

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Lopress Comp 50 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur.

Lopress Comp 100 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af lósartankalíum og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði.

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af lósartankalíum og 25 mg af hýdróklórtíazíði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðaðar töflur.

Lopress Comp 50 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur: hvítar, kringlóttar, tvíkúptar, 8 mm filmuhúðaðar töflur, með deiliskorum á báðum hliðum og hliðarskorum.

Merktar með LH1 á annarri hlið.

Deiliskoran er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo auðveldara sé að kyngja henni en ekki til þess að skipta henni í jafna skammta.

Lopress Comp 100 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur: hvítar, kringlóttar, tvíkúptar, 10 mm filmuhúðaðar töflur, með deiliskorum á báðum hliðum og hliðarskorum.

Merktar með LH2 á annarri hlið.

Töflunni má skipta í tvo jafna helminga.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lopress Comp er ætlað til meðferðar á háþrýstingi (essential hypertension) hjá sjúklingum þegar hvorki hefur náðst nægileg stjórn á blóðþrýstingi með lósartani eða hýdróklórtíazíði einu sér.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lopress Comp má gefa ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum.

Lopress Comp töflum á að kyngja með glasi af vatni.

Lopress Comp má gefa með eða án fæðu.

Háþrýstingur

Lósartan og hýdróklórtíazíð er ekki ætlað til notkunar sem upphafsmeðferð, heldur hjá sjúklingum þar sem ekki hefur náðst nægileg stjórn á blóðþrýstingi með lósartankalíum eða hýdróklórtíazíði einu sér.

Mælt er með að fundinn sé hæfilegur skammtur (dose titration) með hvoru efni fyrir sig (lósartani og hýdróklórtíazíði).

Í þeim sjúkdómstilvikum þar sem það á við má íhuga bein skipti úr meðferð með einu lyfi yfir í fasta samsetningu hjá sjúklingum með blóðþrýsting sem ekki hefur náðst nægileg stjórn á.

Venjulegur viðhaldsskammtur af Lopress Comp er ein tafla af Lopress Comp 50 mg/12,5 mg (lósartan 50 mg/hýdróklórtíazíð 12,5 mg) einu sinni á dag.

Hjá sjúklingum sem svara ekki meðferð með Lopress Comp 50 mg/12,5 mg á fullnægjandi hátt má auka skammtinn í eina töflu af Lopress Comp 100 mg/25 mg (lósartan 100 mg/hýdróklórtíazíð 25 mg) einu sinni á dag. Hámarksskammtur er ein tafla af Lopress Comp 100 mg/25 mg einu sinni á dag. Almennt næst blóðþrýstingslækkandi verkun innan þriggja til fjögurra vikna eftir að meðferð hefst. Aðrar töflur sem innihalda losartan 100 mg / hýdróklórtíazíð 12,5 mg geta verið fáanlegar fyrir þá sjúklinga þegar skammtur hefur verið stækkaður upp í 100 mg af losartan og þurfa enn frekari blóðþrýstingsstjórnun.

Notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum í blóðskilun

Aðlögun skammta í upphafi meðferðar er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (þ.e. kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mín.). Ekki er mælt með lósartan og hýdróklórtíazíð töflum fyrir sjúklinga í blóðskilun. Lósartan/hýdróklórtíazíð töflur má ekki nota hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (þ.e. kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3).

Notkun hjá sjúklingum með minnkað blóðrúmmál

Leiðréttu þarf vökva- og/eða natríumskort áður en lósartan/hýdróklórtíazíð töflur eru gefnar.

Notkun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi

Lósartan/hýdróklórtíazíð má ekki gefa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Notkun hjá öldruðum

Aðlögun skammta er yfirleitt ekki nauðsynleg hjá öldruðum.

Notkun hjá börnum og unglungum (< 18 ára)

Engin reynsla er hjá börnum og unglungum. Því á ekki að gefa börnum og unglungum lósartan/hýdróklórtíazíð.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir lósartani, sulfónamíðafleiðum (svo sem hýdróklórtíazíði) eða einhverju hjálparefnanna (sjá kafla 6.1)
- Meðferðarþolin blóðkalíumlækkun eða blóðkalsíumhækkun
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi: Gallteppa og gallteppukvillar.
- Óviðráðanleg blóðnatríumlækkun.
- Þvagsýrudreyri/þvagsýrugigt með einkennum.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6)
- Alvarlega skert nýrnastarfsemi (þ.e. kreatínín úthreinsun <30 ml/mín.)
- Þvagþurrð

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lósartan

Ofsabjúgur

Fylgjast á vel með sjúklingum með sögu um ofsabjúg (bólgu í andliti, vörum, hálsi og/eða tungu) (sjá kafla 4.8).

Lágþrýstingur og minnkað blóðrúmmál

Lágþrýstingur með einkennum getur komið fram, sérstaklega eftir fyrsta skammtinn, hjá sjúklingum þar sem blóðrúmmál og/eða natríum er skert vegna kröftugrar þvagræsimeðferðar, takmarkana á salti í matarræði, niðurgangs eða uppkasta. Slíkt ástand þarf að leiðréttu áður en Lopress Comp töflur eru gefnar (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Truflun á blóðsaltajafnvægi

Truflun á blóðsaltajafnvægi er algeng hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, með eða án sykursýki, og á að taka á því. Því ætti að fylgjast vel með kalíumstyrk í plasma svo og kreatínínúthreinsun, sérstaklega á að fylgjast vel með sjúklingum með hjartabilun og kreatínínúthreinsun á bilinu 30-50 ml/mín.

Ekki er mælt með samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbóta og saltauppbóta sem innihalda kalíum ásamt lósartani/hýdróklórtíazíði (sjá kafla 4.5).

Skerðing á lifrarstarfsemi

Á grundvelli upplýsinga um lyfjahvörf þar sem sýnt er fram á marktæka hækkun á plasmaþéttni lósartans hjá sjúklingum með skorpulífur á að nota Lopress Comp með varúð hjá sjúklingum með sögu um vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Engin meðferðarreynsla er fyrir hendi varðandi lósartan hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Því má ekki gefa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi Lopress Comp (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Tilkynnt hefur verið um breytingar á nýrnastarfsemi, þ.á m. nýrnabilun, (einkum hjá sjúklingum þar sem nýrnastarfsemin er háð renín-angíótensín-aldósterón kerfinu, svo sem hjá þeim sem eru með alvarlega skerta hjartastarfsemi eða truflun á nýrnastarfsemi fyrir meðferð), en það er afleiðing af hömlun á renín-angíótensín-aldósterón kerfinu.

Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterón kerfið hefur einnig verið tilkynnt um aukið þvagefni í blóði og kreatínín í sermi hjá sjúklingum sem hafa þrengsli í báðum nýrnaslagæðum eða hafa eitt nýra og þrengsli í slagæðinni til þess; þessar breytingar á nýrnastarfsemi geta gengið til baka eftir að meðferð er hætt. Lósartan á að nota með varúð hjá sjúklingum sem hafa þrengsli á báðum nýrnaslagæðum eða hafa eitt nýra og þrengsli í slagæðinni til þess.

Nýrnaígræðsla

Engin reynsla hjá sjúklingum eftir nýlega nýrnaígræðslu.

Frumkomið aldósterónheilkenni

Sjúklingar með frumkomið aldósterónheilkenni (primary aldosteronism) bregðast almennt ekki við blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem verka með því að hamla renín-angíótensín kerfið.

Því er ekki mælt með notkun Lopress Comp taflna.

Kransæðasjúkdómar og heilæðasjúkdómar

Eins og á við um önnur blóðþrýstingslækkandi efni, þá getur of mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með blóðþurrðar hjarta- og æðasjúkdóma og heilæðasjúkdóma leitt til hjartadreps eða heilablóðfalls.

Hjartabilun

Hjá sjúklingum með hjartabilun, með eða án skertrar nýrnastarfsemi, er eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angíótensín kerfið, hætta á alvarlegum slagæðalágþrýstingi og (oft bráðri) skerðingu á nýrnastarfsemi.

Ósæðar- og míturlokuprengsli, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu (Aortic and mitral valve stenosis, obstructive hypertrophic cardiomyopathy)

Eins og á við um önnur æðavíkkandi lyf þarf að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokuprengsli eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

Munur milli kynstofna

Eins og við á um ACE-hemla þá hafa lósartan og aðrir angíótensínhemlar minni áhrif við lækkun háþrýstings hjá einstaklingum af svarta kynstofninum en hjá þeim sem ekki eru af svarta kynstofninum, hugsanlega vegna þess að lágt renín ástand er algengara hjá einstaklingum með háþrýsting af svarta kynstofninum.

Meðganga

Ekki á að hefja meðferð með Lopress Comp á meðgöngu.

Konur sem ráðgera þungun ættu að skipta yfir á aðra blóðþrýstinglækkandi meðferð þar sem örugg notkun á meðgöngu hefur verið staðfest nema áframhaldandi meðferð með lósartan/hýdróklórtíazíði sé talin nauðsynleg. Þegar þungun er greind skal hætta notkun með Lopress Comp strax og ef viðeigandi hefja aðra meðferð (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Hýdróklórtíazíð

Lágþrýstingur og truflun á blóðsalta-/vökvajafnvægi

Eins og á við um alla meðferð við háþrýstingi getur lágþrýstingur með einkennum komið fram hjá sumum sjúklingum. Hafa skal eftirlit með sjúklingum m.t.t. klínískra einkenna um truflun á vökva- eða blóðsaltajafnvægi, t.d. minnkunar blóðrúmmáls, natríumlækkunar í blóði, blóðlýting (alkalosis) vegna blóðklóríðlækkunar, magnesíumlækkunar í blóði eða kalíumlækkunar í blóði, sem geta komið fram verði samtímis niðurgangur eða uppköst. Reglulegar mælingar á blóðsöltum í sermi skal gera með hæfilegu millibili hjá slíkum sjúklingum. Þegar heitt er í veðri getur komið fram blóðnatríumlækkun vegna þynningar (dilutional) hjá sjúklingum með bjúg.

Áhrif á efnaskipti og innkirtlastarfsemi

Tíazíðmeðferð getur minnkað sykurla. Aðlögun skammta af sykursýkislyfjum, þ.á m. insúlíni, getur verið nauðsynleg (sjá kafla 4.5). Dulinn sykursýki getur komið fram við tíazíð meðferð.

Tíazíð geta dregið úr útskilnaði kalsíums í þvagi og valdið öðru hvoru vægri hækkun á kalsíumi í sermi. Veruleg hækkun kalsíums í blóði getur bent til dulinnar ofvirkni kalkkirtla. Stöðva skal tíazíð meðferð áður en mælingar á starfsemi kalkkirtla eru gerðar.

Hækkun á kólesteról- og þríglýseríðagildum getur átt sér stað í tengslum við tíazíð þvagræsimeðferð.

Tíazíðmeðferð getur komið af stað hækkun á þvagsýru í blóði og/eða þvagsýrugigt hjá tilteknum sjúklingum. Þar sem lósartan lækkar þvagsýru, dregur samsetning lósartans og hýdróklórtíazíðs úr þvagsýruhækkuninni sem verður vegna þvagræsingar.

Skert lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun tíazíða hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða stigversnandi lifrarsjúkdóm þar sem það getur valdið gallteppu í lifur (intrahepatic cholestasis) og þar sem minni háttar breytingar á vökva- og saltajafnvægi geta komið af stað lifrardái.

Sjúklingar með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi mega ekki nota Lopress Comp (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Annað

Hjá sjúklingum sem fá tíazíð geta ofnæmisviðbrögð átt sér stað, hvort sem um er að ræða fyrri sögu um ofnæmi eða berkjuastma eða ekki. Greint hefur verið frá versnun eða virkjun rauðra úlfa í tengslum við notkun tíazíða.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lósartan

Tilkynnt hefur verið um að rífampicín og flúkónazól lækki þéttni virks umbrotsefnis.

Klínískt mikilvægi þessara milliverkana hefur ekki verið metið.

Eins og á við um önnur lyf sem hindra angíótensín II, eða áhrif þess, getur samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja (t.d. spírónólaktóns, triamterens, amiloríðs), kalíumuppbóta eða saltauppbóta sem innihalda kalíum leitt til kalíumhækkunar í sermi. Samtímis lyfjagjöf er ekki ráðlögð.

Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á útskilnað natríums, getur útskilnaður lítíums minnkað. Því skal fylgjast vel með gildum lítíums í sermi ef lítíumsölt eru gefin ásamt angíótensín II viðtaka blokkum.

Þegar angíótensín II blokkar eru gefnir samtímis bólgueyðandi gígtarlyfjum (þ.e. sértækum COX-2 hemlum, acetylsalicylsýru í bólgueyðandi skömmtum) og ósértækum bólgueyðandi gígtarlyfjum, getur það veikt háþrýstingslækkandi áhrifin. Samtímis notkun á angíótensín II blokkum eða þvagræsilyfjum og bólgueyðandi gígtarlyfjum getur leitt til aukinnar hættu á versnandi nýrnastarfsemi, þar með talið hugsanlegri bráðri nýrnabilun og aukningu á kalíumstyrk í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem fyrir hafa slæma nýrnastarfsemi. Þessa samsetningu ætti að nota með varúð, sérstaklega hjá öldruðum. Gefa á sjúklingum nægilegan vökva og íhuga eftirlit með nýrnastarfsemi eftir að samsett meðferð er hafin og síðan reglulega eftir það.

Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem eru meðhöndlaðir með bólgueyðandi gígtarlyfjum, þar með talið sértækum cyclooxygenasa-2 hemlum, getur samtímis gjöf angíótensín II viðtaka blokka leitt til frekari versunar á nýrnastarfsemi. Þessi áhrif ganga yfirleitt til baka. Önnur lyf sem valda lágþrýstingi eins og þríhringlaga þunglyndislyf, geðrofslyf, baklófen, amifostín: Samtímis notkun þessara lyfja sem lækka blóðþrýsting, sem er þeirra aðal- eða aukaverkun, geta aukið hættu á lágþrýstingi.

Hýdróklórtíazíð

Eftirfarandi lyf geta haft milliverkanir við tíazíð þvagræsilyf séu þau gefin samtímis þeim:

Áfengi, barbítúröt, ávana- og fíkniefni eða þunglyndislyf:
Réttstöðuprýstingsfall getur aukist.

Sykursýkislyf (til inntöku og insúlín):

Meðferð með tíazíði getur haft áhrif á glúkósaþol. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta sykursýkislyfsins. Metformín á að nota með varúð vegna hættu á blóðsýringu vegna mjólkursýru vegna hugsanlegrar nýrnabilunar sem tengist hýdróklórtíazíði.

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf:
Samlegðaráhrif.

Kólestryramín og kolestipól resin:

Séu anjónaskiptaresín til staðar skerðist frásög hýdróklórtíazíðs. Stakir skammtar af annað hvort kolestýramíni eða kolestipól resinum binda hýdróklórtíazíð og draga úr frásogi þess frá meltingarvegi um allt að 85% og 43% hvort fyrir sig.

Barksterar, ACTH:

Kröftugra saltatap, sérstaklega kalíumtap í blóði.

Æðapregjandi amín (t.d. adrenalín):

Svörun við amínum sem draga saman æðar er hugsanlega minnkuð en þó ekki nægilega mikið til þess að útiloka notkun þeirra.

Vöðvaslakandi lyf fyrir beinagrindar vöðva sem ekki eru afskautandi (t.d. túbókúrarín):

Hugsanlega aukin svörun við vöðvaslakandi lyfinu.

Lítíum:

Þvagræsilyf draga úr nýrnaúthreinsun lítíums og auka mikið hættu á lítíumeitrun. Samtímis notkun er ekki ráðlögð.

Lyf notuð til meðferðar á þvagsýrugigt (próbenecíd, súlfínprázón og allopúrinól):

Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta lyfja sem auka útskilnað þvagsýru þar sem hýdróklórtíazíð getur aukið gildi þvagsýru í sermi. Nauðsynlegt getur verið að auka skammt próbenecíðs eða súlfínprázóns. Samtímis gjöf tíazíðs getur aukið tíðni ofnæmissviðbragða við allopúrinóli.

Andkólínvirk lyf (t.d. atrópín, bíperiden:)

Aukið aðgengi tíasíð þvagræsilyfja með minnkandi maga- og þarmahreyfingum og losunarhraða maga.

Frumudrepandi lyf (t.d. cýclófosfamíð, metotrexat:)

Tíazíð geta dregið úr nýrnaútskilnaði frumudrepandi lyfja og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

Salicýlöt:

Við stóra skammta af salisýlötum getur hýdróklórtíazíð aukið eituráhrif salicýlata á miðtaugakerfið.

Metýldópa:

Einstaka sinnum hefur verið tilkynnt um blóðlýsublóðleysi við samtímis notkun hýdróklórtíazíðs og metýldópa.

Ciklósporín:

Samtímis meðferð með ciklósporíni getur aukið hættu á þvagsýrudreyra og fylgikvillum tengdum þvagsýrugigt.

Digitalis glýkósíðar:

Blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun af völdum tíazíðs getur ýtt undir að fram komi hjartsláttartruflanir af völdum digitalis.

Lyf sem verða fyrir áhrifum af kalíumtruflunum í sermi:

Mælt er með reglulegu eftirliti á kalíumi í sermi og hjartalínuriti (ECG) þegar lósartan/hýdróklórtíazíð er gefið með lyfjum sem verða fyrir áhrifum af truflunum á kalíumi í sermi (t.d. digitalis glýkósíðar og lyf við hjartsláttartruflunum) og eftirtöldum lyfjum sem valda „torsades de pointes“ (sleglahraðtakti) (þar með talið sum lyf við hjartsláttartruflunum), þar sem kalíumlækkun í blóði er áhættuþáttur hvað varðar „torsades de pointes“ (sleglahraðtakt):

- Lyf við hjartsláttartruflunum af flokki Ia (t.d. kínidín, hýdrokínidín, disopýramíð).
- Lyf við hjartsláttartruflunum af flokki III (t.d. amiodarón, sótalól, dófetilíð, ibutilíð).
- Sum geðrofslyf (t.d. tíorídazín, klórprómazín, levomepromazín, tríflúoperazín, cýamemazín, súlpiríð, súltopríð, amisúlpríð, tíapríð, pimozíð, haloperidól, droperidól).
- Önnur lyf (t.d. beprídíl, cisapríð, dífemaníl, erýtrómýcín i.v., halofantrín, mízolastín, pentamídín, terfenadín, vinkamín i.v.).

Kalsíumsölt:

Tíazíð þvagræsilyf geta aukið kalsíumgildi í sermi vegna minni útskilnaðar. Ef ávísa þarf kalsíumuppbót, skal fylgjast með kalsíumgildum og breyta kalsíumskammti í samræmi við það.

Áhrif á rannsóknaniðurstöður:

Vegna áhrifa tíazíða á efnaskipti kalsíums geta þau haft áhrif á mælingar á starfsemi kalkkirtla (sjá kafla 4.4).

Karbamazepín:

Hætta er á blóðnatríumlækkun með einkennum. Þörf er á eftirliti hvað varðar klíníska og líffræðilega þætti.

Joð skuggaefni:

Í tilvikum vökvaþurrðar af völdum þvagræsilyfs er aukin hættu á bráðri nýrnabilun, sérstaklega við stóra skammta af joðlyfjum.

Gefa á sjúklingum nægilegan vökva fyrir gjöf.

Amfóterícín B (parenteral), barksterar, ACTH, örvasandi hægðalyf eða glýcyrrhízín (finnst í lakkrís): Hýdróklórtíazíð getur aukið blóðsaltatruflanir, sérstaklega kalíumskort í blóði.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Notkun Lopress Comp er ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4).

Ekki má nota Lopress Comp á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Ekki er hægt að draga fullnægjandi ályktanir úr faraldsfræðilegum rannsóknum varðandi hættu á fósturskemmdum eftir notkun ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu; þó er ekki hægt að útiloka lítilsháttar aukningu á áhættu. Á meðan ekki eru til nein viðmið úr faraldsfræðilegum rannsóknum varðandi áhættu við notkun angíótensín II blokka, gæti samskonar áhætta verið fyrir lyf af þessum flokki. Konur sem ráðgera þungun ættu að skipta yfir á aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem örugg notkun á meðgöngu hefur verið staðfest nema áframhaldandi meðferð með angíótensín II blokka sé talin lífsnauðsynleg. Þegar þungun hefur verið staðfest skal hætta notkun Lopress Comp strax og ef þörf er á, hefja aðra meðferð.

Vitað er að meðferð með angíótensín II blokka á öðrum eða síðasta þriðjungi meðgöngu getur valdið fósturskemmdum hjá mönnum (minnkuð nýrnastarfsemi, legvatnsþurrð, töf á beingerð höfuðkúpu) og haft eiturvekun á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun) (sjá einnig kafla 5.3).

Hafi Lopress Comp verið notað á öðrum þriðjungi meðgöngu er mælt með ómskoðun á nýrnastarfsemi og höfuðkúpu.

Fylgjast skal vel með lágþrýstingi hjá ungbörnum mæðra sem hafa tekið Lopress Comp (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Takmörkuð reynsla er á notkun hýdróklórtíazíðs á meðgöngu, sérstaklega á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarrannsóknir eru ófullnægjandi.

Hýdróklórtíazíð fer yfir fylgju. Byggt á lyfjafræðilegum verkunarmáta hýdróklórtíazíðs getur falist aukin áhætta á gegnflæði milli fósturs og fylgju við notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu sem getur valdið áhrifum hjá fósturum og nýburum svo sem gulu, ójafnvægi blóðsalta og blóðflagnafæð.

Ekki skal nota hýdróklórtíazíð við þjúg á meðgöngu, háþrýstingi á meðgöngu eða yfirvofandi fæðingarkrampa vegna hættu á minnkuðu plasma rúmmáli og blóðþurrð gegnum fylgju (placental hypoperfusion), án þess að það hafi jákvæð áhrif á framgang sjúkdómsins.

Ekki skal nota hýdróklórtíazíð við háþrýstingi hjá ófrískum konum, nema í mjög sjaldgæfum tilfellum þegar ekki er hægt að nota annan valkost.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Lopress Comp hjá konum með barn á brjósti.

Hýdróklórtíazíð skilst út í brjóstamjólk. Því er ekki mælt með notkun Lopress Comp á meðan brjóstagjöf stendur. Mælt er með því að skipta yfir í aðra meðferð þar sem örugg notkun hjá konum með barn á brjósti hefur verið staðfest, sérstaklega þegar um er að ræða nýfædd börn eða 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 eða notkunar véla. Við akstur eða stjórnun véla verður þó að hafa í huga að sundl eða svefnhöfgi geta stundum komið fram við töku blóðþrýstingslækkandi lyfja, einkum í upphafi meðferðar eða þegar skammtur er aukinn.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanirnar hér að neðan eru flokkaðar þar sem við á eftir líffærakerfum og tíðni samkvæmt eftirfarandi venju:

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

Í klínískum rannsóknum á lósartankalíumsalti og hýdróklórtíazíði hafa engar aukaverkanir komið fram sem tengjast samsetningu þessara efna sérstaklega. Aukaverkanirnar sem fram koma voru einungis þær sem áður hafa sést fyrir lósartankalíumsalt og/eða hýdróklórtíazíð.

Í klínískum samanburðarrannsóknum á háþrýstingi (essential hypertension) var sundl eina aukaverkunin sem skráð var sem lyfjatengd sem kom fram með hærri tíðni en þegar lyfleysa var gefin hjá a.m.k. 1% sjúklinga sem fengu meðferð með lósartan og hýdróklórtíazíði.

Til viðbótar við þessar aukaverkanir var tilkynnt um frekari aukaverkanir eftir markaðssetningu lyfsins eins og fram kemur hér á eftir:

Lifur og gall

Mjög sjaldgæfar: Lifrabólga

Rannsóknaniðurstöður

Mjög sjaldgæfar: Blóðkalíumhækkun, hækkaður ALT

Viðbótar aukaverkanir sem hafa sést með öðru hvoru efninu og gætu hugsanlega verið aukaverkanir af lósartankalíum/hýdróklórtíazíði eru eftirfarandi:

Lósartan

Blóð og eitlar

Sjaldgæfar: Blóðleysi, Henoch-Schönlein purpuri, flekkblæðing, blóðlýsa

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: Bráðaofnæmisviðbrögð, ofsabjúgur, ofsakláði

Efnaskipti og næring

Sjaldgæfar: Lystarleysi, þvagsýrugigt

Geðræn vandamál

Algengar: Svefnleysi

Sjaldgæfar: Kvíði, kvíðaröskun, felmtursröskun, ringl, þunglyndi, óeðlilegar draumfarir, svefnröskun, svefndrungi, minnisskerðing

Taugakerfi

Algengar: Höfuðverkur, sundl

Sjaldgæfar: Taugaveiklun, náladofi, úttaugakvilli, skjálfti, mígreni, yfirlið

Augu

Sjaldgæfar: Þokusýn, brennandi/stingandi tilfinning í auga, tárubólga, minnkuð sjónskerpa

Eyru og völundarhús

Sjaldgæfar: Svimi, suð fyrir eyrum

Hjarta

Sjaldgæfar: Lágþrýstingur, réttstöðubrýstingsfall, bringubeinsverkur, hjartaöng, II. gráðu gáttasleglarof, heilablóðfall, hjartadrep, hjartsláttarónot, hjartsláttartruflanir (gáttatif, sínus hægsláttur, hraðtaktur, sleglahraðtaktur, sleglatif)

Æðar

Sjaldgæfar: Æðabólga

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Algengar: Hósti, sýking í efri öndunarvegi, nefstífla, skútabólga, kvillar í ennis- og kinnholum
Sjaldgæfar: Óþægindi í koki, kokbólga, barkakýlisbólga, mæði, berkjubólga, blóðnasir, nefslímubólga, þrængsl í öndunarfærum (respiratory congestion)

Meltingarfæri

Algengar: Kviðverkur, ógleði, niðurgangur, meltingartruflun
Sjaldgæfar: Hægðatregða, tannverkur, munnþurrkur, vindgangur, magabólga, uppköst

Lifur og gall

Tíðni ekki þekkt: Óeðlileg lifrarstarfsemi

Húð og undirhúð

Sjaldgæfar: Hárlos, húðbólga, húðþurrkur, roðapöt, andlitsroði, ljósnæmi, kláði, útbrot, ofsakláði, sviti

Stoðkerfi og stoðvefur

Algengar: Vöðvakrampar, bakverkur, verkur í fótleggjum, vöðvaþrautir
Sjaldgæfar: Verkur í handleggjum, bólga í liðamótum, verkur í hné, stoðkerfisverkur, axlarverkur, stirðleiki, liðverkur, liðbólga, mjaðmarverkur, vefjagigt, vöðvaslappleiki
Tíðni ekki þekkt: rákvöðvalýsa

Nýru og þvaggæri

Sjaldgæfar: Þvaglát að nóttu, tíð þvaglát, þvaggærasýking

Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar: Minnkuð kynhvöt, getuleysi

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Þróttleysi, þreyta, brjóstverkur
Sjaldgæfar: Bjúgur í andliti, sótthiti

Rannsóknaniðurstöður

Algengar: Blóðkalíumhækkun, væg lækkun á blóðkornaskilum og blóðrauða
Sjaldgæfar: Væg aukning á þvagefnis- og kreatínígildum í sermi
Koma örsjaldan fyrir: Aukning á lifrarendímum og bílírúbíni.

Hýdróklórtíazið

Blóð og eitlar

Sjaldgæfar: Kyrningahrap, vanmyndunarblóðleysi, blóðlýsublóðleysi, hvítkornafæð, purpuri, blóðflagnafæð

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: Bráðaofnæmisviðbrögð

Efnaskipti og næring

Sjaldgæfar: Lystarleysi, blóðsykurshækkun, þvagsýrudreyri, blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun

Geðræn vandamál
Sjaldgæfar: Svefnleysi

Taugakerfi
Algengar: Höfuðverkur

Augu
Sjaldgæfar: Tímabundin þokusýn, gulsýni

Æðar
Sjaldgæfar: Æðabólgudrep (æðabólga, húðæðabólga)

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti
Sjaldgæfar: Andnað þar með talið lungnabólga og lungnabjúgur

Meltingarfæri
Sjaldgæfar: Munnvatnskirtlabólga, krampar, erting í maga, ógleði, uppköst, niðurgangur, hægðatregða

Lifur og gall
Sjaldgæfar: Gula (gallteppa í lifur), brisbólga

Húð og undirhúð
Sjaldgæfar: Ljósnaemi, ofsakláði, eitrunardrep í húðþekju

Stoðkerfi og stoðvefur
Sjaldgæfar: Vöðvakrampar

Nýru og þvaggfæri
Sjaldgæfar: Sykurmiga, millivefs nýrabólga, starfstruflun nýrna, nýrnabilun

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað
Sjaldgæfar: Sótthiti, sundl

4.9 Ofskömmtnun

Engar sértækar upplýsingar eru fyrir hendi um meðferð við ofskömmtnun Lopress Comp. Meðferðin er stuðningsmeðferð ásamt meðferð við einkennum. Stöðva skal Lopress Comp meðferð og hafa náði eftirlit með sjúklingnum. Ráðlagt er að framkalla uppköst ef inntaka hefur nýlega átt sér stað og leiðréttá skal vökvaþurrð, blóðsaltajafnvægi, lifrardá og láþrýsting með viðurkenndum aðferðum.

Lósartan

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi varðandi ofskömmtnun Lopress Comp hjá mönnum. Mestar líkur eru á að einkennum ofskömmtnunar væru lágþrýstingur og hraðtaktur; hægtaktur gæti átt sér stað frá utansemju (skreyjutauga) örvun. Ef lágþrýstingur með einkennum kemur fram skal veita stuðningsmeðferð.

Hvorki lósartan né virka umbrotsefni þess er hægt að fjarlægja með blóðskilun.

Hýdróklórtíazíð

Algengustu merki og einkenni sem fram koma eru vegna blóðsaltataps (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðlækkun, blóðnatríumlækkun) og vessaþurrðar vegna of mikillar þvagræsingar. Ef digitalis hefur einnig verið gefið getur blóðkalíumlækkunin ýtt undir hjartsláttartruflanir.

Að hve miklu leyti hægt er að fjarlægja hýdróklórtíazíð með blóðskilun, er ekki ljóst.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angiótensín II blokkar í blöndum með þvagræsilyfjum, ATC flokkur: C09DA01

Lósartan-hýdróklórtíazíð

Sýnt hefur verið fram á að efnasamsetning Lopress Comp hefur samleggjandi blóðþrýstingslækkandi áhrif og lækkar þannig blóðþrýsting meira en hvor efnisþáttur fyrir sig.

Þessi áhrif eru talin vera vegna samverkandi áhrifa beggja efnisþátta. Ennfremur eykur hýdróklórtíazíð renínvirkni í plasma og seytun aldósteróns, veldur kalíumlækkun í sermi og eykur styrk angióteníns II, vegna þvagræsiáhrifa sinna. Með gjöf lósartans verður hömlun á allri lífeðlisfræðilegri mikilvægri verkun angiótensíns II og vegna aldósterón-hamlandi áhrifa gæti það unnið gegn kalíumtapinu sem verður af völdum þvagræsilyfsins.

Sýnt hefur verið fram á að lósartan veldur vægri og tímabundinni þvagsýrumigu.

Hýdróklórtíazíð veldur í meðallagi mikilli hækkun á þvagsýru; samsetning lósartans og hýdróklórtíazíðs virðist geta dregið úr þvagsýruhækkun í blóði af völdum þvagræsilyfja.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif Lopress Comp vara í 24 klukkustundir.

Í klínískum rannsóknum sem stóðu yfir í a.m.k. eitt ár héldust blóðþrýstingslækkandi áhrifin við áframhaldandi meðferð.

Þrátt fyrir marktæka lækkun á blóðþrýstingi, hafði gjöf Lopress Comp engin klínískt marktæk áhrif á hjartsláttartíðni. Í klínískum rannsóknum á 12 vikna meðferð með lósartan 50 mg/hýdróklórtíazíð 12,5 mg lækkaði lægsti þanbilsþrýstingur í sitjandi stöðu um 13,2 mmHg að meðaltali.

Lopress Comp hefur blóðþrýstingslækkandi verkun hjá konum og körlum, hjá fólki af svarta kynstofninum og þeim sem ekki eru af svarta kynstofninum og hjá yngri (< 65 ára) og öldruðum (≥ 65 ára) sjúklingum og það hefur verkun á háþrýsting af öllum stigum.

Lósartan

Lósartan er samtengdur angiótensín II viðtaka (gerð AT₁) blokki til inntöku. Angiótensín II, sem er öflugur æðaþrengir, er aðal virka hormónið í renín-angiótensín kerfinu og er mikilvægur ákvarðandi þáttur í lífeðlismeinafræði háþrýstings. Angiótensín II binst AT₁ viðtakanum sem er í fjölmörgum vefjum (t.d. sléttum vöðvum í æðum, nýrnahettum, nýrum og hjarta) og gegnir margvíslegum líffræðilega mikilvægum hlutverkum, þ.á m. æðasamdrætti og losun aldósteróns. Angiótensín II örvar einnig fjölgun sléttra vöðvafrumna.

Lósartan blokkar AT₁ viðtakann sértækt. *In vitro* og *in vivo* blokka bæði lósartan og karboxýlsýran sem er lyfjafræðilega virkt umbrotsefni þess, E-3174, alla lífeðlisfræðilega mikilvæga virkni angiótensíns II, óháð því hvaðan það er upprunnið og hvaða efnaferlum það tekur þátt í.

Lósartan hefur hvorki örvandi áhrif né blokkar það aðra hormónaviðtaka eða jónagöng sem eru mikilvæg í stýringu á hjarta- og æðakerfinu.

Lósartan hamlar heldur ekki ACE (kínasa II), ensímið sem brýtur niður bradykínín. Af þessu leiðir að engin aukning er því á óæskilegum bradykínín-miðluðum aukaverkunum.

Meðan á gjöf lósartans stendur verður aukin renínvirkni í plasma (plasma renin activity, PRA) þar sem neikvæð afturvirkni angiótensíns II á renínlosun er ekki lengur til staðar. Aukning á renínvirkni í plasma leiðir til aukins angiótensíns II í plasma. Þrátt fyrir þessa aukningu helst blóðþrýstingslækkandi verkun og einnig helst aldósterónþéttni í blóði lág, sem gefur til kynna áhrifaríka blokkun á angiótensín II viðtakanum. Eftir að gjöf lósartans var stöðvuð féllu renínvirkni í plasma og gildi angiótensíns II aftur að grunnlínugildum innan þriggja daga.

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

Í rannsókn sem var sérstaklega hönnuð til að meta tíðni hósta hjá sjúklingum á meðferð með lósartani samanborið við sjúklinga á meðferð með ACE hemlum, var tíðni hósta sem tilkynnt var um af sjúklingum sem fengu lósartan eða hýdróklórtíazíð svipuð og marktækt minni en hjá sjúklingum á meðferð með ACE hemli. Að auki, í heildargreiningu á 16 tvíblindum klínískum rannsóknum hjá 4.131 sjúklingum var tíðni hósta, sem greint var frá sem aukaverkun, hjá sjúklingum á lósartani svipuð (3,1%) og hjá sjúklingum á meðferð með lyfleysu (2,6%) eða hýdróklórtíazíði (4,1%), en aftur á móti var tíðnin með ACE hemlum 8,8%.

Hjá sjúklingum með háþrýsting og prótein í þvagi en ekki sykursýki, dregur gjöf lósartanskalíums marktækt úr próteini í þvagi, hlutaútskilnaði albúmíns og IgG. Lósartan viðheldur gauklasíunarhraða og dregur úr síunarhlutfalli. Almenn veldur lósartan lækkun á þvagsýru í sermi (venjulega < 0,4 mg/dl) sem var viðvarandi í langtímameðferð.

Lósartan hefur engin áhrif á ósjálfráð viðbrögð og engin viðvarandi áhrif á noradrenalín í plasma.

Hjá sjúklingum með bilun í vinstri slegli höfðu 25 mg og 50 mg skammtar af lósartani jákvæð blóðafllfræðileg áhrif og jákvæð áhrif á taugahormón, sem einkenndust af auknu útfalli hjartans (cardiac index) og minnkuðum lungnafleygþrýstingi (pulmonary capillary wedge pressure), minnkuðu viðnámi í æðakerfinu, lækkuðum almennum slagæðaþrýstingi og hjartslætti, lækkun aldósteróns og noradrenalíns í blóðrás, raðað eftir mikilvægi.

Ef lágþrýstingur kom fyrir hjá þessum hjartabilunarsjúklingum var það háð lyfjaskammtinum.

Rannsóknir á háþrýstingi

Í klínískum samanburðarrannsóknum olli gjöf lósartans einu sinni á dag tölfræðilega marktækri lækkun á slagbils- og þanbils þrýstingi hjá sjúklingum með vægan til í meðallagi mikinn háþrýsting af óþekktum orsökum (essential). Mælingar á blóðþrýstingi 24 klst. eftir skammt samanborið við 5-6 klst. eftir skammt sýndu blóðþrýstingslækkun yfir 24 klukkustunda tímabil. Blóðþrýstingslækkandi áhrifin fylgdu eðlilegri dægursveiflu. Blóðþrýstingslækkunin í lok skammtabilsins var 70-80% af áhrifunum sem mældust 5-6 klukkustundum eftir skammt.

Þegar lósartan meðferð var hætt hjá sjúklingum með háþrýsting leiddi það ekki til skyndilegrar blóðþrýstingshækkunar (bakslags). Þrátt fyrir greinilega lækkun á blóðþrýstingi hafði lósartan engin klínísk marktæk áhrif á hjartsláttartíðni.

Lósartan er jafnvirkt hjá körlum og konum og hjá yngri (undir 65 ára aldri) og öldruðum sjúklingum með háþrýsting.

LIFE rannsóknin

LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) rannsóknin var slembuð, þríblind samanburðarrannsókn við virkt lyf á 9.193 sjúklingum með háþrýsting á aldrinum 55 til 80 ára og ofstækkun vinstri slegils sem staðfest var með hjartarafriti (ECG). Sjúklingum var slembiraðað og fengu þeir einu sinni daglega annað hvort 50 mg af lósartani eða 50 mg af atenólóli. Ef markblóðþrýstingur (<140/90 mmHg) náðist ekki, var fyrst bætt við hýdróklórtíazíði (12,5 mg) og síðan, ef þörf var á, var skammturinn af lósartani eða atenólóli aukinn í 100 mg einu sinni á dag. Frekari blóðþrýstingslækkandi lyfjagjöf, að undanskildum ACE-hemlum, angíótensín II blokkum eða betablokkum var bætt við, ef þörf var á, til að ná markblóðþrýstingnum.

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

Aðallokupunktur rannsóknarinnar var samsettur úr sjúkdómum í hjarta- og æðakerfi og dánartíðni, en þetta var metið með lækkun á samanlagðri tíðni dauðsfalla vegna sjúkdóma í hjarta- og æðakerfi, heilablóðfalla og hjartadreps. Blóðþrýstingur hafði lækkað marktækt í svipuð gildi hjá báðum hópum. Niðurstöðurnar sýndu að meðferð með lósartani minnkaði áhættu um 13,0 % ($p=0,021$, 95% öryggisbil 0,77-0,98) samanborið við atenólól hjá sjúklingum sem náðu samsettum aðallokupunktinum. Þetta mátti aðallega rekja til lækkunar á tíðni heilablóðfalls. Meðferð með lósartan minnkaði hættu 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.

Hýdróklórtíazíð

Hýdróklórtíazíð er tíazíðþvagræsilyf. Verkunarháttur tíazíða til lækkunar blóðþrýstings er ekki að fullu þekktur. Tíazíð hafa áhrif á endurupptöku salta í nýrnarpíplum og auka útskilnað natríums og klóríðs í u.þ.b. jafn miklum mæli. Þvagræsandi verkun hýdróklórtíazíðs minnkar plasmarrúmmál, eykur plasma renín virkni og eykur aldósterón seytingu, og þar af leiðandi aukningu á kalíum- og bíkarbónattapi í þvagi og minnkun á kalíum í sermi.

Renín-aldósterón tengingunni er miðlað af angíótensín II og samtímis gjöf angíótensín II viðtaka blokka hefur því tilhneigingu til að snúa við kalíumtapi vegna tíazíð þvagræsilyfja.

Eftir inntöku hefst þvagræsing innan 2 klukkustunda, nær hámarki eftir u.þ.b. 4 klukkustundir og stendur í u.þ.b. 6-12 klukkustundir. Blóðþrýstingslækkandi áhrifin haldast í allt að 24 klukkustundir.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Lósartan

Eftir inntöku frásogast lósartan vel og er umbrotið í fyrstu umferð í lifur í virka karboxýlsýruumbrotsefnið og önnur óvirk umbrotsefni. Aðgengi lósartan taflna er u.þ.b. 33%. Meðalhámarksþéttni lósartans næst á 1 klukkustund og virka umbrotsefnisins á 3-4 klukkustundum. Engin klínísk marktæk áhrif komu fram á plasmáþéttni lósartans þegar lyfið var gefið inn með staðlaðri máltíð.

Dreifing

Lósartan

Bæði lósartan og virka umbrotsefni þess eru bundin plasmapróteínum $\geq 99\%$, aðallega albúmíni. Dreifingarrúmmál lósartans er 34 lítrar. Rannsóknir á rottum gefa til kynna að lósartan fari að litlu leyti yfir blóðheilapröskuldinn, ef nokkuð.

Hýdróklórtíazíð

Hýdróklórtíazíð fer yfir fylgju en ekki yfir blóðheilapröskuld. Það skilst út í brjóstamjólki.

Umbrot

Lósartan

Um það bil 14 % lósartans sem gefið er í bláæð eða til inntöku umbrotnar í virkt umbrotsefni. Eftir inntöku eða gjöf ^{14}C -merkts lósartanskalíums í bláæð, er geislavirkni í blóðrásinni fyrst og fremst frá lósartani og virka umbrotsefninu. Hjá u.þ.b. einu prósentu þeirra einstaklinga sem rannsakaðir voru sást lágmarks umbreyting á lósartan yfir í virka umbrotsefnið.

Auk virka umbrotsefnisins myndast óvirk umbrotsefni, þ.á m. tvö meginumbrotsefni sem myndast með hýdroxýltengingu bútýl hliðarkeðjunnar og eitt minni háttar umbrotsefni, N-2 tetrazól glúkúróníð.

Brotthvarf

Lósartan

Plasmaúthreinsun lósartans og virka umbrotsefnisins er u.þ.b. 600 ml/mín. og 50 ml/mín., hvort um sig. Úthreinsun lósartans og virka umbrotsefnisins um nýru er u.þ.b. 74 ml/mín. og 26 ml/mín., hvort um sig. Þegar lósartan er tekið inn skiljast u.þ.b. 4% af skammtinum óbreytt út með þvagi og u.þ.b. 6 % skammtsins skiljast út sem virkt umbrotsefni í þvagini. Lyfjahvörf lósartans og virka umbrotsefnis þess eru línuleg við lósartankalíum skammta sem nema allt að 200 mg.

Eftir inntöku fellur plasmáþéttni lósartans og virka umbrotsefnis þess með fjölveldisfalli og er lokahelmingunartími lósartans u.þ.b. 2 klukkustundir og virka umbrotsefnisins 6-9 klukkustundir. Marktæk uppsöfnun verður hvorki á lósartan né virka umbrotsefninu þegar gefinn er 100 mg skammtur einu sinni á dag.

Brotthvarf lósartans og umbrotsefna þess verður bæði með galli og þvagi. Eftir inntöku ¹⁴C-merktis lósartans hjá mönnum koma u.þ.b. 35% af geislavirkninni fram í þvagi og 58% í saur.

Hýdróklórtíazíð

Hýdróklórtíazíð umbrotnar ekki en brotthvarf þess er hratt um nýru. Þegar plasmaþéttni hefur verið fylgt eftir í a.m.k. 24 klst. hefur komið í ljós að helmingunartíminn í plasma er breytilegur, frá 5,6 klukkustundum til 14,8 klukkustunda. Að minnsta kosti 61% af þeim skammti sem tekinn er inn skilst út óbreyttur innan sólarhrings.

Ákveðnir sjúklingahópar

Lósartan-hýdróklórtíazíð

Plasmaþéttni lósartans og virka umbrotsefnis þess og frásog hádróklórtíazíðs hjá öldruðum sjúklingum með háþrýsting eru ekki marktækt frábrugðin því sem gerist hjá ungum háþrýstingssjúklingum.

Lósartan

Eftir inntöku hjá sjúklingum með væga til í meðallagi mikla skorpulifur af völdum áfengis, var plasmaþéttni lósartans 5 sinnum meiri en hjá ungum, karlkyns sjálfbóðaliðum og blóðþéttni virka umbrotsefnisins 1,7 sinnum meiri.

Hvorki er hægt að fjarlægja lósartan né virka umbrotsefnið með blóðskilun.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegri verkun, eiturverkunum á erfðæfni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Hugsanleg eituráhrif lósartan/hýdróklórtíazíð samsetningarinnar voru metin í langtíma rannsóknum á eiturverkunum á allt að sex mánaða tímabili hjá rottum og hundum eftir inntöku, og breytingarnar sem komu fram í þessum rannsóknum, þar sem samsetningin var notuð, voru aðallega af völdum lósartan. Gjöf samsetningarinnar lósartan/hýdróklórtíazíð leiddi til lækkunar á blóðgildum (rauðkorn, blóðrauði, blóðkornaskil), hækkunar á þvagefni í sermi, lækkunar í hjartaþyngd (án vefjafræðilegrar samsvörunar) og breytinga í meltingarvegi (skemmdir í slímhúð, sár, fleiður, blæðingar). Engar vísbendingar voru um fósturskemmandi áhrif hjá rottum eða kaninum sem fengu meðferð með lósartan/hýdróklórtíazíð samsetningunni. Eiturverkanir á fóstur hjá rottum komu fram sem væg aukning á umframrifum hjá F1 kynslóðinni, þegar kvenkyns rottur voru meðhöndlaðar fyrir og á meðan þær voru ungarfullar. Eins og fram kom í rannsóknum á lósartan einu sér, komu fram aukaverkanir á fóstur og nýbura, að meðtöldum eituráhrifum á nýru og fósturlát, hjá ungarfullum rottum þegar þær voru meðhöndlaðar með lósartan/hýdróklórtíazíð samsetningunni seint á meðgöngutímanum og/eða á meðan á mjólkurgjöf stóð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kjarni

Mannitól (E421)
Örkristallaður sellulósi
Natríum kroskarmellósi
Póvidon (K-30)
Magnesíum sterat

Filmuhúð

Hýprómellósi (3cP, 50cP)
Hýdroxýprópýl sellulósi
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól 400

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Þynnur:

Geymið við lægri hita en 25°C.

Töfluglös:

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkingar (PVC/PVDC/ál) og plastglös með LDPE loki

Þynnur: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 eða 100 filmuhúðaðar töflur.

Töfluglas: 100, 250 eða 500 filmuhúðaðar töflur

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf

Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður

Sími 550 3300

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/10/006/01-02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 25. mars 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

23. september 2011.