

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

(S.P.C.)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

LORTAZIL PLUS 50mg/12,5mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

LORTAZIL PLUS 100mg/25mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά:

LORTAZIL PLUS 50mg/12,5mg

Κάθε δισκίο περιέχει 50mg λοσαρτάνη (ως άλας καλίου) και 12,5mg υδροχλωροθειαζίδη (HCTZ) ως δραστικά συστατικά.

LORTAZIL PLUS 100mg /25mg

Κάθε δισκίο περιέχει 100mg λοσαρτάνη (ως άλας καλίου) και 25mg υδροχλωροθειαζίδη (HCTZ) ως δραστικά συστατικά.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1..

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

4.1. Θεραπευτικές Ενδείξεις:

Το Lortazil 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:

Το Lortazil Plus μπορεί να χορηγηθεί με άλλους αντιϋπερτασικούς παράγοντες.

Τα δισκία του Lortazil Plus πρέπει να καταπίνονται με ένα ποτήρι νερό.

Το Lortazil Plus μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

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 η περίπτωση άμεσης αλλαγής από την μονοθεραπεία στον καθιερωμένο συνδυασμό σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς.

Η συνήθης δόση συντήρησης του Lortazil Plus είναι ένα δισκίο Lortazil Plus 50mg/12,5mg (50mg

λοσαρτάνη/12,5mg HCTZ) μία φορά ημερησίως.

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

Η μέγιστη δόση είναι ένα δισκίο Lortazil Plus 100mg/25mg 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 30-50ml/min). Τα δισκία λοσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη δεν συνιστώνται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Τα δισκία λοσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (π.χ. κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.).

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.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους (<18 ετών)

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

4.3. Αντενδείξεις:

- Υπερευαίσθησία στη λοσαρτάνη, σε ουσίες παράγωγα σουλφοναμιδών (όπως η υδροχλωροθειαζίδη) ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.
- Υποκαλιαιμία και υπερασβεστιαϊαμία, ανθεκτικές στη θεραπεία.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Χολόσταση και αποφρακτικές διαταραχές των χοληφόρων.
- Ανθεκτική υπονατριαιμία.
- Συμπτωματική υπερουριχαιμία/ουρική αρθρίτιδα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4. και 4.6.).
- Γαλουχία (βλέπε παράγραφο 4.6.).
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (π.χ. κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min).
- Ανουρία.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:

Λοσαρτάνη

Αγγειοοίδημα

Ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος (οίδημα του προσώπου, των χειλέων, 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, 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 Lortazil 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 ρυθμίζονται. 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 30–50ml/min θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Η ταυτόχρονη χορήγηση καλιο–συντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου και υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο μαζί με λοσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5.).

Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας

Βάσει στοιχείων φαρμακοκινητικής τα οποία υποδεικνύουν σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων της λοσαρτάνης στο πλάσμα, σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, το Lortazil Plus 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 Lortazil Plus αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2., 4.3. και 5.2.).

Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας

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

Όπως και με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης–αγγειοτενσίνης–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 υπεραλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιϋπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης–αγγειοτενσίνης. Για το λόγο αυτό, η χορήγηση των δισκίων του Lortazil Plus δε συνιστάται.

Στεφανιαία καρδιακή νόσος και αγγειοεγκεφαλική νόσος

Όπως με κάθε αντιϋπερτασικό παράγοντα, υπερβολική πτώση της αρτηριακής μείωσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή και αγγειοεγκεφαλική νόσο μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα έμφραγμα μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, με ή χωρίς νεφρική δυσλειτουργία, υπάρχει – όπως με άλλα φάρμακα που δρουν στο σύστημα ρενίνης–αγγειοτενσίνης – κίνδυνος σοβαρής αρτηριακής υπότασης και

(συχνά οξείας) νεφρικής δυσλειτουργίας.

Στένωση αορτικής και μητροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως με άλλα αγγειοδιασταλτικά, ειδική προσοχή ενδείκνυται σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση αορτικής ή μητροειδούς βαλβίδας ή αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Εθνολογικές διαφορές

Όπως έχει παρατηρηθεί και για τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, η λοσαρτάνη και άλλοι ανταγωνιστές της αγγιοτενσίνης 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

Δε θα πρέπει να ξεκινάει θεραπεία με ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγιοτασίνης II (AIIAs) κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε περίπτωση που η συνέχιση της θεραπείας με AIIAs θεωρείται αναγκαία, ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν αντιυπερτασική θεραπεία με κάποια άλλη η οποία να έχει αναγνωρισμένο προφίλ ασφαλείας για τη χρήση του φαρμάκου κατά την κύηση. Εάν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη κατά τη χρήση του φαρμάκου, η θεραπεία με AIIAs θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και, αν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει κάποια εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3. και 4.6.).

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, υποχλωραιμική αλκάλωση, υπομαγνησαιμία ή υποκαλαιμία που μπορεί να εμφανισθεί κατά την διάρκεια διαλείπουσας διάρροιας ή εμέτων. Σε τέτοιους ασθενείς πρέπει να γίνεται περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού σε κατάλληλα διαστήματα.

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 απέκριση 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 θειαζιδη 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 υδρογλωροθειαζίδη μετριαζει την υπερουριχαιμία που προκαλείται με διουρητικά.

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 εναλλαγές του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών και υγρών μπορεί να οδηγήσουν σε ηπατικό κώμα. Το Lortazil Plus αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3. και 5.2.).

Άλλες

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.

Έκδοχα

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια της Lapp λακτάσης, ή δυσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο (βλέπε παράγραφο 6.1.).

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 αγγειοτενσίνη 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. Συνοδά φάρμακα δεν είναι ενδεδειγμένα.

Όπως με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την απέκριση νατρίου, η απέκριση 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 συγχρηγηθούν με ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Όταν χορηγούνται ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης II ταυτόχρονα με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (π.χ. εκλεκτικούς COX-2 αναστολείς, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (σε αντιφλεγμονώδεις δόσεις) και μη εκλεκτικά μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα), μπορεί να παρατηρηθεί εξασθένιση του αντιϋπερτασικού αποτελέσματος. Η συγχρόνηση ανταγωνιστών αγγειοτενσίνης II ή διουρητικών και μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και σε αύξηση του καλίου του ορού, ειδικά σε ασθενείς με πτωχή υποκείμενη νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη ταυτόχρονης θεραπείας, και περιοδικά στη συνέχεια.

Σε ορισμένους ασθενείς με περιορισμένη νεφρική λειτουργία, που θεραπεύονται με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, περιλαμβανομένων εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2, η συγχρόνηση ανταγωνιστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω περιορισμό της νεφρικής λειτουργίας. Αυτές οι επιδράσεις είναι συνήθως αναστρέψιμες.

Άλλες ουσίες που προκαλούν υπόταση όπως τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωτικά, μπακλοφένη, αμιφοστίνη: ταυτόχρονη χορήγηση με αυτά τα φάρμακα που μειώνουν την αρτηριακή πίεση, σαν 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 υπάρξει ενδεχόμενο ορθοστατικής υπότασης.

Αντιδιαβητικά (παράγοντες 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 αντιϋπερτασικά φάρμακα

Αθροιστική δράση.

Χολεστυραμίνη και ρητίνες κολεστιπόλης

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης παρεμποδίζεται με την παρουσία ανιονικών ρητινών ανταλλαγής. Οι εφάπαξ δόσεις χολεστυραμίνης ή κολεστιπόλης δεσμεύουν την υδροχλωροθειαζίδη και μειώνουν την απορρόφηση της από το γαστρεντερικό σωλήνα κατά 85% και 43% αντίστοιχα.

Κορτικοστεροειδή, ACTH

Επιτεινόμενη μείωση των ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα υποκαλαϊμία.

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 η προσαρμογή 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, μπιπεριδίνη)

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 ισχυροποιήσουν 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 digitalis

Προκαλούμενες από θειαζίδη υποκαλιαμία ή υπομαγνησισαμία μπορεί να ευνοούν την έναρξη καρδιακών αρρυθμιών προκλυόμενων 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 λοσαρτάνη/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 (περιλαμβανομένων κάποιων αντιαρρυθμικών) που προκαλούν torsades de pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία), υποκαλιαμία ως προδιαθεσικό παράγοντα για torsades de pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία):

- Αντιαρρυθμικά τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δισοπυραμίδη).
- Αντιαρρυθμικά τάξης III (π.χ. αμοδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιμπουτιλίδη).
- Ορισμένα αντιψυχωτικά (θειοριδαζίνη, χλωροπρομαζίνη, λεβομεπρομαζίνη, τριφλουπεραζίνη, κυαμεμαζίνη, σουλπριδία, σουλτοπριδία, αμισουλπριδία, τιαπριδία, πιμοζίδη, αλλοπεριδόλη, δροπεριδόλη).
- Άλλα (π.χ. μπεπριδία, σισαπριδία, διφεμανία, ερυθρομυκίνη IV, αλοφαντρίνη, μιζολαστίνη, πενταμιδία, τερφεναδία, 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.

Αλληλεπιδράσεις εργαστηριακών ελέγχων

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

Καρβαμαζεπίνη

Κίνδυνος συμπτωματικής υπονατριαμίας. Απαιτείται κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση.

Ιωδιούχα σκιαγραφικά

Σε περίπτωση αφυδάτωσης προκλυόμενης 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 ή διεγερτικά υπακτικά

Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να ενισχύσει ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ιδιαίτερα υποκαλιαμία.

4.6. Κύηση και Γαλουχία:

Κύηση

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (AIIRAs) δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4.). Η χρήση των AIIRAs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3. και 4.4.).

Δεν υπάρχουν οριστικά επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από χρήση αναστολέων ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση εμφάνισης κινδύνου. Παρόλο που δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά στοιχεία για τον κίνδυνο με τη χρήση των ΑΙΡΑς, μπορεί να υπάρχει παρόμοιος κίνδυνος για αυτή την κατηγορία των φαρμάκων. Ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν αντιυπερτασική θεραπεία με κάποια άλλη η οποία να έχει αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση, εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με ΑΙΡΑς θεωρείται απολύτως αναγκαία. Εάν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη κατά τη χρήση του φαρμάκου, η θεραπεία με ΑΙΡΑς θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και εάν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει κάποια εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία με ΑΙΡΑς κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι επιφέρει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστερημένη οστεοποίηση του κρανίου) και βρεφική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε επίσης 5.3. "Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας"). Εάν η έκθεση σε ΑΙΡΑς έχει συμβεί από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται ένας έλεγχος με υπερηχογράφημα της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έπαιρναν ΑΙΡΑς θα πρέπει να παρακολουθηθούν προσεκτικά για υπόταση (βλέπε επίσης παραγράφους 4.3. και 4.4.).

Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να μειώσει τον όγκο του πλάσματος και την πλακουντιακή αιματική ροή. Οι θειαζίδες διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό και ανιχνεύονται στο αίμα του ομφάλιου λώρου. Μπορεί να οδηγήσουν σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές του εμβρύου και πιθανώς σε άλλες αντιδράσεις που έχουν παρατηρηθεί σε ενήλικους. Μετά από θεραπεία μητέρων με θειαζίδες αναφέρθηκαν περιπτώσεις θρομβοπενίας σε νεογνά και εμβρυϊκός ή νεογνικός ίκτερος.

Γαλουχία

Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Lortazil Plus κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, το Lortazil Plus δε συνιστάται σε μητέρες που θηλάζουν. Συνιστώνται εναλλακτικές θεραπείες με τεκμηριωμένη ασφάλεια για τη χορήγηση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα στην περίπτωση νεογέννητου ή πρόωρου νεογνού.

Οι θειαζίδες περνούν στο μητρικό γάλα και μπορεί να αναστείλουν τη γαλουχία. Λόγω της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών στο θηλάζον βρέφος, το Lortazil Plus αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (βλέπε παράγραφο 4.3).

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ότι κατά την οδήγηση και το χειρισμό μηχανών μπορεί να εμφανισθεί περιστασιακά ζάλη και υπνηλία όταν λαμβάνετε αντιυπερτασική θεραπεία, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας ή όταν αυξάνεται η δόση.

4.8. Ανεπιθύμητες Ενέργειες:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες 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 $\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$

Σπάνιες $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Πολύ σπάνιες $\leq 1/10.000$

Όχι γνωστές $\leq 1/10.000$

(δεν μπορούν να υπολογιστούν από τα διαθέσιμα στοιχεία).

Σε κλινικές μελέτες με καλιούχο άλας λοσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης, δεν παρατηρήθηκαν ασυνήθιστες ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτόν τον συνδυασμό. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιορίστηκαν σ' αυτές που είχαν αναφερθεί προηγουμένως με καλιούχο άλας λοσαρτάνης και/ή υδροχλωροθειαζίδης. Σε ελεγχόμενες μελέτες στην ιδιοπαθή υπέρταση, η ζάλη ήταν η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια 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:

Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων

Σπάνιες: Ηπατίτις.

Έρευνες

Σπάνιες: Υπερκαλιαιμία, αύξηση της ALT.

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

Λοσαρτάνη

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές: αναιμία, πορφύρα Henoch-Schonlein, εκχυμώσεις, αιμόλυση.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες: αναφυλακτικές αντιδράσεις, αγγειοοίδημα, κνίδωση.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Σπάνιες: ανορεξία, ουρική αρθρίτιδα.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: αϋπνία.

Όχι συχνές: άγχος, αγχώδης διαταραχή, διαταραχή πανικού, σύγχυση, κατάθλιψη, παράξενα όνειρα, διαταραχή ύπνου, υπνηλία, δυσλειτουργία μνήμης.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: κεφαλαλγία, ζάλη.

Όχι συχνές: νευρικότητα, παραισθησία, περιφερική νευροπάθεια, τρόμος, ημικρανία, συγκοπή.

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές: παροδική θολή όραση, αίσθημα καύσου/νυγμού στον οφθαλμό, επιπεφυκίτις, μείωση οπτικής οξύτητας.

Διαταραχές ότων και λαβυρίνθου

Όχι συχνές: Ίλιγγος, εμβοές.

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές: υπόταση, ορθοστατική υπόταση, πόνος στο στήθος, στηθάγχη, αποκλεισμός βαθμού II-AV, καρδιαγγειακό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου, αίσθημα παλμών, αρρυθμίες (κολπική μαρμαρυγή, κολπική βραδυκαρδία, ταχυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή).

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές: αγγειίτις.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Συχνές: βήχας, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού, ρινική συμφόρηση, ιγμορίτις, διαταραχές ιγμορείων.
Όχι συχνές: δυσφορία στο φάρυγγα, φαρυγγίτις, λαρυγγίτις, δύσπνοια, βρογχίτις, επίσταξη, ρινίτις, πνευμονική συμφόρηση.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Κοιλιακό άλγος, ναυτία, διάρροια, δυσπεψία.

Όχι συχνές: δυσκοιλιότητα, πονόδοντος, ξηροστομία, μετεωρισμός, γαστρίτις, έμετος.

Διαταραχές ήπατος και των χοληφόρων

Άγνωστες: διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: αλωπεκία, δερματίτις, ξηρό δέρμα, ερύθημα, έξαψη, φωτοευαισθησία, κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση, εφίδρωση.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: μυϊκές κράμπες, πόνος στην πλάτη, πόνος στο μηρό, μυαλγία.

Όχι συχνές: πόνος βραχίονα, οίδημα αρθρώσεων, πόνος στο γόνατο, μυοσκελετικός πόνος, πόνος στον ώμο, δυσκαμψία, αρθραλγία, αρθρίτις, ισχιαλγία, ινομυαλγία, μυϊκή αδυναμία.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές: νυκτουρία, συχνή ούρηση, λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Όχι συχνές: μειωμένη libido, σεξουαλική ανικανότητα.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: ασθένεια, κόπωση, πόνος στο θώρακα.

Όχι συχνές: οίδημα προσώπου, πυρετός.

Έρευνες

Συχνές: υπερκαλιαιμία, ήπια μείωση αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης.

Όχι συχνές: ήπια αύξηση των επιπέδων ουρίας και κρεατινίνης ορού.

Πολύ σπάνιες: αύξηση των ηπατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης.

Υδρογλωροθειαζίδη

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές: ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, πορφύρα, θρομβοκυτοπενία.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες: αναφυλακτική αντίδραση.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όχι συχνές: ανορεξία, υπεργλυκαιμία, υπερουριχαιμία, υποκαλιαιμία, υπονατρία.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: αϋπνία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: κεφαλαλγία.

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές: παροδική θολή όραση, ξανθοψία.

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές: νεκρωτική αγγειίτις (μικροαγγειίτις, δερματική αγγειίτις).

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Όχι συχνές: αναπνευστική κόπωση περιλαμβανομένης πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Όχι συχνές: αδενίτις σιελογόνων αδένων, σπασμός, ερεθισμός στομάχου, ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα.

Διαταραχές ήπατος και των χοληφόρων οδών

Όχι συχνές: ίκτερος (ενδοηπατική χολόσταση), παγκρεατίτις.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: φωτοαναισθησία, κνίδωση, τοξική επιδερμονεκρόλυση.

Διαταραχές του μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνές: μυϊκές κράμπες.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές: γλυκοζουρία, διάμεση νεφρίτις, νεφρική δυσλειτουργία, νεφρική ανεπάρκεια.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές: πυρετός, ζάλη.

4.9. Υπερδοσολογία:

Δεν διατίθενται ειδικά δεδομένα για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με Lortazil Plus. Η θεραπεία είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η θεραπεία με Lortazil Plus θα πρέπει να διακοπεί και ο ασθενής να παρακολουθείται συχνά. Τα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν πρόκληση εμέτου εάν η κατάποση είναι πρόσφατη και διόρθωση της αφυδάτωσης, της διαταραχής στην ισορροπία 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.

Υδρογλωροθειαζίδη

Τα πιο συχνά συμπτώματα και σημεία που παρατηρήθηκαν είναι αυτά που προκλήθηκαν από απώλεια

ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπονατριαιμία) και αφυδάτωση, ως αποτέλεσμα εκσεσημασμένης διούρησης. Αν έχει επίσης χορηγηθεί δακτυλίτιδα, η υποκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει καρδιακές αρρυθμίες.

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ:

5.1. Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες:

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Συνδυασμός που περιέχει ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (τύπου AT I) και ένα θειαζιδικό διουρητικό, αντιϋπερτασικό.

Κωδικός ATC: C09DA01.

Λοσαρτάνη-Υδροχλωροθειαζίδη

Έχει δείχθει ότι τα συστατικά του Lortazil Plus έχουν προσθετική 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 αγγειοτενσίνης II. Η χορήγηση της λοσαρτάνης σταματά όλες τις σχετικές φυσιολογικές ενέργειες της αγγειοτενσίνης 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 επίδραση στην αποβολή ουρικού οξέος μέσω των ούρων. 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 Lortazil 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 Lortazil Plus δεν είχε κανένα κλινικά σημαντικό αποτέλεσμα στον καρδιακό ρυθμό. Σε κλινικές μελέτες μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με λοσαρτάνη 50mg/υδροχλωροθειαζίδη 12,5mg, η μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, σε καθιστή θέση ήταν κατά μέσο όρο 13,2mm μετά το τέλος της δόσης.

Το Lortazil 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 συνθετικά παραγόμενος από του στόματος χορηγούμενος ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (AT1). Η αγγειοτενσίνη II, ένας ισχυρός αγγειοσυσπαστικός παράγων, είναι η πρωταρχική ενεργός ορμόνη του συστήματος ρενίνη/αγγειοτενσίνη και ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Η αγγειοτενσίνη 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 αγγειοτενσίνη II επίσης διεγείρει την υπερτροφία 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 καρβοξυλικός μεταβολίτης του E-3174 αναστέλλουν όλες τις φυσιολογικές δράσεις που σχετίζονται με την αγγειοτενσίνη 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 το ΜΕΑ (κινινάση II), το ένζυμο που διασπά τη βραδυκινίνη. Επομένως, δεν υπάρχει ενίσχυση των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζονται με την μεσολάβηση της βραδυκινίνης.

Κατά τη διάρκεια χορήγησης λοσαρτάνης η απώλεια της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης της αγγειοτενσίνης II στην έκκριση ρενίνης, οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα της ρενίνης στο πλάσμα (PRA). Αυξήσεις της PRA οδηγούν σε αυξήσεις της αγγειοτενσίνης II στο πλάσμα. Παρά αυτές τις αυξήσεις, η αντιυπερτασική δραστηριότητα και η καταστολή των συγκεντρώσεων της αλδοστερόνης πλάσματος, διατηρούνται, υποδεικνύοντας αποτελεσματικό αποκλεισμό των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Με τη διακοπή της λοσαρτάνης, οι τιμές της PRA και της αγγειοτενσίνης II επιστρέφουν εντός τριών ημερών στις αρχικές τιμές.

Τόσο η λοσαρτάνη όσο και ο βασικός της μεταβολίτης έχουν πολύ μεγαλύτερη συγγένεια προς τον υποδοχέα AT1 από ότι προς τον υποδοχέα AT2. Ο ενεργός μεταβολίτης είναι 10 έως 40 φορές περισσότερο ενεργός από ότι η λοσαρτάνη στη σχέση 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%), λαμβανομένου υπόψη ότι 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 <0,4mg/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 25mg και των 50mg 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 δόσοεξαρτώμενη.

Μελέτες υπέρτασης

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η χορήγηση λοσαρτάνης μία φορά ημερησίως σε ασθενείς με ήπιου έως μέτριου βαθμού ιδιοπαθή υπέρταση προκάλεσε στατιστικώς σημαντικές μειώσεις στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης 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 περίπου 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. Παρά τη σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης, η λοσαρτάνη δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην καρδιακή συχνότητα.

Η λοσαρτάνη είναι εξίσου αποτελεσματική σε άνδρες και γυναίκες, όσο και σε νεότερους (ηλικίας <65 ετών) και ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς.

Μελέτη LIFE

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

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

Όταν ο στόχος της μείωσης της αρτηριακής πίεσης (<140/90mmHg) δεν επιτυγχανόταν, προστίθετο κατ' αρχήν υδροχλωροθειαζίδη (12,5mg) και όταν απαιτείτο, η δόση της λοσαρτάνης ή της ατενολόλης αυξανόταν σε 100mg μία φορά ημερησίως.

Άλλα αντιυπερτασικά, με εξαίρεση τους αναστολείς MEA, ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II ή βήτα-αναστολείς, προστέθηκαν όπου ήταν απαραίτητο, για να επιτευχθεί ο στόχος της αρτηριακής πίεσης.

Η μέση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 4,8 χρόνια.

Το πρωταρχικό τελικό σημείο ήταν ο συνδυασμός καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, όπως μετρήθηκε με τη μείωση της συνδυασμένης συχνότητας καρδιαγγειακού θανάτου, εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος μυοκαρδίου. Η αρτηριακή πίεση μειώθηκε σημαντικά σε παρόμοια επίπεδα και στις δύο ομάδες. Η θεραπεία με λοσαρτάνη οδήγησε σε μείωση του κινδύνου κατά 13% ($p=0,021$, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,77–0,98) σε σύγκριση με ατενολόλη για ασθενείς που επέτυχαν το πρωταρχικό συνδυασμένο τελικό σημείο.

Αυτό αποδόθηκε κυρίως στη μείωση της συχνότητας εγκεφαλικού επεισοδίου. Η θεραπεία με λοσαρτάνη μείωσε τον κίνδυνο του εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 25% σε σύγκριση με την ατενολόλη ($p=0,001$, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,63–0,89). Η συχνότητα των θανάτων από καρδιαγγειακό και εγκεφαλικό επεισόδιο δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας.

Στη μελέτη LIFE, οι μαύροι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λοσαρτάνη βρίσκονταν σε μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν το πρωταρχικό συνδυασμένο τελικό σημείο, δηλαδή ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο (π.χ. έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιαγγειακό θάνατο και ιδιαίτερα εγκεφαλικό επεισόδιο) από τους μαύρους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ατενολόλη γι' αυτό, τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν με λοσαρτάνη σε σύγκριση με ατενολόλη στη μελέτη LIFE σχετικά με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα/θνησιμότητα δεν ισχύουν για τους μαύρους ασθενείς με υπέρταση και υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας.

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 σωληνάρια, μέσω άμεσης αύξησης της απέκκρισης νατρίου και χλωρίου σε περίπου ίσες ποσότητες. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνει τον όγκο του πλάσματος, αυξάνει την ενεργότητα της ρενίνης του πλάσματος και αυξάνει την έκκριση αλδοστερόνης, με επακόλουθες αυξήσεις του καλίου και των διττανθρακικών που χάνονται από τα ούρα, και αυξήσεις του καλίου του ορού. Ο άξονας ρενίνης-αλδοστερόνης μεσολαβείται από την αγγειοτενσίνη II και για το λόγο αυτό η συγχορήγηση ενός ανταγωνιστή του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης 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, με μέγιστη ύστερα από περίπου 4 ώρες και διαρκεί περίπου 6 έως 12 ώρες, το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα παραμένει έως 24 ώρες.

5.2. Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες:

Απορρόφηση

Μετά από την από του στόματος χορήγηση, η λοσαρτάνη απορροφάται καλά και υφίσταται μεταβολισμό πρώτης διόδου, δημιουργώντας ένα καρβοξυλικό οξύ ως ενεργό μεταβολίτη και άλλους ανενεργούς μεταβολίτες. Η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα των δισκίων λοσαρτάνης είναι περίπου 33%. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση της λοσαρτάνης και του ενεργού μεταβολίτη επιτυγχάνεται σε 1 ώρα και σε 3–4

ώρες αντιστοίχως. 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 της συνδέονται κατά >99% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την αλβουμίνη. Ο όγκος κατανομής της λοσαρτάνης είναι 34 λίτρα.

Υδροχλωροθειαζίδη

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

Βιομετατροπή

Λοσαρτάνη

Περίπου το 14% της ενδοφλέβιας ή της από του στόματος χορηγούμενης δόσης της λοσαρτάνης μετατρέπεται στον ενεργό της μεταβολίτη.

Κατόπιν από του στόματος και ενδοφλέβιας χορήγησης της σεσημασμένου με ¹⁴C άλας καλίου λοσαρτάνης, η υπάρχουσα ραδιενέργεια στο πλάσμα πρωταρχικά ευρέθηκε στη λοσαρτάνη και στον ενεργό της μεταβολίτη.

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

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

Απέκκριση

Λοσαρτάνη

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

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

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

Μετά από του στόματος/ενδοφλέβια χορήγηση της σεσημασμένης με ¹⁴C λοσαρτάνης στον άνθρωπο, περίπου 35% 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 αμετάβλητο σε 24 ώρες.

Χαρακτηριστικά στους 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. Ούτε η λοσαρτάνη ούτε ο δραστικός της μεταβολίτης μπορούν να απομακρυνθούν με αιμοδιήλιση.

5.3. Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια:

Προκλινικά δεδομένα δεν έδειξαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο βάσει συμβατικών μελετών γενικής φαρμακολογίας, γεντοξικότητας 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. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

6.1. Κατάλογος με τα έκδοχα:

Κάθε δισκίο περιέχει τα ακόλουθα αδρανή συστατικά:

Lactose Monohydrate, Microcrystalline Cellulose, Pregelatinized Starch, Magnesium Stearate, Titanium Dioxide, Macrogol/PEG 4000, 3cP/6cP, Iron Oxide Yellow, Indigo Carmine Aluminium Lake.

To LORTAZIL PLUS (50+12,5)mg περιέχει 4,2mg (0,108mEq) καλίου.

To LORTAZIL PLUS (100+25)mg περιέχει 8,4mg (0,216mEq) καλίου.

6.2. Ασυμβατότητες: Δεν εφαρμόζεται.

6.3. Διάρκεια ζωής: 36 μήνες το LORTAZIL PLUS (50+12,5)mg & (100+25)mg.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία. Να φυλάσσεται σε ελεγχόμενη θερμοκρασία δωματίου 15°C–30°C. Να φυλάσσεται το blister στο εξωτερικό κουτί.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη:

Κουτί από lithογραφημένο χαρτόνι, το οποίο περιέχει 30 δισκία σε λευκό αδιαφανές PVC/PE/PVDC–Aluminium foil blister μαζί με το φύλλο οδηγιών, BTx30 TABS (BLIST 3x10).

6.6. Οδηγίες για τη χρήση και τον χειρισμό: Καμία. Χωρίς ειδικές απαιτήσεις.

6.7. Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

BIOMEDICA-CHEMICA A.E.

(Γεωργίου Λύρα 25 – Πάροδος Αγίου Φανουρίου

145 64 Κάτω Κηφισιά

Τηλέφωνα: 210 6200704–5

Fax: 210 6200706)

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

LORTAZIL PLUS 50mg+12.5mg: 51690/21– 7–2010

LORTAZIL PLUS 100mg+25mg: 51691/21– 7–2010

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 07/2010