

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Lopress 12,5 mg eða 50 mg filmuhúðaðar töflur.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver tafla inniheldur 12,5 mg eða 50 mg af lósartani (sem kalíumsalt).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Lopress 12,5 mg : Hvítar, kringlóttar, kúptar, 6 mm filmuhúðaðar töflur, merktar 1L á annarri hliðinni.

Lopress 50 mg : Hvítar, kringlóttar, kúptar, 10 mm filmuhúðaðar töflur með deilistriki, merktar 3L á annarri hliðinni. 50 mg töflunni má skipta í jafna helminga.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

- Meðferð við háþrýstingi af óþekktum orsökum (essential hypertension).
- Meðferð við nýrnasjúkdómum hjá sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af tegund 2 með prótínmigu $\geq 0,5$ g/daglega sem hluti af meðferð við háþrýstingi.
- Meðferð við langvinnri hjartabilun (hjá sjúklingum yfir 60 ára), þegar meðferð með ACE hemlum er ekki talin henta vegna ósamrýmanleika, *sérstaklega vegna hósta* eða frábendinga. Ekki er mælt með að skipta yfir í lósartan ef sjúklingar eru í jafnvægi á ACE hemlum. Sjúklingurinn á að vera stöðugur og útfallsbrot vinstra slegils ætti að vera $\leq 40\%$ við meðferð á hjartabilun.
- Minnkun áhættu á heilablóðfalli hjá sjúklingum með háþrýsting og ofstækkun vinstra slegils, staðfest með hjartarafriti (sjá nánar í kafla 5.1.).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lopress töflur skal gleypa með glasi af vatni.

Lopress má taka með eða án matar.

Háþrýstingur:

Venjulegur upphafs- og viðhaldsskammtur fyrir flesta sjúklinga er 50 mg einu sinni á dag. Hámarks blóðþrýstingslækkandi áhrif lyfsins nást 3-6 vikum eftir að meðferð er hafin. Fyrir suma sjúklinga getur verið gagnlegt að auka skammtinn upp í 100 mg einu sinni á dag (að morgni).

Lopress má gefa með öðrum háþrýstingslyfjum, sérstaklega þvagræsilyfjum (t.d. hýdróklórtíazíði).

Háþrýstingur hjá börnum

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun lósartans við háþrýstingi hjá 6-16 ára börnum og unglíngum (sjá kafla 5.1). Takmarkaðar upplýsingar eru til um lyfjahvörf hjá börnum með háþrýsting, eldri en mánaðargömlum (sjá kafla 5.2.)

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga sem geta gleyppt töflur, er 25 mg einu sinni á dag fyrir sjúklinga 20-50 kg. Í undantekningartilfellum má auka skammtinn upp í 50 mg einu sinni dag. Skammtastærð skal aðlaga í samræmi við áhrif á blóðþrýsting.

Hjá sjúklingum yfir 50 kg er venjulegur skammtur 50 mg einu sinni á dag. Í einstaka tilfellum má auka skammtinn, en þó ekki meira en í 100 mg einu sinni á dag. Daglegir skammtar yfir 1,4 mg/kg (eða yfir 100 mg) hafa ekki verið rannsakaðir á börnum.

Ekki er mælt með notkun lósartans fyrir börn yngri en 6 ára þar sem takmarkaðar upplýsingar eru til fyrir þennan sjúklingahóp.

Ekki er mælt með notkun þess fyrir börn með gaukulsíunarhraða minni en 30 ml/mín./1,73 m² þar sem engin gögn eru til (sjá líka kafla 4.4).

Ekki er heldur mælt með notkun lósartans fyrir börn með skerta lifrarstarfsemi (sjá nánar kafla 4.4).

Sjúklingar með háþrýsting og sykursýki af tegund 2 með prótínmigu ≥ 0.5 g/á dag

Venjulegur upphafsskammtur er 50 mg einu sinni á dag. Auka má skammtinn upp í 100 mg einu sinni á dag í samræmi við blóðþrýsting sjúklings einum mánuði eftir upphaf meðferðar. Lopress má gefa með öðrum háþrýstingslyfjum (s.s. þvagræsilyfjum, kalsíumgangalokum, alfa- eða betablokkum og lyfjum með miðlæga verkun) sem og með insúlíni og öðrum algengum blóðsykurlækkandi lyfjum (s.s. súlfónýlúrea lyfjum, glitazónum og glúkósíðasa hemlum).

Hjartabilun

Upphafsskammtur hjá sjúklingum með hjartabilun er 12,5 mg einu sinni á dag. Auka má skammtinn um 12,5 mg á viku fresti (þ.e. í skammtana 25 mg daglega eða 50 mg daglega), í venjulegan viðhaldsskammt, 50 mg einu sinni á dag eða eins og sjúklingurinn þolir.

Minnkun áhættu á heilablóðfalli hjá sjúklingum með háþrýsting og ofstækkun vinstra slegils, staðfest með hjartarafriti

Venjulegur upphafsskammtur af Lopress er 50 mg einu sinni á dag. Bæta skal við litlum skammti af hýdróklórtíazíði og/eða auka lósartan skammtinn upp í 100 mg einu sinni á dag í samræmi við blóðþrýsting sjúklingsins.

Sjúklingar með minnkað blóðrúmmál

Íhuga ætti að hafa upphafsskammt sjúklinga með minnkað blóðrúmmál (t.d. þá sem fá stóra skammta þvagræsilyfja) 25 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi og sjúklingar í blóðskilun

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt sérstaklega fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi og sjúklinga í blóðskilun.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Íhuga ætti lægri skammta fyrir sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi. Engin reynsla er af lækningameðferð sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Aldraðir

Þó svo að íhuga ætti að hafa upphafsskammt sjúklinga eldri en 75 ára, 25 mg, er yfirleitt ekki þörf á því að aðlaga skammtastærð sérstaklega fyrir aldraða.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna (sjá kafla 4.4. og 6.1).

Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4. og 4.6).

Alvarlega skert lifrarstarfsemi.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi.

Ofsabjúgur. Fylgjast þarf náíð með sjúklingum með sögu um ofsabjúg (þroti í andliti, vörum, hálsi og/eða tungu) (sjá kafla 4.8).

Lágþrýstingur og ójafnvægi blóðsalta/vökva

Hjá sjúklingum með vökvaskort (t.d. þeir sem meðhöndlaðir eru með stórum skömmtum af þvagræsilyfjum) geta einkenni um lágþrýsting komið fyrir.

Lágþrýstingur með einkennum getur komið fram, sérstaklega eftir fyrsta skammt og eftir skammtahækkun, hjá sjúklingum með vökva- og/eða saltskort eftir mikla notkun þvagræsilyfja, minnkaða saltneyslu, niðurgang eða uppköst. Þennan vökvaskort á að leiðrétta fyrir gjöf lósartans eða nota lægri upphafsskammt af lósartani (sjá kafla 4.2). Þetta á einnig við um börn.

Ójafnvægi blóðsalta

Meðhöndla þarf ójafnvægi blóðsalta sem algengt er meðal sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi, með eða án sykursýki. Í klínískri rannsókn, sem gerð var á sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með nýrakvilla, var tíðni blóðkalíumhækkunar meðal sjúklinga sem fengu lósartan hærrí en samanburðarhópsins sem fékk lyfleysu (sjá kafla 4.8 „Háþrýstingur og sykursýki af tegund 2 með nýrnasjúkdómum – rannsóknarniðurstöður” og „Reynsla eftir markaðssetningu-rannsóknarniðurstöður”). Þess vegna þarf að fylgjast vel með plasmabéttni kalíums og kreatínínúthreinsun, sérstaklega hjá sjúklingum með hjartabilun og úthreinsun kreatíníns milli 30-50 ml/mín.

Ekki er mælt með notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar eða saltlíkis sem inniheldur kalíum samtímis lósartani án samráðs við lækni (sjá kafla 4.5).

Skert lifrarstarfsemi

Íhuga ætti lægri upphafsskammta fyrir sjúklinga með sögu um skerta lifrarstarfsemi, en samkvæmt gögnum úr lyfjahvarfafræði hefur verið sýnt fram á marktækt aukna plasmabéttni hjá sjúklingum með skorpulífur.

Ekki má nota lyfið fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi þar sem engin lækningaleg reynsla er af notkun lyfsins hjá þeim hópi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2)

Ekki er mælt með notkun lyfsins fyrir börn með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Sem afleiðing af hömlun renín-angiótensín kerfisins hafa breytingar á nýrnastarfsemi, þ.m.t. nýrnabilun, verið skráðar (einkum ef nýrnastarfsemin er háð renín-angiótensín-aldósterón kerfinu t.d. hjá þeim sjúklingum sem eru með alvarlega skerta hjartastarfsemi eða eru fyrir með starfstruflun í nýra). Líkt og fyrir önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, hefur verið tilkynnt um aukið þvagefni og kreatínín í sermi hjá sjúklingum með þrengsli í báðum nýrnaslagæðum eða hafa eitt nýra og þrengsli í nýrnaslagæðinni til þess. Þessar breytingar á nýrnastarfsemi geta gengið til baka, ef meðferð er hætt. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem hafa þrengsli í báðum nýrnaslagæðum eða hafa eitt nýra og þrengsli í slagæðinni til þess.

Börn með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með notkun lósartans fyrir börn sem eru með gaukulsfunarhraða undir 30 ml/mín./1,73 m² þar sem engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.2).

Fylgjast þarf vel með nýrnastarfsemi meðan á meðferð með lósartani stendur yfir þar sem dregið getur úr henni. Þetta á einkum við þegar lósartan er gefið sjúklingum með aðra kvilla (hita, vökvaskort) sem eru líklegir til að valda skertri nýrnastarfsemi.

Ekki er mælt með samhliða notkun lósartans og ACE-hemla þar sem sýnt hefur verið fram á að hún getur orsakað skerta nýrnastarfsemi.

Nýrnaígræðsla

Engin reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Frumkomið aldósterónheilkenni

Ekki er mælt með notkun lósartans fyrir sjúklinga sem eru með frumkomið aldósterónheilkenni, þar sem þeir svara almennt ekki blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem verka með hömlun á renín-angíótensín kerfið.

Kransæðasjúkdómar og sjúkdómar í heilaeðum

Eins og með öll háþrýstingslyf getur mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með blóðþurrðar hjartasjúkdóm (ischaemic cardiovascular disease) og heilaeðasjúkdóm (cerebrovascular disease) valdið kransæðastíflu eða heilablóðfalli.

Hjartabilun

Hjá sjúklingum með hjartabilun, með eða án skertrar nýrnastarfsemi, er – eins og með önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angíótensín kerfið – hættu á alvarlegum lágþrýstingi og skertri nýrnastarfsemi (oft bráðri).

Ekki er nægileg reynsla af notkun lósartans fyrir sjúklinga með hjartabilun með alvarlega skertri nýrnastarfsemi, fyrir sjúklinga með alvarlega hjartabilun (NYHA flokkur IV) né sjúklinga með hjartabilun og lífshættuleg sláttarglöp með einkennum (symptomatic life threatening cardiac arrhythmias). Því þarf að nota lósartan með varúð fyrir þessa sjúklingahópa.

Samhliða notkun lósartans og beta-blokka krefst varúðar (sjá kafla 5.1).

Ósæðar- og míturlökupregslu/hjartavöðvakvilli með þrengingum og hjartastækkun (obstructive hypertrophic cardiomyopathy)

Eins og með önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum sem þjást af ósæðar- og míturlökupregslum eða hjartavöðvakvilla með þrengingum og hjartastækkun.

Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með lósartan á meðgöngu. Ef sjúklingur ráðgerir barneignir skal skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð sem sýnt hefur verið fram á að sé örugg á meðgöngu, nema þegar áframhaldandi notkun lósartans er talin lífsnauðsynleg. Þegar þungun er staðfest skal án tafar stöðva lósartan meðferðina og, ef við á, hefja aðra meðferð (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Önnur varnaðarorð

Eins og sýnt hefur verið fram á fyrir ACE hemla, hefur lósartan og aðrir angíótensín viðtaka blokkar minni blóðþrýstingslækkandi áhrif hjá sjúklingum af afrískum uppruna heldur en öðrum sjúklingum, hugsanlega vegna þess að lág renin-gildi eru tíðari hjá þeldökkum einstaklingum með háþrýsting.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Önnur háþrýstingslyf geta aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif lósartans. Ekki er mælt með samhliða notkun lósartans og annarra lyfja sem valda lágþrýstingi, sem megin- eða aukaverkun, eins og þríhringlaga geðdeyfðarlyfja, geðrofslyfja, baklófens og amífofostíns, þar sem það eykur hættu á lágþrýstingi.

Lósartan er aðallega umbrotið af sýtókróm P450 (CYP)2C9 í virka karboxýlsýru umbrotsefnið. Í klínískri rannsókn kom í ljós að flúkónazól (hemill á CYP2C9) minnkar útsetningu fyrir virka umbrotsefninu um u.þ.b. 50%. Í ljós kom að samhliða meðferð með lósartani og rifampisíni (sem eykur tjáningu ensíma) olli 40% lækkun á plasmabéttni virka umbrotsefnisins. Klínísk þýðing þessara milliverkana er ekki þekkt. Enginn munur á útsetningu kom í ljós við samhliða meðferð með flúvastatíni (sem er veikur hemill á CYP2C9).

Eins og við á um önnur lyf sem hamla angíótensíni-II eða verkunum þess, getur samhliða notkun lyfja sem draga úr útskilnaði kalíums (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja; amílóríðs, tríamterens, spírónólaktóns) eða auka magn kalíums (t.d. heparíns), kalíumuppbótar og salta sem innihalda kalíum, leitt til kalíumhækkunar í blóði. Ekki er mælt með samhliða notkun þessara lyfja.

Tilkynnt hefur verið um hækkun á sermispéttni litúms og eiturverkunum eftir samhliða notkun litúms og ACE hemla. Þessi áhrif geta gengið til baka. Einnig hefur tilkynnt um örfá tilvik vegna angíótensín-II viðtakablokka. Við samhliða notkun litúms og lósartans þarf að gæta varúðar. Sé slík notkun nauðsynleg er ráðlagt að fylgst sé með styrk litúms í sermi.

Þegar angíótensín-II blokkar eru notaðir samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) (þ.e. sértækum COX-2 hemlum, asetýlsalisýlsýru í bólgueyðandi styrk og ósértækum bólgueyðandi gigtarlyfjum) geta blóðþrýstingslækkandi áhrif minnkað. Samhliða notkun angíótensín-II blokka eða þvagræsilyfja og bólgueyðandi gigtarlyfja getur aukið hættu á að nýrnastarfsemi skerðist, jafnvel bráðri nýrnabilun og hækkun á blóðkalíumi, einkum hjá þeim sjúklingum sem fyrir eru með skerta nýrnastarfsemi. Séu þessi lyf notuð samhliða þarf að sýna varúð, einkum hjá öldruðum. Sjúklingar þurfa að fá nægilegan vökva og íhuga ætti hvort að fylgjast þurfi með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð hefst og reglulega þar á eftir.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki er mælt með notkun lósartans á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Síðustu sex mánuðir meðgöngu eru frábending fyrir notkun lósartans (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Faraldsfræðilegar rannsóknir varðandi hættu á vansköpun eftir útsetningu fyrir ACE blokkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu hafa ekki sýnt ákveðna niðurstöðu; samt sem áður er ekki hægt að útiloka lítilsháttar aukna áhættu. Meðan ekki eru til viðurkennd faraldsfræðileg gögn varðandi áhættuna við notkun angíótensín-II viðtakablokka (AIIRA) getur samsvarandi áhætta verið fyrir hendi fyrir þennan lyfjaflokk. Skipta ætti yfir í annars konar meðferð, þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi við notkun á meðgöngu, við háþrýsting hjá sjúklingum sem hyggja á barneignir, nema áframhaldandi AIIRA meðferð sé talin lífsnauðsynleg. Þegar þungun er staðfest ætti að stöðva meðferð með lósartan samstundis og hefja aðra meðferð, ef það á við.

Vitað er að notkun lósartan síðustu sex mánuði meðgöngu hefur eiturverkun á fóstur (minnkuð nýrnastarfsemi, legvatnsþurrð, seinþroski beingerðar höfuðkúpu) og eiturverkun á nýburann (nýrnabilun, lágþrýstingur, hátt blóðkalíum) (sjá kafla 5.3).

Hafi lósartan verið notað frá öðrum þriðjungi meðgöngu er mælt með ómskoðun á nýrnastarfsemi og höfuðkúpu.

Fylgjast þarf náið með lágþrýsting hjá nýburum mæðra sem hafa tekið lósartan (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstgjöf

Þar sem engar upplýsingar varðandi notkun lósartans hjá konum með barn á brjósti liggja fyrir, er ekki mælt með notkun Lopress heldur er ákjósanlegra að skipta yfir í aðra meðferð, þar sem örugg notkun hjá konum með barn á brjósti hefur verið staðfest, einkum þegar um er að ræða nýbura og fyrirbura.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs. Við akstur og notkun véla skal haft í huga að stundum getur komið fram stöðubundinn lágþrýstingur, sundl og þreyta, sérstaklega í upphafi meðferðar eða þegar skammtur er aukinn.

4.8 Aukaverkanir

Tíðni er skilgreind sem:

Mjög algengar ($\geq 1/10$); Algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með eðlislægan háþrýsting, háþrýsting með ofstækkun vinstri slegils, króníska hjartabilun einnig háþrýsting og sykursýki af tegund 2 með nýrnasjúkdómum var algengasta aukaverkunin svimi.

Háþrýstingur

Í klínískum rannsóknum á áhrifum lósartans á sjúklinga með eðlislægan háþrýsting voru eftirfarandi aukaverkanir skráðar:

Taugakerfi:

Algengar: svimi, sundl

Sjaldgæfar: svefndrungi, höfuðverkur, svefntruflanir

Hjarta:

Sjaldgæfar: sláttarónot, hjartaöng

Æðar:

Sjaldgæfar: lágþrýstingur með einkennum (sérstaklega hjá sjúklingum með skert blóðrúmmál, t.d. alvarlega hjartabilun eða sem taka stóra skammta þvagræsilyfja), réttstöðuáhrif tengd skammtastærð, útbrot

Meltingarfæri:

Sjaldgæfar: kviðverkir, harðlífi

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Sjaldgæfar: þróttleysi, þreyta, bjúgur

Sjúklingar með háþrýsting og ofstækkun vinstri slegils

Í klínískri rannsókn var tilkynnt um eftirtaldir aukaverkanir hjá sjúklingum með háþrýsting og ofstækkun vinstri slegils:

Taugakerfi:

Algengar: sundl

Eyru og vöfundarhús:

Algengar: svimi

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Algengar: þróttleysi/þreyta

Langvinn hjartabilun

Í klínískri rannsókn á sjúklingum með starfsbilun í hjarta voru eftirfarandi aukaverkanir skráðar:

Taugakerfi:

Sjaldgæfar: svimi, höfuðverkur

Mjög sjaldgæfar: tilfinningarglöp

Hjarta:

Mjög sjaldgæfar: yfirlið, gáttatitringur, heilablóðfall

Æðar:

Sjaldgæfar: lágþrýstingur, einnig réttstöðu lágþrýstingur

Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti:

Sjaldgæfar: mæði

Meltingarfæri:

Sjaldgæfar: niðurgangur, ógleði, uppköst

Húð og undirhúð:

Sjaldgæfar: ofsakláði, kláði, útbrot

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Sjaldgæfar: þróttleysi/þreyta

Háþrýstingur með sykursýki af tegund 2 og skerta nýrnastarfsemi

Í klínískri rannsókn á sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með prótínmigu (RENAAL rannsókn, sjá kafla 5.1) voru algengustu lyfjatengdu aukaverkanir lósartans eftirfarandi:

Taugakerfi:

Algengar: sundl

Æðar:

Algengar: lágþrýstingur

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Algengar: þróttleysi/þreyta

Rannsóknaniðurstöður:

Algengar: blóðsykurlækkun, blóðkalíumhækkun

Eftirfarandi aukaverkanir komu oftast fram hjá sjúklingum sem fengu lósartan en þeim sem fengu lyfleysu:

Blóð og eitlar:

Tíðni ekki þekkt: blóðleysi

Hjarta:

Tíðni ekki þekkt: yfirlið, sláttarónot

Æðar:

Tíðni ekki þekkt: réttstöðuþrýstingsfall

Meltingarfæri:

Tíðni ekki þekkt: niðurgangur

Stoðkerfi og stoðvefur:

Tíðni ekki þekkt: bakverkir

Nýru og þvagfæri:

Tíðni ekki þekkt: þvagfærasýking

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Tíðni ekki þekkt: flensueinkenni

Reynsla eftir markaðssetningu

Eftirfarandi aukaverkanir hafa verið tilkynntar eftir að lyfið var sett á markað:

Blóð og eitlar:

Tíðni ekki þekkt: blóðleysi, blóðflagnafæð

Ónæmiskerfi:

Mjög sjaldgæfar: ofnæmi: bráðaofnæmisviðbrögð, ofsabjúgur, m.a. þroti í barkakýli og raddböndum svo öndunarvegurinn lokast og/eða þroti í andliti, vörum, koki, og/eða tungu; í sumum tilfellum höfðu

sjúklingarnir sögu um ofnæmisbjúg í tengslum við aðrar lyfjagjafir, t.d. ACE-hemla; æðabólgur, m.a. Henoch-Schonlein purpura.

Taugakerfi:

Tíðni ekki þekkt: mígreni

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:

Tíðni ekki þekkt: hósti

Meltingarfæri:

Tíðni ekki þekkt: niðurgangur

Lifur og gall:

Mjög sjaldgæfar: lifrabólga

Tíðni ekki þekkt: óeðlileg lifrarstarfsemi

Húð og undirhúð:

Tíðni ekki þekkt: ofsakláði, kláði, útbrot

Stoðkerfi og stoðvefur:

Tíðni ekki þekkt: vöðvaþrautir, liðverkir

Nýru og þvægfæri:

Það að hindra renín-angiótensín kerfið getur leitt til breyttrar nýrnastarfsemi og jafnvel nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættuhópum. Þessar breytingar geta þó gengið til baka þegar meðferð er hætt (sjá kafla 4.4).

Rannsóknaniðurstöður:

Samkvæmt niðurstöðum klínískra rannsókna eru klínískt mikilvægar breytingar á venjulegum rannsóknarstikum mjög sjaldan tengdar notkun lósartans. Í fáum tilfellum hækkaði ALT en gekk yfirleitt til baka þegar meðferð var hætt. Blóðkalíumhækkun (kalíum í sermi $>5,5$ mmól/l) kom fram í klínískum rannsóknum hjá 1,5% sjúklinga með háþrýsting. Í klínískri rannsókn sem gerð var á sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með nýrakvilla, greindist blóðkalíumhækkun $>5,5$ mEq/l hjá 9,9% sjúklinga sem fengu lósartan en hjá 3,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Í klínískri rannsókn á sjúklingum með starfsbilun í hjarta var tilkynnt um aukningu þvægefnis í blóði, kreatíníns í sermi og kalíums í sermi.

Aukaverkanir virðast vera svipaðar hjá börnum og fullorðnum.

Takmörkuð gögn liggja fyrir um áhrif á börn.

4.9 Ofskömmun

Einkenni eitrunar

Takmarkaðar upplýsingar eru til varðandi ofskömmun í mönnum. Líklegasta merki ofskömmunar er lágþrýstingur og hraðtaktur, hægláttur gæti komið fyrir.

Meðferð eitrunar

Meðferð er háð tíma frá því að lyfið var tekið inn og hver og hversu alvarleg einkennin eru. Í forgangi ætti að vera að koma jafnvægi á blóðrásina. Eftir inntöku um munn skal gefa fullnægjandi skammt af lyfjakolum. Eftir það skal fylgjast vel með lífsmörkum og leiðréttu ef nauðsynlegt er. Hvorki er hægt að fjarlægja lósartan né virka umbrotsefnið með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angíótensín II blokkar, óblandaðir, ATC flokkur: C 09 C A 01.

Lósartan er angíótensín-II viðtakablokki (gerð AT1) til inntöku. Vegna mikilla æðapregjandi áhrifa hefur angíótensín-II, eitt helsta virka hormón renín-angíótensín kerfisins, bein áhrif á blóðþrýsting. Angíótensín-II binst við AT₁ viðtakann, sem er til staðar í mörgum vefjum (þ.e. sléttum vöðvum æða, nýrnahettum, nýrum og hjarta) og kallar fram ýmsar mikilvægar líffræðilegar verkanir, þ.m.t. æðasamdrátt og losun aldósteróns. Angíótensín-II örvar einnig fjölgun slétttra vöðvafrumna.

Á grundvelli bindingsmælinga og lyfjafræðilegra mælinga sést, að það binst sértækt við AT₁ viðtækið. Bæði lósartan og hið lyfjafræðilega virka karboxýlsýruumbrotsefni þess (E-3174) hamla öllum lífeðlisfræðilega mikilvægum verkunum angíótensíns-II. Sýnt hefur verið fram á það í tilraunaglassi og í lifandi líkama, og er það óháð því eftir hvaða leið það myndast.

Lósartan binst sértækt við AT₁ viðtakann og binst ekki eða hamlar öðrum hormónaviðtökum eða jónagöngum, sem eru mikilvæg fyrir stjórnun hjarta- og æðakerfisins. Þar að auki hamlar lósartan ekki ACE (kínasa II), en það er ensímið sem brýtur niður bradykínín. Þar af leiðandi eru engin aukning óæskilegra áhrifa bradykíníns.

Þegar lósartan er gefið leiðir brotnám neikvæðrar afturvirkni angíótensíns-II á renín seytingu til aukinnar renínvirkni í blóði. Aukin renínvirkni í blóði leiðir til aukins angíótensíns-II í blóði. Þrátt fyrir þessa aukningu, viðhelst blóðþrýstingslækkandi verkun og aldósterónþéttni í blóði helst lág, sem gefur til kynna áhrifaríka blokkun á angíótensín-II viðtakanum. Innan þriggja daga eftir að notkun lyfsins er hætt minnka bæði renínvirkni í blóði og magn angíótensíns-II niður í grunnildi.

Bæði lósartan og helsta virka umbrotsefni þess hafa mun meiri sækni í AT₁ viðtakann en AT₂ viðtakann. Virka umbrotsefnið er 10- til 40- sinnum virkara en lósartan miðað við þyngd.

Rannsóknir á háþrýstingi

Í klínískum rannsóknum olli gjöf lósartans einu sinni á dag tölfræðilega marktækri lækkun á slagbils- og lagbils þrýstingi hjá sjúklingum með væga til miðlungsmikla eðlislæga blóðþrýstingshækkun. Mælingar á blóðþrýstingi 24 stundum eftir lyfjagjöf borið saman við 5-6 stundum eftir lyfjagjöf sýndu að blóðþrýstingslækkun varði 24 klukkustundir; eðlileg dægursveifla viðhélst. Blóðþrýstingslækkunin að 24 klukkustundum liðnum frá lyfjagjöfinni var u.þ.b. 70-80% af lækkuninni sem mældist 5-6 klukkustundum eftir lyfjagjöfina.

Þegar lósartan meðferð var hætt hjá sjúklingum með háþrýsting leiddi það ekki til skyndilegrar blóðþrýstingshækkunar (afturkast). Þrátt fyrir marktæka lækkun á blóðþrýstingi, hafði gjöf lósartans engin klínískt marktæk áhrif á hjartsláttartíðni.

Lósartan er jafnvirkt hjá körlum og konum og hjá ungum (< 65 ára) og eldri (> 65 ára) sjúklingum með háþrýsting.

LIFE-rannsókn

LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) rannsóknin var þrjúblind, slembuð samanburðarrannsókn á 9193 sjúklingum með háan blóðþrýsting, sem voru á aldrinum 55 til 80 ára og höfðu þykknun á vinstri slegli sem staðfest var með hjartarafriti. Sjúklingum var slembiraðað og fengu þeir daglega annað hvort einn 50 mg skammt af lósartan eða einn 50 mg skammt af atenólóli. Ef tilætlaður blóðþrýstingur (<140/90 mmHg) náðist ekki, var fyrst bætt við hýdróklórtíazíði (12,5 mg) og síðan, ef þörf var á, var lósartan eða atenólól skammturinn aukinn í 100 mg einu sinni á dag. Ef nauðsynlegt reyndist var annarri blóðþrýstingslækkandi meðferð bætt við svo tilætlaður blóðþrýstingur næðist, þó voru ACE hemlar, angíótensín II blokkar og betablokkar ekki notaðir.

Sjúklingunum var fylgt eftir að meðaltali í 4,8 ár.

Aðallokapunktur rannsóknarinnar var samsettur úr sjúkdómum í hjarta- og æðakerfi og dánartíðni, en þetta var metið með lækun á samanlagðri tíðni dauðsfalla vegna sjúkdóma í hjarta- og æðakerfi, heilablóðfalla og hjartadreps. Blóðþrýstingurinn lækkaði til jafns hjá báðum hópum. Meðferð með lósartan minnkaði líkurnar um 13,0 % ($p=0,021$, 95 % öryggisbil 0,77-0,98) samanborið við atenólól hjá sjúklingum sem náðu aðallokapunkti rannsóknarinnar. Þetta var að mestu leyti að þakka fækkun heilablóðfalla. Meðferð með lósartan minnkaði líkur á heilablóðfalli um 25 % miðað við atenólól ($p=0,001$ 95% öryggisbil 0,63-0,89). Ekki var marktækur munur á tíðni dauðsfalla af völdum sjúkdóma í hjarta- og æðakerfi og hjartadreps milli meðferðarhópanna.

Kynþáttur

Í LIFE rannsókninni voru líkurnar á samsetta aðallokapunktinum, þ.e. hjarta- og æðasjúkdóma atburði (s.s. hjartadrep, dauða vegna hjarta og æðasjúkdóma) og þá sérstaklega heilablóðfalli hærri hjá svörtum einstaklingum sem voru meðhöndlaðir með lósartani en svörtum einstaklingum sem voru meðhöndlaðir með atenólóli. Því eiga niðurstöður LIFE rannsóknarinnar um samanburð lósartan og atenólóls varðandi sjúkrahlutfall vegna hjarta- og æðasjúkdóma/dánartíðni ekki við hjá sjúklingum af svörtum kynþætti.

RENAAL rannsóknin

RENAAL (The Reduction of Endpoints in Non insulin dependent diabetes mellitus [NIDDM] with the Angiotensin II receptor Antagonist Losartan) rannsóknin var klínísk samanburðarrannsókn sem fram fór vítt og breitt um heiminn og tóku 1513 sjúklingar þátt í rannsókninni. Þessir sjúklingar voru með sykursýki af tegund 2 og prótein í þvagi og ýmist með háþrýsting eða ekki. 751 sjúklingur var meðhöndlaður með lósartani.

Markmið rannsóknarinnar var að sýna fram á nýrnaverndandi áhrif lósartans, umfram áhrif þess á háþrýsting einan sér.

Sjúklingar með prótein í þvagi og 1,3-3,0 mg/dl af kreatíníni í blóði fengu annars vegar 50 mg af lósartani á dag (skammtar voru aðlagðar að blóðþrýstingssvörun) og hins vegar lyfleysu, byggt á hefðbundinni blóðþrýstingslækkandi meðferð sem ekki innihélt ACE hemla eða angíótensín II blokka. Rannsóknarlæknar fengu fyrirmæli um að auka rannsóknarlyfið í 100 mg daglega, eftir því sem við átti; 72 % sjúklinga fengu 100 mg dagsskammt megnið af þeim tíma sem þeir notuðu rannsóknarlyfið. Öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum (þvagræsilyfjum, kalsíumgangalokum, alfa- og betablokkum og lyfjum með miðlæga verkun) var hægt að bæta við eftir því sem þörf var á. Sjúklingunum var fylgt eftir í allt að 4,6 ár (að meðaltali 3,4 ár).

Aðallokapunktur rannsóknarinnar var samsettur lokapunktur byggður á tvöföldun kreatíníns í blóði, nýrnasjúkdómi á lokastigi (þörf á blóðskilun eða nýrnaígræðslu) eða dauða.

Niðurstöðurnar sýndu fram á að marktækt minni hætta (16,1 %, $p=0,022$) var á samsettum lokapunkti við meðferð með lósartani (327 tilfelli) miðað við lyfleysu (359 tilfelli). Einstök og samsett tilvik samsettu aðallokapunktanna sýndu fram á marktækt minni hætta á eftirfarandi hjá hópnum sem fékk lósartan: 25,3 % minni hætta var á tvöföldun kreatíníns í sermi ($p=0,006$); 28,6 % minni hætta var á nýrnabilun á lokastigi ($p=0,002$); 19,9 % minni hætta á nýrnabilun á lokastigi eða dauða ($p=0,009$); 21,0 % minni hætta á tvöföldun kreatíníns í sermi eða nýrnabilun á lokastigi ($p=0,010$).

Ekki var marktækur munur á tíðni dauðsfalla milli rannsóknarhópanna tveggja.

Í þessari rannsókn þoldist lósartan almennt vel eins og fram kom á svipaðri tíðni brottfalls sjúklinga úr rannsókninni vegna aukaverkana miðað við lyfleysuhópin.

ELITE I og ELITE II rannsóknirnar

Í 48 vikna ELITE rannsókninni (fjöldi=722) á sjúklingum með hjartabilun (NYHA flokkur II-IV) var enginn greinanlegur munur á aðallokapunktinum fyrir langvarandi skerta nýrnastarfsemi milli sjúklinga á lósartan meðferð og þeirra sem voru á kaptópríl meðferð. Niðurstaðan úr ELITE I rannsókninni, sem sýndi lækkaða dánartíðni með lósartani samanborið við kaptópríl, var ekki staðfest í ELITE II framhalds rannsókninni sem greint er frá hér á eftir.

Í rannsókn á sjúklingum með hjartabilun sem var fyrirfram uppbyggð til að meta dánartíðni (ELITE II) var lósartan, 50 mg einu sinni á dag (upphafsskammtur 12,5 mg sem var aukinn í 25 mg og síðan 50 mg einu sinni á dag), borið saman við kaptópríl, 50 mg þrisvar sinnum á dag (upphafsskammtur 12,5 mg sem var aukinn í 25 mg og síðan 50 mg þrisvar sinnum á dag). Aðallokapunktur rannsóknarinnar var heildardánartíðni.

Í þessari rannsókn var 3152 sjúklingum með hjartabilun (NYHA flokkur II-IV) fylgt eftir í um tvö ár (að meðaltali í 1,5 ár) til að meta hvort lósartan lækkaði heildardánartíðni meira en kaptópríl. Aðallokapunkturinn sýndi ekki tölfræðilega marktækan mun milli lósartans og kaptópríls m.t.t. fækkunar dauðsfalla.

Í báðum þessum klínísku samanburðarrannsóknum, hjá sjúklingum með hjartabilun, þoldist lósartan betur en kaptópríl, sem sést á marktækt minna brottfalli sjúklinga úr rannsókninni vegna aukaverkana og tíðni hósta var marktækt lægri.

Hækkun dánartíðni kom fram hjá litlum undirhópi (22% sjúklinga með hjartabilun) ELITE II rannsóknarinnar sem notuðu betablokka í upphafi.

Háþrýstingur hjá börnum

Sýnt var fram á blóðþrýstingslækkandi áhrif Lopress með klínískri rannsókn á 177 börnum, 6-16 ára, með háþrýsting. Sjúklingarnir voru allir yfir 20 kg og með gaukulsfúnarhraða > 30 ml/mín./1,73 m². Sjúklingar sem voru 20-50 kg fengu daglega annað hvort 2,5 mg, 25 mg eða 50 mg af lósartani á dag, og sjúklingar sem voru yfir 50 kg fengu daglega 5 mg, 50 mg eða 100 mg af lósartani. Eftir þrjár vikur hafði dagleg lósartan gjöf lækkað blóðþrýsting í samræmi við skammtastærðir.

Í heildina voru áhrifin háð skömmtum. Skammtaháð samband var mjög ljóst meðal þeirra sem fengu litla skammta samanborið við þá sem fengu meðal skammta (lota I: -6,2 mm Hg á mótí -11,65 mm Hg) en minnkaði þegar mið hópurnir var borinn saman við þann sem fékk stærsta skammtinn (lota I: -11,65 mm Hg á mótí -12,21 mm Hg). Þó virtust minnstu skammtarnir sem rannsakaðir voru, 2,5 mg og 5 mg, jafngildi meðaldagsskammts upp á 0,07 mg/kg, ekki hafa stöðuga blóðþrýstingslækkandi verkun.

Niðurstöðurnar voru staðfestar í lotu II þar sem sjúklingum var skipt, tilviljanakennt í tvo hópa og fékk annar hópurnir lósartan en hinn lyfleysu, eftir 3 vikna meðferð. Munurinn á hækkun blóðþrýstings milli hópanna sem fengu lósartan og þeirra sem fengu lyfleysu var mestur meðal þeirra í miðskammtahópnum (6,70 mm Hg miðskammtur á mótí 5,38 mm Hg stór skammtur). Hækkun á lágmarks þanbilsþrýstingi var sú sama hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og þeim sem héldu áfram meðferð á minnsta skammti, sem bendir til þess að minnsti skammtur lósartans hafi ekki haft marktæk þrýstingslækkandi áhrif.

Langtímaáhrif lósartan á vöxt, kynþroska og almennan þroska hafa ekki verið rannsökuð.

Langtímaáhrif þrýstingslækkandi meðferðar með lósartani í æsku til þess að draga úr hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauða hafa heldur ekki verið staðfest.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Lósartan frásogast vel eftir inntöku. Það er umbrotið í lifur og myndar virkt karboxýlsýruumbrotsefni og önnur óvirk umbrotsefni. Aðgengi lósartans er u.þ.b. 33%. Meðalhámarksþéttni lósartans næst eftir 1 klst. og virka umbrotsefnisins eftir 3-4 klst.

Dreifing

Bæði lósartan og virka umbrotsefni þess eru ≥ 99% bundin plasmapróteinum, fyrst og fremst albúminí. Dreifingarrúmmál lósartans er 34 lítrar.

Umbrot

Um það bil 14 % lósartans sem gefið er í æð eða tekið er inn breytist í virkt umbrotsefni.

Eftir gjöf ^{14}C -merkts lósartankalíums í æð eða með inntöku er geislavirkni í blóði aðallega rakin til lósartans og virks umbrotsefnis þess. Lágmarksumbreyting lósartans í virka umbrotsefnið sást hjá u.þ.b. einu prósentu einstaklinga, sem voru rannsakadir.

Til viðbótar við virka umbrotsefnið eru óvirk umbrotsefni mynduð.

Útskilnaður

Plasmaúthreinsun lósartans er um 600 ml/mín. og virka umbrotsefnisins um 50 ml/mín.

Útskilnaður lósartans um nýru er u.þ.b. 74 ml/mín. og virka umbrotsefnisins um 26 ml/mín. Þegar lósartan er tekið inn útskilst u.þ.b. 4% af skammtinum óbreytt út með þvagi og u.þ.b. 6% skilst út sem virkt umbrotsefni með þvagi. Lyfjahvörf lósartans og virks umbrotsefnis þess eru línuleg við lósartan skammta allt að 200 mg.

Eftir inntöku lækkar blóðþéttni lósartans og virks umbrotsefnis þess með fjölveldisfalli með loka helmingunartíma lósartans u.þ.b. 2 klukkustundir og virka umbrotsefnisins u.þ.b. 6-9 klukkustundir. Marktæk uppsöfnun verður hvorki á lósartan né virka umbrotsefninu þegar gefin eru 100 mg einu sinni á dag.

Útskilnaður lósartans og umbrotsefna þess verður bæði með galli og þvagi. Eftir inntöku ^{14}C -merkts lósartans eða gjöf í æð, koma u.þ.b. 35%/43% af geislavirkninni fram í þvagi og 58%/50% í saur, hjá mönnum.

Sérstakir sjúklingahópar

Blóðþéttni lósartans og virka umbrotsefnisins í öldruðum sjúklingum með háþrýsting var ekki marktækt ólík því sem hún var hjá yngri sjúklingum.

Hjá konum með háþrýsting var blóðþéttni lósartans allt að tvöfalt hærri en hjá karlmönnum með háþrýsting, en blóðþéttni virka umbrotsefnisins var sú sama hjá körlum og konum.

Blóðþéttni lósartans hjá sjúklingum með væga til miðlungsmikla skorpulífur af völdum áfengis, var 5 sinnum meiri en hjá ungum karlkyns sjálfboðaliðum og blóðþéttni virka umbrotsefnisins 1,7 sinnum meiri (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Blóðþéttni lósartans breytist ekki í sjúklingum með kreatínínhreinsun yfir 10 ml/mín. Í samanburði við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi er AUC fyrir lósartan um 2 sinnum hærra hjá sjúklingum í blóðskilun.

Blóðþéttni virka umbrotsefnisins breytist ekki hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða blóðskilunar sjúklingum.

Hvorki lósartan né virka umbrotsefnið hreinsast út með blóðskilun.

Lyfjahvarfafræði – börn

Lyfjahvarfafræði fyrir lósartan hefur verið rannsökuð hjá 50 börnum með háþrýsting, >1 mánaðar til <16 ára eftir daglega inntöku u.þ.b. 0,54 til 0,77 mg/kg (meðalskammtur) af lósartan.

Niðurstöðurnar sýndu að virka umbrotsefni lósartans myndast hjá öllum aldurshópum. Niðurstöðurnar sýndu í grófum dráttum svipaða lyfjahvarfafræði lósartans eftir inntöku, hjá öllum aldurshópunum. Lyfjahvarfafræði umbrotsefnisins var breytileg milli aldurshópa. Þegar börn á leikskólaaldri voru borin saman við unglinga varð munurinn tölfræðilega marktækur. Útsetning í ungabörnum/smábörnum var hlutfallslega há.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna lyfjafræðilegra rannsókna, rannsókna á eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Í rannsóknum á eiturverkun eftir endurtekna lósartan skammta kom fram lækkað gildi rauðra

blóðfrumna (rauðra blóðkorna, blóðrauði, blóðkornaskil), aukning þvagefna (urea-N) í sermi og í sumum tilfellum hækkun kreatíníns í sermi, minnkuð þyngd hjarta (án vefjafræðilegrar samsvörunar) og breytingar í meltingarvegi (skemmd í slímhúð, magasár, fleiður, blæðingar).

Eins og önnur efni sem hafa bein áhrif á renín-angíótensín kerfið, getur lósartan haft aukaverkanir á fósturþroska seinni hluta meðgöngu og orsakað fósturlát og vansköpun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Mannitól

Örkristölluð sellulósa

Natríum krosskarmellósi

Póvidon

Magnesiumsterat

Filmuhúð:

Hýprómellósi 6

Títantvíoxíð (E171)

Talkúm

Própýlenglýcol

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

12,5 mg: 4 ár.

50 mg: 3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í látið vel lokað.

6.5 Gerð íláts og innihald

Töfluglas úr plasti með innsigliðu plastloki.

Lopress 12,5 mg : 28 og 100 filmuhúðaðar töflur.

Lopress 50 mg : 28 og 98 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis hf.

Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Lopress 12,5 mg filmhúðaðar töflur: IS/1/02/115/01

Lopress 50 mg filmhúðaðar töflur: IS/1/02/115/02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

3. maí 2002/30. ágúst 2007.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

4.11.2011.