

Η λοσαρτάνη είναι εξίσου αποτελεσματική τόσο σε άνδρες και γυναίκες όσο και σε νεότερους (ηλικίας κάτω των 65 ετών) και ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς

Μελέτη LIFE

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

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

Εάν ο στόχος της μείωσης της αρτηριακής πίεσης (<140/90mmHg) δεν επιτυγχάνετο, προστίθετο κατ'αρχήν υδροχλωροθειαζίδη (12,5 mg) και εάν απαιτείτο, η δόση της λοσαρτάνης ή της ατενολόλης αυξανόταν σε 100 mg μία φορά ημερησίως. Άλλα αντιυπερτασικά, με εξαίρεση τους αναστολείς ΜΕΑ, τους ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II ή τους β-αποκλειστές, προστίθεντο αν ήταν απαραίτητο, με σκοπό να επιτευχθεί ο στόχος της αρτηριακής πίεσης.

Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 4.8 χρόνια.

Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο συνδυασμός καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, όπως μετρήθηκε με τη μείωση της συνδυασμένης συχνότητας καρδιαγγειακού θανάτου, εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος μυοκαρδίου. Η αρτηριακή πίεση μειώθηκε σημαντικά σε παρόμοια επίπεδα και στις δύο ομάδες. Η θεραπεία με λοσαρτάνη οδήγησε σε μείωση του κινδύνου κατά 13 % ($p=0.021$, 95 % διάστημα εμπιστοσύνης 0.77-0.98) σε σύγκριση με την ατενολόλη για ασθενείς που επέτυχαν τον κύριο συνδυασμένο τελικό σημείο.

Αυτό αποδόθηκε κυρίως στη μείωση της συχνότητας εγκεφαλικού επεισοδίου. Η θεραπεία με λοσαρτάνη μείωσε τον κίνδυνο του εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 25 % σε σύγκριση με την ατενολόλη ($p=0.001$, 95 % διάστημα εμπιστοσύνης 0.63-0.89). Οι συχνότητες καρδιαγγειακού θανάτου και εμφράγματος του μυοκαρδίου δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας.

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

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

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

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

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

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

Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών διουρητικών είναι άγνωστος. Οι θειαζίδες επηρεάζουν τους μηχανισμούς επαναρρόφησης

ηλεκτρολυτών στα νεφρικά σωληνάκια, μέσω άμεσης αύξησης της απέκκρισης νατρίου και χλωρίου σε περίπου ίσες ποσότητες. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνει τον όγκο του πλάσματος, αυξάνει τη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος και αυξάνει την έκκριση αλδοστερόνης, με επακόλουθες αυξήσεις της απώλειας του καλίου και των διττανθρακικών από τα ούρα, και μειώσεις του καλίου του ορού. Ο άξονας ρενίνης-αλδοστερόνης επιτυγχάνεται μέσω της αγγειοτασίνης II και για το λόγο αυτό η συγχορήγηση ενός ανταγωνιστή του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II τείνει να αναστρέψει την απώλεια καλίου που σχετίζεται με τα θειαζιδικά διουρητικά.

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η διούρηση αρχίζει εντός 2 ωρών, κορυφώνεται μετά από περίπου 4 ώρες και διαρκεί περίπου 6 έως 12 ώρες, με το αντιϋπερτασικό αποτέλεσμα να παραμένει έως 24 ώρες.

Μη-μελανωματικός καρκίνος του δέρματος:

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, έχει παρατηρηθεί αθροιστική δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και ΜΜΚΔ. Μία μελέτη περιλάμβανε πληθυσμό που αποτελούνταν από 71.533 περιπτώσεις με BCC και 8.629 περιπτώσεις SCC που αντιστοιχήθηκαν με 1.430.833 και 172.462 άτομα πληθυσμού ελέγχου, αντίστοιχα. Η υψηλή χρήση υδροχλωροθειαζίδης (≥ 50.000 mg αθροιστική δόση) συσχετίστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων (odds ratio, OR) 1,29 [95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval, CI): 1,23-1,35] για το BCC και 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) για το SCC. Παρατηρήθηκε μια σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης τόσο για το BCC όσο και για το SCC. Μια άλλη μελέτη έδειξε μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χειλέων (SCC) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιπτώσεις καρκίνου των χειλέων (SCC) αντιστοιχήθηκαν με 63.067 άτομα πληθυσμού ελέγχου, χρησιμοποιώντας μια στρατηγική δειγματοληψίας βάσει του κινδύνου. Καταδείχθηκε μια σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) αυξάνοντας σε OR 3,9 (3,0-4,9) για υψηλή χρήση (~ 25.000 mg) και OR 7,7 (5,7-10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση (~ 100.000 mg) (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Λοσαρτάνη

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η λοσαρτάνη απορροφάται καλώς και υφίσταται μεταβολισμό πρώτης διόδου, δημιουργώντας ένα ενεργό μεταβολίτη καρβοξυλικού οξέος και άλλους ανενεργούς μεταβολίτες. Η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα των δισκίων λοσαρτάνης είναι περίπου 33%. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση της λοσαρτάνης και του ενεργού μεταβολίτη επιτυγχάνονται σε 1 ώρα και σε 3-4 ώρες αντίστοιχως. Δεν υπήρξε κλινικά σημαντική επίδραση στο προφίλ της συγκέντρωσης της λοσαρτάνης στο πλάσμα όταν το φάρμακο χορηγήθηκε με το καθιερωμένο γεύμα.

Κατανομή

Λοσαρτάνη

Τόσο η λοσαρτάνη όσο και ο ενεργός μεταβολίτης του συνδέονται κατά > 99 % με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, πρωταρχικά με την αλβουμίνη. Ο όγκος κατανομής της λοσαρτάνης είναι 34 λίτρα. Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι η λοσαρτάνη διαπερνά ελάχιστα, αν όχι καθόλου, τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα αλλά όχι τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, και απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Βιομετασχηματισμός

Λοσαρτάνη

Περίπου το 14% της ενδοφλέβιας ή της από του στόματος χορηγούμενης δόσης της λοσαρτάνης

μετατρέπεται στον ενεργό μεταβολίτη της.

Κατόπιν από του στόματος και ενδοφλέβια χορήγησης του σεσημασμένου με ^{14}C άλατος καλίου λοσαρτάνης, η κυκλοφορούσα ραδιενέργεια στο πλάσμα αποδόθηκε κυρίως στη λοσαρτάνη και στον ενεργό της μεταβολίτη.

Ελάχιστη μετατροπή της λοσαρτάνης στον ενεργό της μεταβολίτη παρατηρήθηκε περίπου σε ένα 1 % των ατόμων που μελετήθηκαν.

Επιπλέον, πέραν του ενεργού μεταβολίτη, σχηματίζονται και ανενεργοί μεταβολίτες, συμπεριλαμβανομένων δύο κύριων μεταβολιτών που σχηματίζονται μέσω της υδροξυλίωσης της πλευρικής βουτυλικής αλυσίδας και ένας ήσσονος σημασίας μεταβολίτης, ένα N-2 tetrazole glucuronide.

Αποβολή

Λοσαρτάνη

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

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

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

Κατόπιν από του στόματος/ενδοφλέβιας χορήγησης της σεσημασμένης με ^{14}C λοσαρτάνης στον άνθρωπο, περίπου 35 % της ραδιενέργειας ανευρίσκεται στα ούρα και 58%/ στα κόπρανα.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται αλλά απομακρύνεται ταχέως από τα νεφρά. Όταν τα επίπεδα του πλάσματος παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον 24 ώρες, ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα παρατηρήθηκε ότι κυμαίνεται μεταξύ 5.6 και 14.8 ωρών. Τουλάχιστον 61% της από του στόματος χορηγούμενης δόσης απομακρύνεται αμετάβλητη σε 24 ώρες.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Λοσαρτάνη - Υδροχλωροθειαζίδη

Οι συγκεντρώσεις της λοσαρτάνης και του ενεργού μεταβολίτη στο πλάσμα και η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης, που παρατηρήθηκαν σε ηλικιωμένους υπερτασικούς άνδρες, δεν είναι σημαντικά διαφορετικές από αυτές που παρατηρήθηκαν σε νέους υπερτασικούς άνδρες.

Λοσαρτάνη

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

Μελέτες φαρμακοκινητικής έδειξαν ότι η AUC της λοσαρτάνης σε Ιάπωνες και μη Ιάπωνες υγιείς άρρηνες δεν είναι διαφορετική. Ωστόσο, η AUC του μεταβολίτη του καρβοξυλικού οξέος (E-3174) φαίνεται να είναι διαφορετική μεταξύ των δύο ομάδων, με έκθεση περίπου κατά 1.5 φορές μεγαλύτερη σε Ιάπωνες από ότι σε μη Ιάπωνες. Η κλινική σημασία αυτών των αποτελεσμάτων δεν είναι γνωστή.

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Προκλινικά δεδομένα δεν έδειξαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο βάσει συμβατικών μελετών γενικής φαρμακολογίας, γενοτοξικότητας και πιθανότητας καρκινογένεσης. Η πιθανότητα τοξικότητας του συνδυασμού της λοσαρτάνης /υδροχλωροθειαζίδης έχει αξιολογηθεί σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας, διάρκειας έως έξι μήνες σε αρουραίους και σκύλους κατόπιν χορήγησης από του στόματος, και οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν σ'αυτές τις μελέτες με τον συνδυασμό είχαν προκληθεί κυρίως με το συστατικό λοσαρτάνη. Η χορήγηση του συνδυασμού της λοσαρτάνης /υδροχλωροθειαζίδης επήγαγε μείωση των παραμέτρων των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), αύξηση της ουρίας-N στο πλάσμα, μείωση του βάρους της καρδιάς (χωρίς ιστολογική συσχέτιση) και γαστρεντερικές αλλαγές (βλάβες του βλεννογόνου υμένα, έλκη, διαβρώσεις, αιμορραγίες). Δεν υπήρξε απόδειξη για τερατογένεση σε αρουραίους ή κουνέλια που έλαβαν θεραπεία με το συνδυασμό λοσαρτάνη /υδροχλωροθειαζίδη. Έχει παρατηρηθεί εμβρυϊκή τοξικότητα σε αρουραίους, όπως απεδείχθη με μικρή αύξηση των υπεράριθμων πλευρών στην γενεά F₁, όταν τα θηλυκά έλαβαν θεραπεία πριν και κατά την διάρκεια της κύησης. Όπως παρατηρήθηκε σε μελέτες μόνο με λοσαρτάνη, ανεπιθύμητες εμβρυϊκές και νεογνικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής τοξικότητας και εμβρυϊκό θάνατο, παρατηρήθηκαν όταν η εγκυμονούσα αρουραίος έλαβε θεραπεία με τον συνδυασμό λοσαρτάνης /υδροχλωροθειαζίδης κατά το τελευταίο διάστημα της κύησης και/ ή κατά τον θηλασμό.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας

Microcrystalline cellulose,
Manitol
Starch maize pregelatinized
Polyvidone
Sodium starch glycolate
Magnesium stearate

Επικάλυψη

Hypromellose
Titanium dioxide
Hyprolose
Propylene glycol
Sorbic acid
Vanillin
Quinoline yellow
Sorbitan mono-oleate

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη

Blisters: Να μην φυλάσσεται πάνω από 25⁰C. Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

SARTAFIN PLUS 100 mg/25 mg συσκευασίες σε blister σε κουτιά που περιέχουν 10, 14,20 &28 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

LYOFIN LTD

Δερβενακίων 38, 15344 Γέρακας, Αττικής

Τηλ.: 210 6393944

Fax: 210 6619944

E-mail: info@lyofin.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SARTAFIN PLUS (50 +12,5) mg :39222/31-5-2013

SARTAFIN PLUS Forte (100 +12,5) mg: 39665/09-06-2015

SARTAFIN PLUS (100 +25) mg :43379/31-5-2013

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ