

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

LOBEN PLUS

ΓΕΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΩΝ ΜΕ ΆΛΛΑ ΥΠΟΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Δεν ενδείκνυται γενικά ευθύς εξ αρχής η χορήγηση σταθερών συνδυασμών αντιϋπερτασικών φαρμάκων. Με βάση τις κλασικές ενδείξεις εφαρμογής αντιϋπερτασικής αγωγής, χορηγούνται αρχικά είτε ένα από τα δύο φάρμακα είτε και τα δύο συγχρόνως σε ελεύθερο (όχι σταθερό) συνδυασμό. Είναι σκόπιμη η προσπάθεια εξατομικεύσεως της αναλογίας των φαρμάκων του ελεύθερου συνδυασμού, είτε αυτός εφαρμόστηκε εξ αρχής, είτε μετά την αποτυχία της μονοθεραπείας. Για να βελτιωθεί η συμμόρφωση, ο ελεύθερος αντικαθίσταται στην συνέχεια, από τον σταθερό συνδυασμό με την πλησιέστερη αναλογία των δύο φαρμάκων.

Πρακτικά χορηγούνται αρχικά μέσες συνιστώμενες δόσεις αναστολέων είτε των β- είτε των α-αδρενεργικών υποδοχέων, είτε των διαύλων ασβεστίου, είτε του μετατρεπτικού ενζύμου, οι οποίες – εάν απαιτείται- αυξάνουν μέχρι των ανωτέρω συνιστώμενων ορίων. Επί μη επιτεύξεως ικανοποιητικού αποτελέσματος προστίθεται διουρητικό (θειαζίδη, χλωροθελιδόνη, ινδαπαμίδη, ή διουρητικό της αγκύλης εάν υπάρχει επηρεασμός της νεφρικής λειτουργίας). Μπορεί επίσης να αρχίσει τη θεραπεία με διουρητικά και να προστεθεί μετά ένα από τα άλλα φάρμακα.

Όταν επιτευχθεί ικανοποιητικό αποτέλεσμα αναζητείται ο σταθερός (έτοιμος) συνδυασμός, που προσεγγίζει προς τον προσδιορισθέντα με την ελεύθερη χωριστή χορήγηση των φαρμάκων. Σε περιπτώσεις θερμοκρασιακών μεταβολών κατά τους θερινούς μήνες όπου παρατηρείται αυξημένη απώλεια υγρών σώματος είναι πιθανό να χρειασθεί τροποποίηση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης του σταθερού συνδυασμού δηλαδή η προσωρινή επάνοδος στον ελεύθερο συνδυασμό ή μονοθεραπεία.

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

LOBEN PLUS®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το LOBEN PLUS® (50+12,5) mg, περιέχει 50 mg Losartan Potassium και 12,5 mg Hydrochlorothiazide.

Το LOBEN PLUS® (100+12,5) mg, περιέχει 100 mg Losartan Potassium και 12,5 mg Hydrochlorothiazide.

Το LOBEN PLUS® (100+25) mg, περιέχει 100 mg Losartan Potassium και 25 mg Hydrochlorothiazide.

Για τα έκδοχα, βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το LOBEN PLUS® ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς στους οποίους η μονοθεραπεία δεν είναι επαρκής.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνήθης δόση έναρξης και συντήρησης του LOBEN PLUS® είναι ένα δισκίο LOBEN PLUS® (50+12,5) mg μία φορά την ημέρα. Στους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στο LOBEN PLUS® (50+12,5)mg, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε δύο δισκία LOBEN PLUS® (50+12,5)mg μία φορά την ημέρα ή ένα δισκίο LOBEN PLUS® (100+ 25)mg μία φορά την ημέρα.

Η μέγιστη δόση είναι δύο δισκία LOBEN PLUS® (50+12,5)mg μία φορά την ημέρα ή ένα δισκίο LOBEN PLUS® (100+25)mg μία φορά την ημέρα.

Το LOBEN PLUS® (100+12,5) mg (losartan 100mg/ υδροχλωροθειαζίδη 12,5mg) χορηγείται σε εκείνους τους ασθενείς που τιτλοποιήθηκαν στα 100mg losartan αλλά απαιτείται επιπλέον έλεγχος της αρτηριακής πίεσης.

Η μέγιστη αντιυπερτασική δράση επιτυγχάνεται εντός διαστήματος 3 εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας.

Το LOBEN PLUS® (100+12,5) mg & το LOBEN PLUS® (100+25) mg δεν πρέπει να χορηγούνται ως αρχική θεραπεία .

Το LOBEN PLUS® δεν θα πρέπει να χορηγείται ως αρχική θεραπεία σε ασθενείς με μειωμένο όγκο υγρών (π.χ ασθενείς που θεραπεύονται με υψηλές δόσεις διουρητικών).

Το LOBEN PLUS® αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης $\leq 30\text{mL/min}$)

Το LOBEN PLUS® δεν συνιστάται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Το LOBEN PLUS® (50+12,5)mg, (100+12,5)mg και (100+25)mg είναι κατάλληλες εναλλακτικές περιεκτικότητες για ασθενείς οι οποίοι μπορούν να λάβουν θεραπεία ταυτόχρονα με λοσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη.

Το LOBEN PLUS® μπορεί να χορηγείται μαζί με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα.

Το LOBEN PLUS® μπορεί να χορηγείται μαζί ή ανεξάρτητα από τα γεύματα.

Χρήση σε ηλικιωμένους

Σε κλινικές μελέτες δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του LOBEN PLUS® σε ηλικιωμένους ηλικίας ≥ 65 ετών. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας του LOBEN PLUS® (50+12,5)mg σε αυτούς τους ασθενείς.

Όμως σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας >75 ετών συνιστάται αρχική δοσολογία 25mg Losartan Potassium, δηλ. ½ δισκίου LOBEN PLUS® (50+ 12,5)mg.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς απαιτείται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και των επιπέδων

καλίου στο αίμα.

Χρήση σε παιδιά

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

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε συστατικό του προϊόντος ή σε άλλο φάρμακο παράγωγο σουλφοναμιδών.
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι μικρότερη ή ίση με 30ml/min.
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.
- Κύηση ή γαλουχία (βλ. κεφ.4.6)
- Ανθιστάμενη στη θεραπεία υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία, υπερασβεστιαιμία, συμπτωματική υπερουριχαιμία.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

4.4.1. Προειδοποιήσεις

Έλεγχοι Antidoping

Το σκεύασμα αυτό περιέχει ένα δραστικό συστατικό το οποίο μπορεί να προκαλέσει θετική αντίδραση στις εξετάσεις που πραγματοποιούνται σε αθλητές κατά τη διάρκεια ελέγχων antidoping.

Νεφρική ανεπάρκεια

Όπως και με άλλα φάρμακα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μερικοί υπερτασικοί ασθενείς χωρίς εμφανή προϋπάρχουσα νεφρική νόσο είναι δυνατόν να παρουσιάσουν με το LOBEN PLUS® αύξηση στην ουρία του αίματος και στην κρεατινίνη του ορού. Εάν συμβεί αυτό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το LOBEN PLUS®, ο συνδυασμός πρέπει να διακοπεί.

Είναι δυνατή επανέναρξη της θεραπείας σε χαμηλότερες δόσεις ή μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατάλληλα καθένα από τα συστατικά μόνο του.

Στένωση της νεφρικής αρτηρίας

Όπως και με άλλα φάρμακα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, το LOBEN PLUS® μπορεί να προκαλέσει αύξηση της ουρίας στο αίμα και της κρεατινίνης στο ορό σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας επί μονήρους νεφρού. Επομένως το LOBEN PLUS® δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Μεταμόσχευση νεφρού

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του το LOBEN PLUS® σε ασθενείς που έχουν υποστεί μεταμόσχευση νεφρού. Επομένως το LOBEN PLUS® δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό δεν ανταποκρίνονται σε αντιϋπερτασικά που δρουν ανασταλτικά στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης.

4.4.2. Προφυλάξεις

-Σχετιζόμενες με το Losartan Potassium

Όπως συμβαίνει και με συνδυασμούς διουρητικών που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης συνιστάται προσοχή στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- υπέρταση με σημαντικό έλλειμμα άλατος και ύδατος (αυστηρή άναλος δίαιτα., θεραπεία με διουρητικά, αιμοδιύλιση, διάρροια ή έμετος)
- νεφραγγειακή υπέρταση
- υπέρταση με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Οι τρεις αυτές καταστάσεις συνοδεύονται από υπερδιέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Σε αυτήν την περίπτωση και ιδιαιτέρως μετά την πρώτη δόση ή εντός των δύο πρώτων εβδομάδων θεραπείας, η επαγωγή του συστήματος αυτού από τον ανταγωνιστή του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II, είναι δυνατόν να οδηγήσει σε απότομη πτώση της αρτηριακής πίεσης και/ή σε λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια και σπάνια και σε χρονικό διάστημα που ποικίλλει σε οξεία.

-Αιφνίδια πτώση της πίεσης και/ή νεφρική ανεπάρκεια

Σε περίπτωση προϋπάρχοντος περιορισμένου όγκου υγρών και άλατος (κυρίως σε περίπτωση προηγούμενης διουρητικής θεραπείας ή δίαιτας περιοριστικής σε νάτριο), είναι δυνατόν να συμβεί απότομη πτώση της πίεσης και/ή νεφρική βλάβη. Η διουρητική θεραπεία πρέπει να διακοπεί για τουλάχιστον 3 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με LOBEN PLUS®. Συνιστάται να γίνει εξέταση της κρεατινίνης του πλάσματος πριν τη θεραπεία και μετά ένα μήνα από την έναρξη της θεραπείας.

Νεφρική βλάβη

Το LOBEN PLUS® μπορεί να οδηγήσει σε πρόσθετη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Συνιστάται να πραγματοποιούνται περιοδικοί έλεγχοι στο κάλιο και στα επίπεδα κρεατινίνης στο πλάσμα.

Σχετιζόμενες με την υδροχλωροθειαζίδη

Διαταραχή ισοζυγίου ηλεκτρολυτών

Οι θειαζίδες συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών (υπερασβεστιαμία, υποκαλιαιμία, υπονατρίαμια, υπομαγνησιαμία και υποχλωραιμική αλκάλωση).

Κάλιο

Σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας να αξιολογείται το κάλιο κυρίως στους ηλικιωμένους και/ή σε ασθενείς που θεραπεύονται με δακτυλίτιδα, αντιαρρυθμικά φάρμακα της τάξης της κινιδίνης, κορτικοστεροειδή, ACTH, καθαρτικά και σε ασθενείς υπό έντονη διούρηση. (Βλ.4.5.Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης)

Ασθενείς με μακρύ QT διάστημα βρίσκονται επίσης σε κίνδυνο και δια τούτο πρέπει να παρακολουθείται συχνά το κάλιο.

Νάτριο

Υπονατρίαμια μπορεί να συμβεί με κάθε διουρητική θεραπεία.

Παρακολούθηση του νατρίου είναι απαραίτητη και πρέπει να είναι πιο συχνή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης (ηλικιωμένοι ασθενείς).

Μαγνήσιο

Οι θειαζίδες αυξάνουν την απέκκριση μαγνησίου στα ούρα γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησιαμία.

Ασβέστιο

Οι θειαζίδες είναι δυνατόν να μειώσουν την απέκκριση του ασβεστίου από τα ούρα. Η θειαζίδα μπορεί να προκαλέσει διαλείπουσα και πολύ μικρή αύξηση στο ασβέστιο του ορού. Σημειώνουσα υπερασβεστιαμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερθυρεοειδισμού.

Οι θειαζίδες πρέπει να διακόπτονται πριν την πραγματοποίηση εξετάσεων για την παραθυρεοειδική λειτουργία.

Υπερευαισθησία

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θειαζίδες, μπορεί να εμφανισθούν αντιδράσεις ευαισθησίας με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος.

Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Με τη χρήση των θειαζιδών έχει αναφερθεί έξαρση ή ενεργοποίηση του συστηματικού ερυθματώδους λύκου.

Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις

Η θεραπεία με θειαζίδες μπορεί να διαταράξει την ανοχή στη γλυκόζη. Είναι πιθανόν να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας των αντιδιαβητικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης. Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να εκδηλωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδα.

Η θεραπεία με θειαζίδες μπορεί να επισπεύσει την εμφάνιση υπεουριχαιμίας ή/και ουρικής αρθρίτιδας σε ορισμένους ασθενείς.

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

(Βλ.4.5.Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης)

Ηπατική λειτουργία και διουρητικά

Τα διουρητικά πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή καθώς ακόμη και μικρές μεταβολές στο ισοζύγιο των ηλεκτρολυτών/υγρών μπορούν να προκαλέσουν ηπατική απορρύθμιση.

Το LOBEN PLUS® δεν συνιστάται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

-Σχετιζόμενες με το συνδυασμό

Υπερευαισθησία: Αγγειοοίδημα, βλ. Ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αλλαγές στο κάλιο

Ο συνδυασμός του losartan potassium με ένα υποκαλιαιμικό διουρητικό δεν αποκλείει την εμφάνιση υποκαλιαιμίας.

Ο κίνδυνος εμφάνισης υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με διαβήτη και/ή νεφρική ανεπάρκεια είναι λόγος για παρακολούθηση του καλίου σε αυτούς τους ασθενείς.

Διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών/υγρών

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά για κλινικά σημεία διαταραχής των υγρών ή των ηλεκτρολυτών (μείωση όγκου υγρών και άλατος, υπονατρίαμια, υποχλωραιμική αλκάλωση, υπομαγνησιαμία ή υποκαλιαιμία) που μπορεί να παρουσιασθούν κατά τη διάρκεια συνεχούς διάρροιας ή εμετών. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να γίνεται περιοδικός έλεγχος των ηλεκτρολυτών του ορού.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται όταν η θεραπεία χορηγείται σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο ή εγκεφαλοαγγειακή νόσο, επειδή μία απότομη πτώση στην αρτηριακή πίεση θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σχετιζόμενες με το losartan και την υδροχλωροθειαζίδη

Συνδυασμοί που πρέπει να αποφεύγονται

Λίθιο

Αύξηση των επιπέδων λιθίου στον ορό, η οποία μπορεί να αποβεί τοξική (μείωση της απέκκρισης του λιθίου μέσω των νεφρών).

Εάν η χρήση ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II είναι απαραίτητη, πρέπει να γίνεται στενή παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στο αίμα και προσαρμογή της δοσολογίας

Συνδυασμοί που απαιτούν προφύλαξη

Αντιδιαβητικά (ινσουλίνες, υπογλυκαιμικοί παράγοντες σουλφονουρίας)

Η χρήση ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II μπορεί θεωρητικά να οδηγήσει σε ενίσχυση του υπογλυκαιμικού αποτελέσματος σε διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη ή υπογλυκαιμικούς παράγοντες σουλφονουρίας. Η παρακολούθηση της γλυκόζης που γίνεται από τον ίδιο τον ασθενή πρέπει να είναι πιο συχνή.

Βακλοφαίνη

Αυξάνει το αντιϋπερτασικό αποτέλεσμα

Να γίνεται παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και εφόσον χρειαστεί προσαρμογή της δοσολογίας.

Μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες (γενική χρήση), υψηλή δόση σαλικυλικών.

Αναστολή των αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών προκαλεί μείωση της σπειραματικής διήθησης και για αυτό το λόγο οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς με μειωμένο όγκο υγρών και μείωση του αντιϋπερτασικού αποτελέσματος της υδροχλωροθειαζίδης.

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία και το κάλιο μετά την έναρξη της θεραπείας.

Συνδυασμοί που πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά του τύπου της μιπραμίνης, νευροληπτικά

Αντιϋπερτασική επίδραση και αύξηση του κινδύνου για ορθοστατική υπόταση (προσθετική δράση)

Κορτικοστεροειδή, τετρακοσακτίδη

Μείωση του αντιϋπερτασικού αποτελέσματος (κατακράτηση υγρών και νατρίου από τα κορτικοστεροειδή)

Σχετιζόμενες με το losartan potassium

Δεν έχουν αναγνωρισθεί αλληλεπιδράσεις κλινικής σημασίας με την υδροχλωροθειαζίδη, διγοξίνη, βαρφαρίνη, σιμετιδίνη, φαινοβαρβιτάλη και κετοκοναζόλη.

Εξαιτίας της έλλειψης καταγεγραμμένων δεδομένων και σε αναλογία με φάρμακα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, συνιστάται να λαμβάνονται υπόψη οι ακόλουθοι συνδυασμοί:

Συνδυασμοί που θα πρέπει να αποφεύγονται

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (σπειρονολακτόνη, τριαμετένη, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό), άλατα καλίου: Υπερκαλιαιμία (δύνητικά θανατηφόρος), κυρίως με νεφρική ανεπάρκεια (πρόσθετη επίδραση της υπερκαλιαιμίας).

Να μη συγχωρηθούντα καλιοσυντηρητικά διουρητικά με ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, πλην της περίπτωσης υποκαλιαιμίας.

Σχετιζόμενες με την υδροχλωροθειαζίδη

Συνδυασμοί που θα πρέπει να αποφεύγονται

Μη αντιαρρυθμικά φάρμακα που προκαλούν Torsades de pointes

(αστεμιζόλη, βεπριδில், ερυθρομυκίνη IV, αλοφαντρίνη, πενταμιδίνη, σουλτοπρίδη, τερφεναδίνη, βινκαμίνη):

Torsades de pointes (η υποκαλιαιμία είναι προδιαθεσικός παράγοντας, όπως και η βραδυκαρδία, καθώς και η προϋπάρχουσα παράταση του QT διαστήματος)

Συνδυασμοί που απαιτούν προφύλαξη

Αντιαρρυθμικά φάρμακα που προκαλούν Torsades de pointes

Αντιαρρυθμικά φάρμακα τύπου Ia (κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δισοπυραμίδη, σοταλόλη, αμιοδαρόνη, βρετύλιο): Παρακολούθηση του καλίου και του διαστήματος QT. Σε περίπτωση Torsades de pointes να αποφεύγεται η χορήγηση αντιαρρυθμικών, αλλά να πραγματοποιείται ηλεκτρική διέγερση στην καρδιά.

Δακτυλίτιδα

Οι τοξικές επιδράσεις αυξάνονται από την υποκαλιαιμία.

Να γίνεται παρακολούθηση του καλίου, ΗΚΓ και εάν είναι απαραίτητο επαναπροσδιορισμός της αγωγής.

Άλλα φάρμακα που προκαλούν υποκαλιαιμία (αμφοτερικίνη Β, ενδοφλέβια χορήγηση, κορτικοστεροειδή γενικά γλυκο- και αλατοκορτικοειδή, τετρακοσακτίδη, διεγείροντα την εντερική κινητικότητα καθαρτικά: Αυξημένος κίνδυνος για υποκαλιαιμία (προσθετική επίδραση). Να παρακολουθείται και εάν είναι απαραίτητο να γίνεται διόρθωση του καλίου, ιδιαίτερος σε περίπτωση που ακολουθείται αγωγή με δακτυλίτιδα.

Χρήση μόνο καθαρτικών μη διεγερτικών της εντερικής κινητικότητας.

Μετορμίνη: γαλακτική οξέωση σε περίπτωση πιθανής λειτουργικής νεφρικής ανεπάρκειας. Να μη γίνεται χρήση μετορμίνης όταν η συγκέντρωση της κρεατινίνης στο πλάσμα είναι μεγαλύτερη από 15mg/l (135 μmol/l) σε άρρενες ή 12mg/l (110 μmol/l) σε γυναίκες.

Ιωδιούχα σκιαγραφικά: ιδιαίτερος όταν χρησιμοποιούνται σε υψηλές δόσεις, αυξάνουν τον κίνδυνο για οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε περίπτωση μη επαρκούς όγκου υγρών λόγω του διουρητικού.

Χορήγηση επαρκούς ποσότητας υγρών είναι απαραίτητη πριν τη χορήγηση του ιωδιούχου παράγοντα.

Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα : αθροιστική δράση

Χολεστυραμίνη και κολεστιπόλη: Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης παρεμποδίζεται όταν συγχωρηθούντα ρητίνες ανταλλαγής ιόντων. Οι εφάπαξ δόσεις χολεστυραμίνης ή κολεστιπόλης δεσμεύουν την υδροχλωροθειαζίδη και μειώνουν την απορρόφηση της από το γαστρεντερικό σωλήνα

κατά 85% και 43% αντίστοιχα.

Αλκοόλ, βαρβιτουρικά ή ναρκωτικά: αυξημένος κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης.

Αγγειοσυσπαστικές αμίνες (π.χ. αδρεναλίνη): πιθανώς μειωμένη ανταπόκριση στις αγγειοσυσπαστικές αμίνες αλλά όχι επαρκής για να αποκλείσει τη χρήση τους.

Αμανταδίνη: Οι θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από την αμανταδίνη

Μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά (π.χ. τουβοκουραρίνη): πιθανώς αυξημένη ανταπόκριση στα μυοχαλαρωτικά.

Συνδυασμοί που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη

Κυκλοσπορίνη

Κίνδυνος για αύξηση της κρεατινίνης του ορού χωρίς μεταβολή των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στο αίμα, ακόμα και σε περίπτωση που δεν υπάρχει απώλεια ύδατος και άλατος.

Άλατα ασβεστίου

Κίνδυνος για υπερασβεστιαμία, λόγω της μειωμένης απέκκρισης του ασβεστίου μέσω των ούρων.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

Το LOBEN PLUS® αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Όταν χορηγούνται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης φάρμακα που δρουν κατευθείαν στο σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης, μπορεί να προκαλέσουν βλάβη και ακόμη θάνατο στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Μόλις διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, θα πρέπει να διακόπτεται το LOBEN PLUS® το συντομότερο δυνατόν.

Παρόλο ότι δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του LOBEN PLUS® σε έγκυες, μελέτες σε ζώα με losartan potassium έχουν δείξει εμβρυϊκές και νεογνικές βλάβες, καθώς και θάνατο, που πιστεύεται ότι οφείλονται στην φαρμακολογική επίδραση στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης.

Στους ανθρώπους η εμβρυϊκή νεφρική διήθηση που εξαρτάται από την ανάπτυξη του συστήματος αγγειοτασίνης, αρχίζει στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.

Έτσι ο κίνδυνος για το έμβρυο αυξάνεται εάν το LOBEN PLUS® χορηγείται κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Οι θειαζίδες διαπερνούν το φραγμό του πλακούντα και ανιχνεύονται στο αίμα του ομφάλιου λώρου. Η συχνή χρήση των διουρητικών σε υγιείς εγκύους γυναίκες δεν συνιστάται και εκθέτει τη μητέρα και το έμβρυο σε αδικαιολόγητο κίνδυνο συμπεριλαμβανομένου του εμβρυϊκού ή νεογνικού ίκτερου, της θρομβοκυττοπενίας και πιθανώς άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν παρατηρηθεί σε ενήλικες. Τα διουρητικά δεν προλαμβάνουν την εξέλιξη της τοξιναιμίας της κύησης και δεν υπάρχουν ικανοποιητικά δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι είναι χρήσιμα για τη θεραπεία τοξιναιμίας.

Οι γυναίκες ασθενείς που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να ενημερωθούν για τις συνέπειες της χορήγησης φαρμάκων που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Αυτές οι ασθενείς θα πρέπει να αναφέρουν την εγκυμοσύνη στο γιατρό τους το γρηγορότερο δυνατόν.

Χρήση κατά τη γαλουχία.

Σημαντικά επίπεδα losartan και του ενεργού του μεταβολίτη ανευρέθηκαν στο γάλα αρουραίων. Δεν είναι γνωστό εάν το losartan εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα

Οι θειαζίδες εμφανίζονται στο ανθρώπινο γάλα.

Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στο νεογνό που θηλάζει, θα πρέπει να αποφασισθεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή το φάρμακο λαμβάνοντας υπ' όψιν την αναγκαιότητα του φαρμάκου για τη μητέρα.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδεικνύουν ότι το LOBEN PLUS® επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός με losartan potassium hydrochlorothiazide, δεν παρατηρήθηκαν ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται με αυτό το συνδυασμό. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιορίστηκαν σε αυτές που είχαν αναφερθεί προηγουμένως με το losartan potassium και/ή την υδροχλωροθειαζίδη.

Η συνολική συχνότητα ανεπιθύμητων επιδράσεων που αναφέρθηκε με το συνδυασμό ήταν συγκρίσιμη με του placebo. Το ποσοστό διακοπής της θεραπείας ήταν επίσης συγκρίσιμο με αυτό του placebo.

Ως επί το πλείστον οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήσαν ήπιες και παροδικές και δεν απαιτούσαν διακοπή της θεραπείας. Γενικά η θεραπεία με το losartan potassium-hydrochlorothiazide είναι καλά ανεκτή.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για την ιδιοπαθή υπέρταση η ζάλη ήταν η μόνη σχετιζόμενη με το φάρμακο ανεπιθύμητη ενέργεια που εμφανίστηκε με συχνότητα μεγαλύτερη από του placebo σε ποσοστό 1 % ή και μεγαλύτερο, των ασθενών που θεραπεύθηκαν με losartan potassium hydrochlorothiazide.

Οι ακόλουθες επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου:

Υπερευαισθησία: Επιφυλακτικές αντιδράσεις, αγγειοοίδημα που περιλαμβάνει οίδημα στο λάρυγγα και στη γλωττίδα, που μπορεί να προκαλέσει απόφραξη των αεροφόρων οδών και/ή οίδημα προσώπου, χειλέων, φάρυγγα και/ή της γλώσσας, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που ελάμβαναν losartan. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς είχαν εμφανίσει προηγουμένως αγγειοοίδημα με άλλα φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων MEA .

Αγγειίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της πορφύρας Henoch-Schoenlein έχει αναφερθεί σπάνια με το losartan.

Γαστρεντερικό: Ηπατίτιδα έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν losartan ,διάρροια.

Αναπνευστικό: Έχει αναφερθεί βήχας με το losartan.

Δέρμα: Κνίδωση.

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ξεχωριστά με ένα από τα συστατικά και ίσως να αποτελούν και ανεπιθύμητες ενέργειες με το LOBEN PLUS® είναι οι ακόλουθες:

Losartan

Εξάνθημα, ορθοστατικά φαινόμενα δοσοεξαρτώμενα, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, μυαλγία, ημικρανία, αναιμία, κνησμός, κνίδωση.

Υδρογλωροθειαζίδη

Ανορεξία, γαστρικός ερεθισμός, ναυτία, έμετος, κράμπες, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ίκτερος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος), παγκρεατίτιδα, σιελαδενίτις, ίλιγγος, παραισθησία, κεφαλαλγία, ξανθοψία, λευκοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοκυτοπενία, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, πορφύρα, φωτοευαισθησία, πυρετός, κνίδωση, νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα), αναπνευστική δυσφορία (περιλαμβανομένης της πνευμονίτιδος και του πνευμονικού οιδήματος), αναφλεκτικές αντιδράσεις, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, υπεργλυκαιμία, γλυκοζουρία, υπερουριχαιμία, διαταραχή ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών (περιλαμβανομένης της υπονατρίαμιας και υποκαλσιαιμίας), νεφρική δυσλειτουργία, διάμεσος νεφρίτις, νεφρική ανεπάρκεια, μυϊκός σπασμός, αδυναμία, ανησυχία, παροδικό θάμβος όρασης.

Ευρήματα από τις εργαστηριακές εξετάσεις

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, κλινικά σημαντικές μεταβολές στις συνήθεις εργαστηριακές παραμέτρους, σπάνια σχετίστηκαν με τη χορήγηση του LOBEN PLUS®. Εμφανίσθηκε υπερκαλσιαιμία (Κάλιο ορού > 5.5mmol/l στο 0.7% των ασθενών, αλλά σε αυτές τις μελέτες δεν ήταν απαραίτητη η διακοπή της θεραπείας με LOBEN PLUS® λόγω υπερκαλσιαιμίας. Θα πρέπει να παρακολουθείται το κάλιο του ορού, ιδιαιτέρως σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Εμφανίστηκαν σπανίως αυξήσεις της ALT, οι οποίες συνήθως ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

4.9. Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα δεδομένα για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με LOBEN PLUS®. Η θεραπεία είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η θεραπεία με LOBEN PLUS® θα πρέπει να διακοπεί και ο ασθενής να παρακολουθείται συχνά.

Τα προτεινόμενα μέτρα συμπεριλαμβάνουν πρόκληση εμέτου εάν η κατάποση είναι πρόσφατη και διόρθωση της αφυδάτωσης, της διαταραχής στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών και της υπότασης με τις καθιερωμένες διαδικασίες.

Losartan

Τα στοιχεία υπερδοσολογίας στον άνθρωπο είναι περιορισμένα. Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας θα είναι υπόταση και ταχυκαρδία. Βραδυκαρδία θα μπορούσε να συμβεί δια διεγέρσεως του παρασυμπαθητικού (πνευμονογαστρικό). Εάν εμφανισθεί συμπτωματική υπόταση θα πρέπει να αρχίσει υποστηρικτική αγωγή.

Το Losartan και ο δραστικός μεταβολίτης του δεν μπορεί να απομακρυνθούν από την κυκλοφορία με αιμοδιάλυση.

Υδρογλωροθειαζίδη

Τα πιο συνήθη σημεία και συμπτώματα που παρατηρούνται είναι εκείνα που προκαλούνται από απώλεια ηλεκτρολυτών (υποκαλσιαιμία, υπογλωραιμία, υπονατρίαμια) και αφυδάτωση, λόγω εκτεταμένης διούρησης. Εάν έχει επίσης χορηγηθεί δακτυλίτιδα τότε η υποκαλσιαιμία μπορεί να επιτείνει τις καρδιακές αρρυθμίες.

Ο βαθμός απομάκρυνσης της υδρογλωροθειαζίδης με αιμοδιάλυση δεν έχει τεκμηριωθεί.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: C09DA01

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Losartan Potassium

Το Losartan Potassium είναι μη πεπτιδικό μόριο που περιγράφεται χημικά ως:

2-butyl-4-chloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazole-5-methanol monopotassium salt.

Ο χημικός τύπος είναι C₂₂H₂₂ClKN₆O. Το Losartan potassium είναι μία λευκή έως υπόλευκη ελευθέρως ρέουσα κρυσταλλική σκόνη με μοριακό βάρος 461.01.

Είναι ευδιάλυτη στο νερό, διαλυτή στις αλκοόλες και ελάχιστα διαλυτή στους συνήθεις οργανικούς διαλύτες όπως είναι το ακετονιτρίλιο και η μεθυλ-αιθυλοκετόνη.

Η οξείδωση της 5-υδροξυλο-μεθυλο ομάδας στον ιμιδαζολικό δακτύλιο έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό του δραστικού μεταβολίτη του Losartan.

Το losartan είναι ένας εξειδικευμένος ανταγωνιστής των υποδοχέων τύπου AT₁ της αγγειοτασίνης II. Το losartan αναστέλλει τη συστολική και τη διαστολική αγγειοσυσπαστική ανταπόκριση στην έγχυση της αγγειοτασίνης II. Με το μέγιστο αποτέλεσμα των 100mg losartan potassium αυτή η ανταπόκριση αναστέλλεται περίπου κατά 85%. 24 ώρες μετά από χορήγηση εφάπαξ και πολλαπλών δόσεων η αναστολή είναι περίπου 26-39%.

Κατά τη διάρκεια της χορήγησης losartan η απώλεια της αρνητικής ανατροφοδότησης της αγγειοτασίνης II στην έκκριση ρενίνης, οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος. Αυξήσεις της δραστηριότητας της ρενίνης πλάσματος οδηγούν σε αυξήσεις της αγγειοτασίνης II στο πλάσμα.

Κατά τη διάρκεια χρόνιας (6 εβδομάδες) θεραπείας των υπερτασικών ασθενών με 100mg/ημέρα losartan παρατηρήθηκαν αυξήσεις περίπου κατά 2 έως 3 φορές στην αγγειοτασίνη II του πλάσματος, κατά το χρόνο της μέγιστης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα.

Σε ορισμένους ασθενείς μεγαλύτερες αυξήσεις παρατηρήθηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια βραχυπρόθεσμης (2 εβδομάδες) θεραπείας. Όμως, η αντιυπερτασική δραστηριότητα και η καταστολή της συγκέντρωσης της αλδοστερόνης του πλάσματος ήσαν εμφανείς στις 2 και 6 εβδομάδες, υποδεικνύοντας αποτελεσματική δέσμευση των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Μετά από διακοπή του losartan, η δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος και τα επίπεδα της αγγειοτασίνης II μειώθηκαν στα επίπεδα χωρίς θεραπεία μέσα σε διάστημα 3 ημερών. Οι επιδράσεις του LOBEN PLUS® στο PRA και τα επίπεδα της αγγειοτασίνης II ήσαν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν με 50mg losartan. Επειδή το losartan είναι ένας εξειδικευμένος ανταγωνιστής των υποδοχέων τύπου AT₁ της αγγειοτασίνης II, δεν αναστέλλει το MEA (κινάση II) το ένζυμο που αποικοδομεί τη βραδυκινίνη. Σε μία μελέτη όπου έγινε σύγκριση της επίδρασης των 20mg και των 100mg losartan potassium και ενός αναστολέα του MEA σε σχέση με την ανταπόκριση στην αγγειοτασίνη I, την αγγειοτασίνη II και τη βραδυκινίνη, το losartan έδειξε ότι δεσμεύει την ανταπόκριση στην αγγειοτασίνη I και την αγγειοτασίνη II χωρίς να επηρεάζει την ανταπόκριση στη βραδυκινίνη.

Αυτό το εύρημα συμφωνεί με τον εξειδικευμένο τρόπο δράσης του losartan. Αντιθέτως ο A-MEA έδειξε ότι δεσμεύει την ανταπόκριση στην αγγειοτασίνη I και αυξάνει την ανταπόκριση στη βραδυκινίνη χωρίς να μεταβάλλει την ανταπόκριση στην αγγειοτασίνη II, υποδεικνύοντας έτσι μια φαρμακοδυναμική διαφοροποίηση μεταξύ του losartan και των A-MEA

Οι συγκεντρώσεις του losartan και του δραστικού μεταβολίτη του στο πλάσμα καθώς και η αντιυπερτασική επίδραση του losartan αυξάνουν όσο αυξάνει η δοσολογία. Επειδή τόσο το losartan όσο και ο δραστικός μεταβολίτης του είναι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II συνεισφέρουν και τα δύο στην αντιυπερτασική δράση.

Σε μία μελέτη εφάπαξ δόσεων σε φυσιολογικούς άρρηνες, η χορήγηση 100mg losartan potassium σε

δίαιτα υψηλής και χαμηλής περιεκτικότητας σε άλας, δεν μετέβαλλαν το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, τη νεφρική ροή αίματος και το κλάσμα διήθησης. Το Losartan είχε νατριουρητική επίδραση που ήταν πιο εκσεσημασμένη στη χαμηλής περιεκτικότητας σε άλας δίαιτα και δε φάνηκε να σχετίζεται με την αναστολή της πρώιμης επανααπορρόφησης του νατρίου. Το Losartan προκάλεσε επίσης παροδική αύξηση της απέκκρισης του ουρικού οξέος στα ούρα.

Σε μη διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με πρωτεϊνουρία ($\geq 2\text{g}/24$ ώρες) που θεραπεύθηκαν για 8 εβδομάδες, η χορήγηση του losartan potassium 50mg τιτλοποιούμενη έως τα 100mg μείωσε σημαντικά την πρωτεϊνουρία κατά 42%. Η κλασματική απέκκριση της αλβουμίνης και του IgG μειώθηκαν επίσης σημαντικά. Σε αυτούς τους ασθενείς το losartan διατήρησε το ρυθμό σπειραματικής διήθησης.

Σε υπερτασικές γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση που θεραπεύθηκαν για 4 εβδομάδες, τα 50mg losartan δεν είχαν επίδραση στα επίπεδα των προσταγλανδινών στα νεφρά ή στη συστηματική κυκλοφορία.

Το Losartan δεν είχε επίδραση στα αυτόνομα αντανακλαστικά ούτε και παρατεταμένη επίδραση στη νορεπινεφρίνη του πλάσματος.

Το Losartan potassium χορηγούμενο σε δόσεις έως 150mg μία φορά την ημέρα δεν προκάλεσε κλινικά σημαντικές μεταβολές στα τριγλυκερίδια μετά από νηστεία, στην ολική χοληστερόλη ή την HDL χοληστερόλη σε ασθενείς με υπέρταση. Οι ίδιες δόσεις losartan δεν είχαν επίδραση στα επίπεδα της γλυκόζης μετά από νηστεία.

Γενικά το Losartan potassium προκάλεσε μείωση στο ουρικό οξύ του ορού (συνήθως $<0.4\text{mg}/\text{dL}$) η οποία διατηρήθηκε με τη χρόνια θεραπεία.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε υπερτασικούς ασθενείς κανένας ασθενής δε διέκοψε λόγω αυξήσεων στην κρεατινίνη ή στο κάλιο του ορού.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7- sulfonamide 1,1-dioxide. Ο χημικός της τύπος είναι $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$.

Είναι μία λευκή ή σχεδόν λευκή, κρυσταλλική σκόνη με μοριακό βάρος 297.72. Είναι ελαφρώς διαλυτή στο νερό, αλλά ιδιαίτερα διαλυτή σε διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου.

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι διουρητικό και αντιυπερτασικό. Έχει επίδραση στο μηχανισμό επαναρρόφησης ηλεκτρολυτών μέσω περιφερικών νεφρικών σωληναρίων. Η υδροχλωροθειαζίδη αυξάνει την απομάκρυνση του νατρίου και χλωρίου σε περίπου ισόποσες ποσότητες. Η απομάκρυνση του νατρίου μέσω των ούρων μπορεί να συνοδεύεται από μερική απώλεια του καλίου και των διττανθρακικών.

Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής επίδρασης των θειαζιδών είναι άγνωστος. Συνήθως οι θειαζίδες δεν έχουν επίδραση στη φυσιολογική αρτηριακή πίεση.

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η διούρηση αρχίζει εντός 2 ωρών με μέγιστη ύστερα από 4 ώρες και διάρκεια περίπου 6 έως 12 ώρες.

Losartan - υδροχλωροθειαζίδη

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

Το losartan έχει παρουσιάσει ήπια και παροδική επίδραση στην αποβολή ουρικού οξέος μέσω των ούρων. Η υδροχλωροθειαζίδη έχει δείξει ότι προκαλεί μέτριες αυξήσεις στο ουρικό οξύ. Ο συνδυασμός losartan και υδροχλωροθειαζίδης τείνει να αμβλύνει η επαγόμενη από το διουρητικό υπερουρικαιμία.

Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα του LOBEN PLUS® διατηρείται για ένα 24ωρο. Σε κλινικές μελέτες που διήρκησαν ένα έτος τουλάχιστον, το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα παρέμεινε σταθερό κατά την διάρκεια της θεραπείας.

Παρόλο που υπάρχει σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης η χορήγηση του LOBEN PLUS® δεν είχε κανένα κλινικά σημαντικό αποτέλεσμα στον καρδιακό σφυγμό. Σε κλινικές μελέτες μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg, η μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, σε καθιστή θέση ήταν κατά μέσο όρο 13.2 mm μετά το τέλος της δόσης.

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Losartan

Μετά τη χορήγηση από το στόμα, το losartan απορροφάται καλά και υφίσταται μεταβολισμό πρώτης διόδου, σχηματίζοντας ένα δραστικό καρβοξυλικό μεταβολίτη και άλλους αδρανείς μεταβολίτες. Η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα των δισκίων losartan είναι περίπου 33%. Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις του losartan επιτυγχάνονται σε 1 ώρα και του δραστικού μεταβολίτη του σε 3-4 ώρες. Δεν υπήρξε κλινικώς σημαντική επίδραση στη συγκέντρωση πλάσματος του losartan όταν το φάρμακο χορηγήθηκε μαζί με ένα σύννηθες γεύμα.

Κατανομή

Losartan

Τόσο το losartan όσο και ο δραστικός μεταβολίτης συνδέονται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 99% ή και περισσότερο, κυρίως με την αλβουμίνη. Ο όγκος κατανομής του losartan είναι 34 λίτρα. Μελέτες σε αρουραίους υποδεικνύουν ότι το losartan διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό ελάχιστα έως καθόλου.

Υδροχλωροθειαζίδη

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

Βιομετατροπή

Losartan

Περίπου το 14% μιας ενδοφλέβιας ή από του στόματος χορηγούμενης δόσης losartan μετατρέπεται στο δραστικό του μεταβολίτη. Έπειτα από ενδοφλέβια ή από του στόματος χορήγηση losartan potassium επισημασμένου με ¹⁴C, η ραδιενέργεια του πλάσματος αποδίδεται πρωταρχικά στο losartan

και το δραστικό του μεταβολίτη. Μηδαμινή μετατροπή του losartan στο δραστικό μεταβολίτη του έχει εμφανιστεί σε περίπου 1% των ασθενών που μελετήθηκαν.

Εκτός από το δραστικό μεταβολίτη, σχηματίζονται και αδρανείς μεταβολίτες, που περιλαμβάνουν δύο κύριους μεταβολίτες που σχηματίζονται από υδροξυλίωση της βουτυλικής αλυσίδας και ένα δευτερεύοντα μεταβολίτη, ένα N-2 τετραζολικό γλυκουρονίδιο.

Αποβολή

Losartan

Η κάθαρση πλάσματος του losartan είναι 600mL/min και του δραστικού του μεταβολίτη 50 mL/min. Η νεφρική κάθαρση του losartan είναι 74 mL/min και του δραστικού του μεταβολίτη 26 mL/min. Όταν το losartan χορηγείται από το στόμα, περίπου το 4% της δόσης αποβάλλεται αναλλοίωτο από τα ούρα και περίπου το 6% της δόσης αποβάλλεται στα ούρα σαν δραστικός μεταβολίτης. Η φαρμακοκινητική του losartan και του δραστικού του μεταβολίτη είναι γραμμική για δόσεις του losartan potassium από το στόμα, μέχρι 200mg.

Έπειτα από χορήγηση από το στόμα, οι συγκεντρώσεις του πλάσματος για το losartan και το δραστικό του μεταβολίτη μειώνονται εκθετικά με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 2 ώρες και 6-9 ώρες αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια της χορήγησης 100mg μία φορά ημερησίως ούτε το losartan ούτε ο δραστικός του μεταβολίτης συσσωρεύονται σημαντικά στο πλάσμα.

Τόσο η ηπατική όσο και η νεφρική απέκκριση συμβάλλουν στην αποβολή του losartan και των μεταβολιτών του.

Έπειτα από μία από του στόματος δόση losartan επισημασμένοι με ¹⁴C στον άνθρωπο, το 35% περίπου της ραδιενέργειας ανακτάται στα ούρα και το 58% στα κόπρανα.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη δε 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 σε Ασθενείς

Losartan - Υδροχλωροθειαζίδη

Οι συγκεντρώσεις του losartan και του δραστικού μεταβολίτη του στο πλάσμα και η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης στους ηλικιωμένους υπερτασικούς δε διαφέρουν σημαντικά από εκείνες σε νεότερους υπερτασικούς.

Losartan

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

Τόσο το losartan όσο και ο δραστικός μεταβολίτης του δεν απομακρύνονται με αιμοδιάλυση.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση, επίδραση στη γονιμότητα

Losartan potassium - Υδροχλωροθειαζίδη

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με το συνδυασμό losartan potassium-Υδροχλωροθειαζίδη.

Ο συνδυασμός losartan potassium - υδροχλωροθειαζίδη όταν μελετήθηκε σε αναλογία βάρους 4:1 είχε αρνητικά αποτελέσματα στην μικροβιολογική δοκιμασία μεταλλαξιογένεσης Ames και στη δοκιμασία μεταλλαξιογένεσης πνευμονοκυττάρων σε V-79 κινέζικα (hamster). Επιπλέον δεν υπήρχε ένδειξη άμεσης γονιδιοτοξικότητας σε *in vitro* δοκιμασία αλκαλικής έκλυσης σε ηπατοκύτταρα επιμύων και σε *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικής εκτροπής με ωθηκικά κύτταρα από κινέζικα χάμστερ σε μη κυτοτοξικές συγκεντρώσεις.

Όταν το losartan potassium συγχωρήθηκε με υδροχλωροθειαζίδη, δεν είχε κάποια επίδραση στη γονιμότητα ή στη συμπεριφορά ζευγαρώματος των αρσενικών επιμύων σε δοσολογίες losartan μέχρι 135mg/kg/ημέρα και υδροχλωροθειαζίδης 33,75mg/kg/ημέρα.

Οι δοσολογίες αυτές δείχνει ότι προκαλούν συστηματική έκθεση (AUCs) του losartan, του δραστικού του μεταβολίτη και της υδροχλωροθειαζίδης αντιστοίχως περίπου 60,60 και 30 φορές μεγαλύτερη από εκείνη που επιτυγχάνεται σε ανθρώπους με 100mg losartan potassium σε συνδυασμό με 25mg υδροχλωροθειαζίδης.

Ωστόσο σε θηλυκούς επίμυες η συγχωρήγηση χαμηλών δόσεων losartan όπως 10mg/kg/ημέρα και 2,5mg/kg/ημέρα υδροχλωροθειαζίδης συνδέθηκε με μικρές, αλλά στατιστικώς σημαντικές μειώσεις στις ενδείξεις αναπαραγωγικής ικανότητας και γονιμότητας.

Οι τιμές της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) για το losartan, το δραστικό μεταβολίτη του και την υδροχλωροθειαζίδη από στοιχεία που προέκυψαν μετά από χορήγηση losartan σε επίμυες σε δόση 50mg/kg/ημέρα σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη 12,5mg/kg/ημέρα ήταν αντίστοιχα περίπου 6, 2 και 2 φορές υψηλότερα από εκείνες που επιτυγχάνονται σε ανθρώπους με 100mg losartan σε συνδυασμό με 25mg υδροχλωροθειαζίδη.

Losartan Potassium

Το losartan potassium δεν είχε καρκινογόνο δράση όταν χορηγήθηκε σε μέγιστες ανεκτές δοσολογίες σε επίμυες και μύες για 105 και 92 εβδομάδες, αντιστοίχως.

Όταν χορηγήθηκε σε θηλυκούς επίμυες η υψηλότερη δόση (270mg/kg/ημέρα) υπήρχε μία ελαφρά αύξηση στη συχνότητα του κυψελοειδούς παγκρεατικού αδενώματος. Οι μέγιστα ανεκτές δοσολογίες (270mg/kg/ημέρα σε επίμυες, 200mg/kg/ημέρα σε μύς) εμφάνισαν συστηματικές εκθέσεις του losartan και του φαρμακολογικά δραστικού μεταβολίτη του οι οποίες ήταν περίπου 160 και 90 φορές (επίμυες), 30 και 15 φορές (μύς) η έκθεση μετά από χορήγηση 100mg/ημέρα σε άνθρωπο με σωματικό βάρος 50kg.

Το losartan potassium είχε αρνητικά αποτελέσματα τόσο στη μικροβιολογική έκθεση μεταλλαξιογένεσης όσο και στη δοκιμασία μεταλλαξιογένεσης με V-79 κύτταρα θηλαστικών καθώς και σε *in vitro* δοκιμασία αλκαλικής έκλυσης και σε *in vitro* και *in vivo* δοκιμασία χρωμοσωμικής εκτροπής. Επιπλέον ο δραστικός μεταβολίτης δεν έδειξε κάποιο στοιχείο γονοτοξικότητας στις μικροβιολογικές δοκιμασίες μεταλλαξιογένεσης, *in vitro* δοκιμασία αλκαλικής έκλυσης και *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικής εκτροπής.

Η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν σε μελέτες με αρσενικούς επίμυς στους οποίους δόθηκαν από του στόματος δόσεις losartan potassium μέχρι 150mg/kg/ημέρα περίπου. Η χορήγηση τοξικών δοσολογικών επιπέδων σε θηλυκούς επίμυες (300/200mg/kg/ημέρα) συνδέθηκε με μία σημαντική ($p < 0.05$) μείωση στον αριθμό των ωχρινικών σωματιδίων στα θηλυκά, των μοσχευμάτων στα θηλυκά και των ζωντανών κυνημάτων στα θηλυκά στο τμήμα C. Με 100 mg/kg/ημέρα παρατηρήθηκε μόνο μία μείωση στον αριθμό των ωχρινικών σωματιδίων στα θηλυκά. Η

σχέση αυτών των ευρημάτων με τη φαρμακευτική αγωγή δεν είναι βέβαιη εφόσον δεν υπήρχε κάποια επίδραση των δοσολογικών αυτών επιπέδων στα μοσχεύματα/κυοφορούντα θηλυκά, στην μετέπειτα εκατοστιαία απώλεια των μοσχευμάτων ή των ζωντανών νεογνών κατά την εγκυμοσύνη.

Όταν χορηγήθηκαν δόσεις 135mg/kg/ημέρα για 7 ημέρες σε μη κυοφορούντα επίμυες η συστηματική έκθεση (AUCs) για το losartan και το δραστικό μεταβολίτη του, ήταν αντίστοιχα περίπου 66 και 26 φορές η έκθεση που επιτυγχάνεται στον άνθρωπο με τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δοσολογία (100mg).

Υδροχλωροθειαζίδη

Μελέτες έκθεσης μέσω της τροφής διάρκειας δύο χρόνων σε μύς και επίμυες που διεξήχθησαν σύμφωνα με τις οδηγίες του Εθνικού Τοξικολογικού Προγράμματος (NTP) δεν έδειξαν κάποια δυνατότητα καρκινογόνου δράσης της υδροχλωροθειαζίδης σε θηλυκούς μύες (περίπου σε δόσεις έως 600mg/kg/ημέρα) ή σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες (περίπου σε δόσεις έως 100mg/kg/ημέρα).

Ωστόσο το NTP, βρήκε αμφίβολα στοιχεία δυνατότητας για καρκίνο του ήπατος σε αρσενικούς μύες.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν ήταν γονιδιοτοξική σε *in vitro* δοκιμασία Ames μεταλλαξογένεσης με τα στελέχη της *Salmonella typhimurium*, TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 και TA 1538 και σε δοκιμασία χρωμοσωμικής εκτροπής σε ωθήκη κινέζικων hamster (CHO) ή σε *in vivo* δοκιμασίες που χρησιμοποιούν βλαστικά χρωμοσωμικά κύτταρα μύος, χρωμοσώματα μυελού των οστών από κινέζικα hamster και φυλοσύνδετα υπολειπόμενα θνησιγόνα γονίδια *Drosophila*. Θετικά αποτελέσματα παρουσιάστηκαν μόνο στην *in vitro* δοκιμασία CHO ανταλλαγής αδελφών χρωματιδίων (διαιρετικότητα) και σε δοκιμασία με κύτταρα λεμφώματος μύος (μεταλλαξογένεση) όπου χρησιμοποιήθηκαν συγκεντρώσεις υδροχλωροθειαζίδης από 43 έως 1300μg/mL και σε δοκιμασία μη-διασύνδεσης στον *Aspergillus nidulans* με μη εξακριβωμένη συγκέντρωση.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν είχε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια στη γονιμότητα των μύων και επιμύων και των δύο φύλων, σε μελέτες όπου τα είδη αυτά εκτέθηκαν μέσω της διαίτας τους σε δόσεις έως 100 και 4mg/kg πριν το ζευγάρι και κατά τη διάρκεια της κυοφορίας αντιστοίχως.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Microcrystalline Cellulose, Pregelatinised Starch Maize, , Magnesium Stearate, Lactose Monohydrate.

Για την επικάλυψη: Τα (100+12,5)mg: Quinoline Yellow, OPADRY Y-I-7000 (Titanium Dioxide, Hydroxypropylmethylcellulose, Macrogol 400). Τα (100+25)mg & (50+12,5)mg : OPADRY Y-I-7000 (Titanium Dioxide, Hydroxypropylmethylcellulose, Macrogol 400)

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

6.5 Φύση και περιεχόμενο του περιέκτη

Τα δισκία συσκευάζονται σε Blisters από PVC-PE-PVDC/Aluminium foil που φέρουν τυπωμένα τα χαρακτηριστικά του προϊόντος και της παρτίδας. Τα blisters περιέχουν 10, 14, 20, 28, 30 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες χρήσης/χειρισμού.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BENNETT ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΕ

Αγ. Κυριακής 20,

145 61 Κηφισιά Αττική

Τηλ.: 210 64 54 630

Fax: 210 62 02 305

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

LOBEN PLUS F.C. TAB (50+12,5)mg/TAB: 602/9-4-10

LOBEN PLUS F.C. TAB (100+12,5)mg/TAB: 2727/9-4-10

LOBEN PLUS F.C. TAB (100+25)mg/TAB: 15807/9-4-10

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

LOBEN PLUS F.C. TAB (50+12,5)mg/TAB: 9-4-2010

LOBEN PLUS F.C. TAB (100+12,5)mg/TAB: 9-4-2010

LOBEN PLUS F.C. TAB (100+25)mg/TAB: 9-4-2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 9-4-2010