

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYF

1. HEITI LYFS

Losartan Medical Valley 12,5 mg filmuhúðaðar töflur
Losartan Medical Valley 50 mg filmuhúðaðar töflur
Losartan Medical Valley 100 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Losartan Medical Valley 12,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 12,5 mg af virka efninu lósartankalíum.
Losartan Medical Valley 50 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af virka efninu lósartankalíum.
Losartan Medical Valley 100 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af virka efninu lósartankalíum.

Hjálparefni með þekkta verkun:
Losartan Medical Valley 12,5 mg tafla
Laktósaeinhýdrat 25,27 mg
Losartan Medical Valley 50 mg tafla
Laktósaeinhýdrat 25,50 mg
Losartan Medical Valley 100 mg tafla
Laktósaeinhýdrat 51,00 mg

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðaðar töflur.

Losartan Medical Valley 12,5 mg tafla
Kringlóttar, bláar, filmuhúðaðar töflur.

Losartan Medical Valley 50 mg tafla
Kringlóttar, hvítar, filmuhúðaðar töflur.

Losartan Medical Valley 100 mg tafla
Kringlóttar, hvítar, filmuhúðaðar töflur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

- Meðferð við frumkomnum háþrýstingi (essential hypertension) hjá fullorðnum og börnum og unglingum 6 - 18 ára.
- Meðferð við nýrnasjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum með háþrýsting og sykursýki af tegund 2 með prótein í þvagi $\geq 0,5$ g/sólarhring sem hluti af meðferð við háþrýstingi (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).
- Meðferð við langvinnri hjartabilun hjá fullorðnum sjúklingum, þegar meðferð með angíótensín breytiensím hemlum (ACE-hemlum) er ekki talin henta vegna ósamrýmanleika, *sérstaklega hósta*, eða frábendingar. Ekki er mælt með að skipta yfir í meðferð með lósartani ef náðst hefur jafnvægi hjá sjúklingum með hjartabilun á ACE-hemli. Sjúklingar eiga að hafa útfall vinstri slegils $\leq 40\%$ og eiga að vera í klínísku jafnvægi og á viðurkenndri meðferð við langvinnri hjartabilun.
- Til að draga úr hættu á heilablóðfall hjá fullorðnum sjúklingum með háþrýsting og þykkun í vinstri slegli staðfesta með hjartalínuriti (sjá kafla 5.1, LIFE rannsókn, Kynstofn).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Hábrýstingur

Venjulegur upphafs- og viðhaldsskammtur er 50 mg einu sinni á dag hjá flestum sjúklingum. Hámarks blóðþrýstingslækkandi áhrif fást 3-6 vikum eftir að meðferð er hafin. Hjá sumum sjúklingum næst aukinn árangur með því að auka skammtinn í 100 mg einu sinni á dag að morgni til. Losartan Medical Valley má gefa með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum, sérstaklega með þvagræsilyfjum (t.d. hýdróklórótíazíð) (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Hábrýstingssjúklingar með sykursýki af tegund 2 með prótein í þvagi > 0,5 g/sólarhring

Venjulegur upphafsskammtur er 50 mg einu sinni á dag. Auka má skammtinn í 100 mg á dag háð blóðþrýstingssvörun eftir að mánuður er liðinn frá upphafi meðferðar. Losartan Medical Valley má gefa með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum (t.d. þvagræsilyfjum, kalsíumgangalokum, alfa- og beta-blokkum og lyfjum með miðlæga verkun) (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1) sem og með insúlíni og öðrum algengum sykursýkislyfjum (t.d. súlfónýlurealyfjum, glitazónlyfjum og glúkósíðasahemlum).

Hjartabilun

Venjulegur upphafsskammtur af lósartani hjá sjúklingum með hjartabilun er 12,5 mg einu sinni á dag. Skammtinn á yfirleitt að auka vikulega (þ.e. 12,5 mg á dag, 25 mg á dag, 50 mg á dag, 100 mg á dag, allt að hámarksskammti sem er 150 mg einu sinni á dag) eftir því hvað sjúklingurinn þolir.

Til að draga úr hættu á heilablóðfallhjá sjúklingum með hábrýsting og þykkun í vinstri slegli staðfesta með hjartalínuriti.

Venjulegur upphafsskammtur er 50 mg af Losartan Medical Valley einu sinni á dag. Að auki skal gefa lítinn skammt af hýdróklórótíazíði og/eða auka lósartanskammtinn í 100 mg einu sinni á dag, háð blóðþrýstingssvörun.

Sérstakir sjúklingahópar

Notkun hjá sjúklingum með minnkað blóðrúmmál:

Hjá sjúklingum með minnkað blóðrúmmál (t.d. þeim sem fá stóra skammta af þvagræsilyfjum) skal íhuga að hafa upphafsskammtinn 25 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.4).

Notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum í blóðskilun:

Aðlögun skammta í upphafi meðferðar er hvorki nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi né sjúklingum í blóðskilun.

Notkun hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi:

Íhuga á minni skammt hjá sjúklingum með sögu um skerta lifrarástarfsemi. Engin reynsla er af meðferð með lósartani hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarástarfsemi. Því má ekki nota lósartan hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarástarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Börn

6 mánaða – yngri en 6 ára

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum á aldrinum 6 mánaða til yngri en 6 ára. Þær upplýsingar sem liggja fyrir koma fram í kafla 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að veita ráðleggingar um skömmtun.

6 ára til 18 ára

Hjá sjúklingum sem geta gleypst töflur er ráðlagður skammtur 25 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum >20 til <50 kg. (Í undantekningar tilfellum má auka skammtinn í hámark 50 mg einu sinni á dag). Skammtinn þarf að aðlaga eftir svörun blóðþrýstings.

Hjá sjúklingum >50 kg er venjulegur skammtur 50 mg einu sinni á dag. Í undantekningar tilfellum má auka skammtinn í allt að 100 mg einu sinni á dag. Dagskammtar yfir 1,4 mg/kg (eða stærri en 100 mg) hafa ekki verið rannsakaðir hjá börnum.

Lósartan er ekki ráðlagt til notkunar hjá börnum yngri en 6 ára vegna þess að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá þessum sjúklingahópi.

Ekki er mælt með notkun lyfsins hjá börnum með gauklasíunarhraða < 30 ml/mín./1,73 m², vegna þess að engar upplýsingar liggja fyrir (sjá einnig kafla 4.4).

Enn fremur er lósartan ekki ráðlagt hjá börnum með skerta lifrarstarfssemi (sjá einnig kafla 4.4).

Aldraðir

Íhuga á að hefja meðferð með 25 mg skammti hjá sjúklingum eldri en 75 ára, þó yfirleytt sé ekki þörf á því að breyta skömmtum fyrir aldraða.

Lyfjagjöf

Losartan töflur á að gleypa með glasi af vatni.

Losartan Medical Valley má gefa með eða án matar.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 4.4 og 6.1 .
- Annar eða síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi.
- Ekki má nota Losartan Medical Valley samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi

Ofnæmisþjúgur (angioedema). Fylgjast á vel með sjúklingum með sögu um ofnæmisþjúg (þrota í andliti, vörum, hálsi og/eða tungu) (sjá kafla 4.8).

Lágþrýstingur og truflun á blóðsalta-/vökvajafnvægi

Hjá sjúklingum sem hafa minnkað blóðrúmmál og/eða natríumburrð, vegna kröftugrar þvagræsandi meðferðar, eru á saltskertu fæði, með niðurgang eða uppköst, getur lágþrýstingur með einkennum komið fram, einkum eftir fyrsta skammt og eftir að skammtur hefur verið aukinn. Slíkt ástand þarf að leiðrétta áður en lósartan er gefið, eða nota lægri upphafsskammt (sjá kafla 4.2). Þetta á einnig við um börn 6 til 18 ára.

Truflun á blóðsaltajafnvægi

Truflun á blóðsaltajafnvægi er algeng hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, hvort sem þeir eru með sykursýki eða ekki, og því á að fylgjast sérstaklega með þeim. Í klínískri rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla var tíðni kalíumhækkunar í blóði hærri hjá hópnum sem fékk lósartan en hjá hópnum sem fékk lyfleysu (sjá kafla 4.8). Því á að fylgjast vel með plasmabéttni kalíums svo og gildum kreatínínúthreinsunar, sérstaklega á að fylgjast vel með sjúklingum með hjartabilun og kreatínínúthreinsun á bilinu 30-50 ml/mín.

Ekki er mælt með samhliða notkun á kalíumsparandi þvagræsilyfjum, kalíumuppbót og saltauppbót sem inniheldur kalíum eða öðrum lyfjum sem geta aukið styrk kalíums í sermi (t.d. lyf sem innihalda trímétóprím) ásamt lósartani (sjá kafla 4.5).

Skert lifrarstarfsemi

Á grundvelli upplýsinga um lyfjahvörf þar sem fram kom marktækt hærri plasmabéttni lósartans hjá sjúklingum með skorpulifur, á að íhuga að gefa sjúklingum með sögu um skerta lifrarstarfsemi minni skammta af lósartani. Engin meðferðarreynsla er af lósartani hjá sjúklingum með alvarlega skerta

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

Ekki er mælt með lósartani handa börnum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Breytingar á nýrnastarfsemi, þ.á m. nýrnabilun, hafa sést vegna hömlunar á renín-angiótensínkerfinu (einkum hjá sjúklingum þar sem nýrnastarfsemin er háð renín-angiótensín-aldósterónkerfinu, svo sem þeim sem eru með alvarlega skerta hjartastarfsemi eða eru fyrir með starfstruflun í nýrum). Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið hefur einnig verið tilkynnt um aukið þvagefni í blóði og kreatínín í sermi sjúklinga sem hafa þrengsli í báðum nýrnaslagæðum eða hafa eitt nýra og þrengsli í nýrnaslagæðinni til þess. Þessar breytingar á nýrnastarfsemi geta gengið til baka þegar meðferð er hætt. Fara á varlega í að nota lósartan hjá sjúklingum með þrengsli í báðum nýrnaslagæðum eða sem hafa eitt nýra og þrengsli í nýrnaslagæðinni til þess.

Notkun hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með notkun lyfsins hjá börnum með gauklasíunarhraða $< 30 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2$, vegna þess að engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.2).

Fylgjast skal vel með nýrnastarfsemi meðan á meðferð með lósartani stendur því hún getur versnað. Þetta á sérstaklega við þegar lósartan er gefið þegar líklegt er að aðrir kvillar leiði til skertrar nýrnastarfsemi (t.d. hiti og vökvatap).

Sýnt hefur verið fram á að samhliða notkun á lósartani og ACE-hemli skerðir nýrnastarfsemi. Því er ekki mælt með samhliða notkun þessara lyfja (sjá kafla 4.5).

Nýrnaígræðsla

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Frumkomið aldósterónheilkenni

Sjúklingar með frumkomið aldósterónheilkenni (primary aldosteronism) bregðast almennt ekki við blóðþrýstingslækkandi lyfjum sem verka með því að hamlar renín-angiótensínkerfinu. Því er ekki mælt með notkun lósartan.

Kransæða- og heilæðasjúkdómar

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

Hjartabilun

Eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiótensínkerfið er hætta á alvarlegum slagæðalágþrýstingi og (oft bráðri) skertri nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með hjartabilun, hvort heldur þeir eru með skerta nýrnastarfsemi eða ekki.

Reynsla af meðferð með lósartani hjá sjúklingum með hjartabilun og samhliða alvarlega skerta nýrnastarfsemi, hjá sjúklingum með hjartabilun (í IV. flokki NYHA) svo og sjúklingum með hjartabilun og einkenni lífshættulegra hjartsláttartruflana er ekki nægjanleg. Því á að fara varlega í að nota lósartan hjá þessum sjúklingahópum. Fara á varlega í að gefa lósartan ásamt beta-blokkum (sjá kafla 5.1).

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

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

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterón-kerfinu

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angíótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Ofnæmisbjúgur í görnum

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisbjúg í görnum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með angíótensín II viðtaka blokkum, þar með talið lósartan (sjá kafla 4.8). Þessir sjúklingar voru með kvíðverki, ógleði, uppköst og niðurgang. Einkennin hurfu eftir að notkun angíótensín II viðtakablokka var hætt. Ef ofnæmisbjúgur í görnum greinist skal hætta notkun lósartan og hefja viðeigandi eftirlit þar til einkennin eru að fullu horfin.

Hjálparefni

Þetta lyf inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Meðganga

Ekki skal hefja notkun lósartans á meðgöngu. Konur sem ráðgera þungun eiga að skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem örugg notkun á meðgöngu hefur verið staðfest nema áframhaldandi meðferð með angíótensín II blokka sé talin nauðsynleg. Þegar þungun hefur verið staðfest skal hætta notkun lósartans strax og ef þörf er á, hefja aðra meðferð (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Önnur varnaðarorð og varúðarreglur

Eins og sést fyrir ACE-hemla, lósartan og aðra angíótensínblokka er blóðþrýstingslækkandi verkun þeirra hjá einstaklingum af svarta kynstofninum minni en hjá þeim sem ekki eru af svarta kynstofninum, hugsanlega vegna þess að lágt renínástand er algengara hjá einstaklingum með háþrýsting af svarta kynstofninum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf geta aukið blóðþrýstingslækkandi verkun lósartans. Samhliðanotkun með öðrum lyfjum sem geta orsakað lágþrýsting sem aukaverkun (svo sem þríhringlaga þunglyndislyf, geðrofslyf, baklófen og amífosín) getur aukið hættu á lágþrýstingi.

Lósartan umbrotnar aðallega fyrir tilstilli cytókróm P450 (CYP 2C9) í virka karboxýsýru-umbrotsefnið. Sýnt hefur verið fram á í klínískri rannsókn að flúkónasól (hemill á CYP2C9) dregur úr áhrifum virka umbrotsefnisins um u.þ.b. 50%. Fram kom að samhliðameðferð lósartans og rífampicíns (virkjar umbrotsensím) olli 40% lækkun á plasmáþéttni virka umbrotsefnisins. Klínískt vægi þessara áhrifa er óþekkt. Enginn munur kom fram á útsetningu við samhliðameðferð lyfsins með flúvastatíni (veikur hemill á CYP2C9).

Eins og við á um önnur lyf sem blokka angíótensín II eða áhrifum þess, getur samhliðanotkun annarra lyfja sem halda eftir kalíumi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja: amílóríð, tríamteren og spirónólaktón) eða geta aukið kalíumgildi (t.d. heparín), kalíumuppþót og sölt sem innihalda kalíum, leitt til kalíumhækkunar í sermi. Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf.

Tilkynnt hefur verið um afturkræfar hækkanir á litíumþéttni í sermi og eiturverkanir meðan á samhliða gjöf litíums og ACE-hemla stendur. Örsjaldan hefur einnig verið tilkynnt um þetta með angíótensín II viðtakablokkum. Fara á varlega í samhliða gjöf litíums og lósartans. Sé lífsnauðsynlegt að nota þessa samsetningu er ráðlagt að fylgjast með litíumgildum í sermi meðan á samhliða notkun stendur.

Þegar angíótensín II blokkar eru gefnir samhliða bólgueyðandi gígtarlyfjum (þ.e. sértækum COX-2 hemlum, acetylsalicýlsýru í bólgueyðandi skömmtum og ósértækum bólgueyðandi gígtarlyfjum), getur það veikt blóðþrýstingslækkandi áhrifin. Samhliðanotkun á angíótensín II hemlum eða þvagræsilyfjum og bólgueyðandi gígtarlyfjum getur leitt til aukinnar hættu á versnun á nýrnastarfsemi, þar með talið, hugsanleg bráð nýrnabilun, og aukning kalíums í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem fyrir hafa slæma nýrnastarfsemi. Þessa samsetningu á að nota með varúð, sérstaklega hjá öldruðum. Gefa á sjúklingum nægjanlegan vökva og íhuga á að fylgjast vel með nýrnastarfsemi eftir að meðferð á samsetningunni hefst og síðan reglulega eftir það.

Tvöfalda hömlun (t.d. með því að bæta ACE-hemli eða aliskíreni við angíótensín II viðtakablokka) skal takmarka við einstök skilgreind tilfelli og viðhafa nákvæmt eftirlit með blóðþrýstingi, nýrnastarfsemi og blóðsöltum. Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskíreni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Greipaldinsafi inniheldur efni sem hamla CYP450 ensínum og geta lækkað þéttni virka umbrotsefnis losartans sem getur dregið úr meðferðaráhrifum. Forðast skal neyslu greipaldinsafa meðan á meðferð með losartan töflum stendur.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki er mælt með notkun losartans á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota losartan á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Ekki er hægt að draga fullnægjandi ályktanir út frá faraldsfræðilegum rannsóknum varðandi hættu á fósturskemmdum eftir notkun ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu; samt sem áður er ekki hægt að útiloka lítilsháttar aukna áhættu. Vegna þess að ekki liggja fyrir fullnægjandi faraldsfræðilegar upplýsingar um áhættu við notkun angíótensín II viðtakablokka, gæti samskonar áhætta vera fyrir lyf af þessum flokki. Nema því aðeins að angíótensín II viðtakablokkameðferð sé talin lífsnauðsynleg, eiga konur sem ráðgera þungun að skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem örugg notkun á meðgöngu hefur verið staðfest. Þegar þungun hefur verið staðfest skal hætta notkun losartans strax og ef þörf er á, hefja aðra meðferð.

Vitað er að meðferð með angíótensín II viðtakablokka á öðrum eða síðasta þriðjungi meðgöngu getur valdið eiturveknum á fóstur manna (minnkuð nýrnastarfsemi, legvatnsþurrð, töf á beingerð höfuðkúpu) og haft eiturvekun á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, kalíumhækkun í blóði) (sjá einnig kafla 5.3). Hafi losartan verið notað á öðrum þriðjungi meðgöngu er mælt með ómskoðun á nýrnastarfsemi og höfuðkúpu.

Fylgjast skal vel með lágþrýstingi hjá ungabörnum mæðra sem hafa tekið losartan (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstagjöf

Vegna þess að engar upplýsingar liggja fyrir varðandi notkun losartans hjá konum með barn á brjósti, þá er ekki mælt með notkun losartans heldur mælt með 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 fyrirburar.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs og 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 hækkaður.

4.8 Aukaverkanir

Lósartan hefur verið metið í klínískum rannsóknum sem hér segir:

- í klínískri samanburðarrannsókn hjá >3000 fullorðnum sjúklingum 18 ára og eldri með frumkominn háþrýsting
- í klínískri samanburðarrannsókn hjá 177 sjúklingum 6 til 16 ára með háþrýsting
- í klínískri samanburðarrannsókn hjá >9000 sjúklingum, 55 til 80 ára með háþrýsting og þykknun í vinstri slegli (sjá LIFE rannsóknina, kafla 5.1)
- í klínískri samanburðarrannsókn hjá >7700 fullorðnum sjúklingum með langvinna hjartabilun (sjá ELITE I, ELITE II og HEAAL rannsóknirnar, kafla 5.1)
- í klínískri samanburðarrannsókn hjá >1500 sjúklingum, 31 árs og eldri með sykursýki af tegund 2 og prótein í þvagi (sjá RENAAL rannsóknina, kafla 5.1)

Í þessum klínísku rannsóknum var sundl algengasta aukaverkunin.

Aukaverkanir hér að neðan eru skráðar samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkum: 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 fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1. Tíðni aukaverkana metin út frá klínískum samanburðarrannsóknum við lyfleysu og reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkun	Tíðni aukaverkana eftir ábendingu				Annað
	Háþrýstingur	Sjúklingar með háþrýsting og þykknun í vinstri slegli	Langvinn hjartabilun	Háþrýstingur og sykursýki af tegund 2 með nýrna-sjúkdóm	Reynsla eftir markaðssetningu
Blóð og eitlar					
Blóðleysi			algengar		tíðni ekki þekkt
Blóðflagnafæð					tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi					
Ofnæmisviðbrögð, Bráðafnæmisviðbrögð, ofnæmisbjúgur* og æðabólga**					mjög sjaldgæfar
Geðræn vandamál					
Þunglyndi					tíðni ekki þekkt
Taugakerfi					
Sundl	algengar	algengar	algengar	algengar	
Svefnhöfgi	sjaldgæfar				
Höfuðverkur	sjaldgæfar		sjaldgæfar		
Svefntruflanir	sjaldgæfar				
Náladofi			mjög sjaldgæfar		
Mígreni					tíðni ekki þekkt
Bragðskynstruflun (dysgeusia)					tíðni ekki þekkt
Eyru og völundarhús					
Svimi	algengar	algengar			
Eyrnasuð					tíðni ekki þekkt

Aukaverkun	Tíðni aukaverkana eftir ábendingu				Annað
	Háþrýstingur	Sjúklingar með háþrýsting og þykkun í vinstri slegli	Langvinn hjartabilun	Háþrýstingur og sykursýki af tegund 2 með nýrna-sjúkdóm	Reynsla eftir markaðssetningu
Hjarta					
Hjartsláttarónot	sjaldgæfar				
Hjartaöng	sjaldgæfar				
Yfirlið			mjög sjaldgæfar		
Heilablóðfall			mjög sjaldgæfar		
Æðar					
(réttstöðu) lágþrýstingur (þ.m.t. skammtaháð réttstöðu áhrif)	sjaldgæfar		algengar	algengar	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti					
Mæði			sjaldgæfar		
Hósti			sjaldgæfar		tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri					
Kviðverkur	sjaldgæfar				
Harðlífi	sjaldgæfar				
Niðurgangur			sjaldgæfar		tíðni ekki þekkt
Ógleði			sjaldgæfar		
Uppköst			sjaldgæfar		
Ofnæmisbjúgur í görnum					koma örsjaldan fyrir
Lifur og gall					
Brisbólga					tíðni ekki þekkt
Lifrabólga					mjög sjaldgæfar
Brennguð lifrarstarfsemi					tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð					
Ofsakláði			sjaldgæfar		tíðni ekki þekkt
Kláði			sjaldgæfar		tíðni ekki þekkt
Útbrot	sjaldgæfar		sjaldgæfar		tíðni ekki þekkt
Ljósnæmi					tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og stoðvefur					
Vöðvaþrautir					tíðni ekki þekkt
Liðverkir					tíðni ekki þekkt
Rákvöðvalýsa					tíðni ekki þekkt
Nýru og þvaggfæri					
Skert nýrnastarfsemi			algengar		
Nýrnabilun			algengar		
Æxlunarfæri og brjóst					
Stinningarvandamál /getuleysi					tíðni ekki þekkt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á ikomustað					
Máttleysi	sjaldgæfar	algengar	sjaldgæfar	algengar	
Preyta	sjaldgæfar	algengar	sjaldgæfar	algengar	

Aukaverkun	Tíðni aukaverkana eftir ábendingu				Annað
	Háþrýstingur	Sjúklingar með háþrýsting og þykkun í vinstri slegli	Langvinn hjartabilun	Háþrýstingur og sykursýki af tegund 2 með nýrna-sjúkdóm	Reynsla eftir markaðssetningu
Bjúgur	sjaldgæfar				
Lasleiki					tíðni ekki þekkt
Rannsóknaniðurstöður					
Blóðkalíumhækkun	algengar		sjaldgæfar †	algengar ‡	
Hækkaður alanín amínótransferasi (ALT)§	mjög sjaldgæfar				
Hækkun á þvagefni í blóði, kreatíníni í sermi og kalíum í sermi			algengar		
Blóðnatríumlækkun					tíðni ekki þekkt
Blóðsykurslækkun				algengar	

* Þ.á m. þroti í barkakýli, raddglufu (glottis), andliti, vörum, koki og/eða tungu (sem veldur fyrirstöðu í öndunarvegi). Hjá sumum þessara sjúklinga hafði áður verið skráð tilfelli ofnæmisbjúgs í tengslum við gjöf annarra lyfja, þ.á m. ACE-hemla

** Þar með talið Schönlein- Henoch purpura

|| Einkum hjá sjúklingum með minnkað blóðrúmmál, t.d. sjúklingum með alvarlega hjartabilun eða sem eru á meðferð með stórum skömmtum af þvagfæraslyfjum

† Algengt hjá sjúklingum sem hafa fengið 150 mg af lósartani í stað 50 mg

‡ Í klínískri rannsókn á sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með nýrnaskemmdum hækkaði kalíum í blóði í >5,5 mmól/l hjá 9,9% sjúklinga sem fengu lósartan töflur og hjá 3,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

§ Hverfur venjulega eftir að gjöf er hætt

Eftirfarandi aðrar aukaverkanir komu oftast fyrir hjá sjúklingum sem fengu lósartan en þeim sem fengu lyfleysu (tíðni ekki þekkt): bakverkur, þvagfærasýkingar og influensulík einkenni.

Nýru og þvagfæri:

Vegna hömlunar á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu hefur verið tilkynnt um breytingar á nýrnastarfsemi, að meðtalinni nýrnabilun, hjá sjúklingum í áhættuhópi; þessar breytingar á nýrnastarfsemi geta gengið til baka þegar meðferð er hætt (sjá kafla 4.4).

Börn

Aukaverkanamunstur hjá börnum virðist vera svipað og það sem sést hjá fullorðnum sjúklingum. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hvað varðar börn.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einkenni eitrunar

Takmarkaðar upplýsingar eru til varðandi ofskömmun hjá mönnum. Líklegustu merki eitrunar eru lágþrýstingur og hraðtaktur. Hægsláttur gæti komið fram vegna parasympatískrar (vagal) örvunar.

Meðferð við eitrun

Ef lágþrýstingur með einkennum kemur fram skal innleiða stuðningsmeðferð.

Aðgerðir fara eftir því hvenær lyfið var tekið, hver einkennin eru og hversu alvarleg þau eru. Það á að hafa forgang að koma á jafnvægi á hjarta- og æðakerfið. Eftir inntöku er ráðlegt að gefa hæfilegan skammt af lyfjakolum. Eftir það á að fylgjast vandlega með lífsmörkum. Leiðrétta á lífsmörk ef þurfa þykir.

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angiótensín II blokkar, óblandaðir, ATC-flokkur: C09CA01.

Lósartan er samtengdur blokki á angiótensín II viðtakann (gerð AT₁) til inntöku. Angiótensín II hefur öflug æðapregjandi áhrif og er aðal virka hormónið í renín/angiótensínkerfinu og er mikilvægur, ákvarðandi þáttur í lífeðlismeinafræði háþrýstings. Angiótensín II binst AT₁ viðtakanum sem er til staðar í mörgum vefjum (t.d. sléttum vöðvum í æðum, nýrnahettum, nýrum og hjarta) og hefur mikilvæg líffræðileg áhrif, m.a. á æðasamdátt og losun aldósteróns. Angiótensín II örvar einnig myndun sléttra vöðvafrumna.

Lósartan blokkar AT₁ viðtakann sértækt. Lósartan og lyfjafraðilega virka karboxýlsýruumbrotsefni þess E-3174 hamla allri lífeðlisfræðilega mikilvægri verkun angiótensíns II, bæði *in vivo* og *in vitro*, óháð því hvaðan það er upprunið eða hvernig það er myndað.

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 (kínínasa II), ensíminu sem brýtur niður bradykínín. Af þessu leiðir að engin aukning verður á bradykínínmiðluðum aukaverkunum.

Meðan á lósartanmeðferð stendur verður aukin renínvirkni í plasma vegna þess að 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 plasma lág, sem gefur til kynna áhrifaríka blokkun á angiótensín II viðtakanum. Eftir notkun lósartans var hætt féllu renínvirkni í plasma og gildi angiótensíns II aftur að grunnlínugildum á þremur dögum.

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.

Rannsóknir á háþrýstingi

Í klínískum samanburðarrannsóknum varð tölfræðilega marktæk lækun á slagbils- og þanbilsþrýstingi hjá sjúklingum með vægan til í meðallagi mikinn frumkominn háþrýsting (essential hypertension), þegar lósartan var gefið einu sinni á dag. Mælingar á blóðþrýstingi 24 klst. eftir skammt og 5-6 klst. eftir skammt sýndu blóðþrýstingslækkun yfir 24 klst. Blóðþrýstingslækkandi áhrifin fylgdu eðlilegri dægursveiflu. Þegar 24 klst. voru liðnar frá lyfjagjöfnni var blóðþrýstingslækkunin u.þ.b. 70-80% af þeirri lækkun sem mældist 5-6 klst. eftir skammt.

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

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

LIFE rannsóknin

LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) rannsóknin var þríblind, slembuð samanburðarrannsókn við virkt lyf á 9.193 sjúklingum með háþrýsting sem voru á aldrinum 55 til 80 ára og höfðu þykknun í vinstri slegli sem staðfest var með hjartalínuriti. Sjúklingum var slembiraðað og fengu þeir einu sinni daglega annaðhvort 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 stækkaður í 100 mg einu sinni á dag. Öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum að frátöldum ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða beta-blokkum, var bætt við, ef þörf var á, til að ná markblóðþrýstingnum.

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

Aðalendapunktur 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, heilablóðfalls 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 aðalendapunktinum. Þetta mátti aðallega rekja til lækunar á tíðni heilablóðfalls. Meðferð með lósartani 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.

Kynstofn

Í LIFE rannsókninni voru einstaklingar af svarta kynstofninum sem fengu meðferð með lósartani í meiri hættu á að ná samsetta aðalendapunktinum, þ.e. fá hjarta- og æðasjúkdóma (t.d. hjartadrep, dauði af völdum hjarta- og æðasjúkdóms) og sérstaklega heilablóðfalls en sjúklingar af svarta kynstofninum sem fengu atenólól. Niðurstöðurnar sem komu fram fyrir lósartan samanborið við atenólól í LIFE rannsókninni hvað varðar sjúkdóma í hjarta- og æðakerfinu eða dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma eiga ekki við sjúklinga af svarta kynstofninum með háþrýsting og þykknun vinstri slegils.

RENAAL rannsóknin

RENAAL (The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) rannsóknin var alþjóðleg, klínísk samanburðarrannsókn með 1.513 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og prótein í þvagi. Sjúklingarnir höfðu ýmist háþrýsting eða ekki. 751 sjúklingur fékk meðferð með lósartani.

Markmið rannsóknarinnar var að sýna fram á hver væru nýrnaverndandi áhrif lósartankalíums umfram ávinning þess af lækkun blóðþrýstings.

Sjúklingar með prótein í þvagi og 1,3 - 3,0 mg/dl af kreatíníni í sermi var slembiraðað í hópa sem fengu annars vegar 50 mg af lósartani einu sinni á dag, skammtar voru aðlagðir ef þörf var á, að blóðþrýstingssvörun og hins vegar lyfleysu, byggða á hefðbundinni blóðþrýstingslækkandi meðferð sem ekki innihélt ACE-hemla og angíótensín II blokka.

Rannsóknarlæknar fengu fyriræmi um að auka rannsóknarlyfið í 100 mg daglega eftir þörfum; 72% sjúklinga tóku 100 mg dagsskammt megnið af tímanum. Öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum (þvagræsilyfjum, kalsíumgangalokum, alfa- og beta-blokkum og einnig lyfjum með miðlæga verkun) var hægt að bæta við eftir því sem þörf var á hjá báðum hópum. Sjúklingunum var fylgt eftir í allt að 4,6 ár (að meðaltali 3,4 ár). Aðalendapunktur rannsóknarinnar var samsettur endapunktur byggður á tvöföldun kreatíníns í sermi, nýrnabilun á lokastigi (þörf á blóðskilun eða nýrnaigræðslu) eða dauða.

Niðurstöðurnar sýndu fram á að 16,1% minni hætta ($p=0,022$) var á samsettum endapunkti við meðferð með lósartan (327 tilfelli) miðað við lyfleysu (359 tilfelli). Einstök og samsett tilvik samsettu aðalendapunktanna sýndu fram á marktæk minni hættu á eftirfarandi hjá hópnum sem fékk lósartan: 25,3% minni hætta var á tvöföldun kreatínins 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 kreatínins í sermi eða nýrnabilun á lokastigi ($p=0,01$).

Ekki var marktækur munur á tíðni dauðsfalla af hvaða ástæðu sem var 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 lyfleysuhópinn.

HEAAL rannsóknin

Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan (HEAAL) rannsóknin var klínísk samanburðarrannsókn sem gerð var um allan heim á 3.834 18 til 98 ára sjúklingum með hjartabilun (NYHA flokkun II-IV), sem ekki þoldu meðferð með ACE-hemlum. Sjúklingum var slembiraðað til að fá 50 mg eða 150 mg af lósartani einu sinni á dag, til viðbótar við hefðbundna meðferð án ACE-hemla.

Sjúklingum var fylgt eftir í meira en 4 ár (miðgildi lengdar eftirfylgni var 4,7 ár). Aðalmælibreyta rannsóknarinnar var samsett breyta sem innihélt dauðsföll af öllum orsökum eða sjúkrahúsinnlagnir vegna hjartabilunar.

Niðurstöður sýndu að meðferð með 150 mg af lósartani (828 tilvik) leiddi til 10,1% minnkunar á áhættu borið saman við meðferð með 50 mg af lósartani (889 tilvik) ($p=0,027$; 95% öryggismörk 0,82-0,99) meðal þeirra sjúklinga sem uppfylltu skilyrði hinnar samsettu aðalmælibreytu. Þetta var einkum vegna færri sjúkrahúsinnlagna vegna hjartabilunar. Meðferð með 150 mg af lósartani minnkaði hættu á sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar um 13,5% borið saman við meðferð með 50 mg af lósartani ($p=0,025$; 95% öryggismörk 0,76-0,98). Tíðni dauðsfalla af öllum orsökum var ekki marktækt mismunandi í meðferðarhópnum. Skert nýrnastarfsemi, lágþrýstingur og hækkun á kalíum í blóði voru algengari í hópnum sem fékk 150 mg af lósartani en í hópnum sem fékk 50 mg af lósartani, en þessar aukaverkanir leiddu ekki til þess að marktækt fleiri hættu þátttöku í rannsókninni í hópnum sem fékk 150 mg af lósartani.

ELITE I og ELITE II rannsóknir

Í 48 vikna ELITE rannsókninni á 722 sjúklingum með hjartabilun (II-IV Flokkur NYHA), var enginn greinanlegur munur á aðalendapunktinum sem var langvarandi breyting á nýrnastarfsemi milli sjúklinga á lósartan meðferð og þeirra sem voru á kaptópríl meðferð. Niðurstaðan úr ELITE I rannsókninni, að lósartan dró úr dánartíðni samanborið við kaptópríl, var ekki staðfest í ELITE II rannsókninni sem á eftir kom og greint er frá hér á eftir.

Í ELITE II rannsókninni 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). Aðalendapunktur þessarar framvirku rannsóknar var dauði af hvaða ástæðu sem var.

Í þessari rannsókn var 3.152 sjúklingum með hjartabilun (II-IV Flokkur NYHA) fylgt eftir í nærri tvö ár (að miðgildi í 1,5 ár) til að meta hvort lósartan lækkaði heildardánartíðni af hvaða ástæðu sem er meira en kaptópríl. Aðalendapunkturinn sýndi ekki tölfræðilega marktækan mun á lósartani og kaptópríli m.t.t. fækkunar dauðsfalla af hvaða ástæðu sem var.

Í báðum þessum klínísku samanburðarstýrðu (ekki lyfleysustýrðu) rannsóknum hjá sjúklingum með hjartabilun þoldist lósartan betur en kaptópríl, sem mælt var sem marktækt minna brottfall sjúklinga úr rannsókninni vegna aukaverkana og tíðni hósta var marktækt lægri.

Aukin tíðni dauðsfalla kom í ljós í ELITE II rannsókninni í litlum undirhóp (22% af öllum sjúklingum með hjartabilun) sem tóku beta-blokka í upphafi.

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterón kerfinu

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaeðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri. VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hættu á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð. Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfalls (stroke) voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Börn

Börn með háþrýsting

Blóðþrýstingslækkandi áhrif lósartan voru staðfest í klínískri rannsókn þar sem 177 börn með háþrýsting á aldrinum 6 til 16 ára, með líkamspunga > 20 kg og gauklasíunarhraða > 30 ml/mín./1,73 m². Sjúklingar sem vógu > 20 kg til < 50 kg fengu ýmist 2,5 mg, 25 mg eða 50 mg af lósartani á sólarhring. Sjúklingar sem vógu > 50 kg fengu ýmist 5 mg, 50 mg eða 100 mg af lósartani á sólarhring. Þegar þrjár vikur voru liðnar lækkaði lósartan sem gefið var einu sinni á dag lægsta blóðþrýstinginn háð skammti.

Hjá öllum kom fram skammtasvörun. Skammtasvörunin kom mjög augljóslega í ljós hjá hópnum sem fékk minnstan skammt miðað við skammtinn sem fékk meðaldagsskammt (tímabil I: -6,2 mmHg miðað við -11,65 mmHg) en hafði minnkað þegar meðaldagsskammtur er borinn saman við hópinn sem fékk háan skammt (tímabil I: -11,65 mmHg á móti -12,21 mmHg). 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.

Niðurstöður voru staðfestar á tímabili II í rannsókninni þegar sjúklingum var slembiraðað til að halda áfram á lósartani eða lyfleysu eftir þriggja vikna meðferð. Munurinn á blóðþrýstingnum jókst eins og í samanburð hjá sjúklingum á lyfleysu var mest hjá sjúklingum sem fengur meðaldagsskammt (6,70 mmHg meðaldagsskammtur miðað við 5,38 mmHg við háan skammt). Hækkunin á lágmarks þanbilsþrýstingi var þó sú sama hjá sjúklingum á lyfleysu og þeim sem héldu áfram á minnsta skammti af lósartani í hverjum hópi, sem benti enn og aftur til þess að minnsti skammtur hjá hverjum hópi hefði ekki marktæk blóðþrýstingslækkandi áhrif.

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

Langtímaverkun blóðþrýstingslækkandi meðferðar með lósartani í æsku til að draga úr hjarta- og æðasjúkdómum og dauðsföllum af þeirra völdum hefur ekki verið staðfest.

Áhrif lósartans á próteinmigu voru metin í 12 vikna lyfleysu og virkt stýrðri (amlódipín) klínískri rannsókn hjá börnum með háþrýsting og próteinmigu (N=60) og eðlilegan blóðþrýsting og próteinmigu (N=246). Próteinmiga var skilgreind sem prótein í þvagi/kreatínin hlutfall $\geq 0,3$. Sjúklingar með háþrýsting (6 ára til 18 ára) fengu slembiraðað annaðhvort lósartan (n=30) eða amlódipín (n=30). Sjúklingar með eðlilegan blóðþrýsting (1 árs til 18 ára) fengu slembiraðað annað hvort lósartan (n=122) eða lyfleysu (n=124). Lósartan var gefið í skömmtum 0,7 mg/kg til 1,4 mg/kg (upp að hámarksskammti 100 mg á dag). Amlódipín var gefið í skömmtum 0,05 mg/kg til 0,2 mg/kg (upp að hámarksskammti 5 mg á dag).

Í heildina, eftir 12 vikna meðferð, þá mældust sjúklingar sem fengu lósartan með tölfraðilega marktæka lækkun frá grunnlínu í próteinmigu um 36% miðað við 1% hækkun hjá lyfleysu/amlódipín hóp ($p < 0,001$). Sjúklingar með háþrýsting sem fengu lósartan mældust með lækkun frá grunnlínu próteinmigu um -41,5% (95% CI -29,9; -51,1) miðað við +2,4% (95% CI -22,2; 14,1) í amlódipín hópnum. Lækkun bæði í slagbils blóðþrýstingi (systolic) og þanbils blóðþrýstingi (diastolic) var meiri í lósartan hópnum (-5,5/-3,8 mmHg) miðað við amlódipín hópinn (-0,1/+0,8 mmHg). Hjá börnum með eðlilegan blóðþrýsting greindist lítil lækkun í lósartan hópnum (-3,7/-3,4 mmHg) miðað við lyfleysu. Ekki sást marktæk fylgni milli lækkunar í próteinmigu og blóðþrýstings, samt sem áður er hugsanlegt að lækkun á blóðþrýstingi hafi að hluta til verið vegna minnkunar í próteinmigu í lósartan meðferðar hópnum.

Langtímaáhrif lósartans hjá börnum með próteinmigu voru rannsökuð hjá börnum að 3 ára aldri í opnum framlengdum hluta rannsóknarinnar þar sem öllum sjúklingum sem höfðu lokið 12 vikna grunnrannsókn var boðin þátttaka. Alls tóku 268 sjúklingar þátt í opna framlengda hluta rannsóknarinnar. Þeim var slembiraðað að nýju og fengu þeir annaðhvort lósartan (N=134) eða enalapril (N=134) og var 109 sjúklingum fylgt eftir í 3 ár eða lengur (þar sem fyrirfram skilgreindur lokapunktur var að > 100 sjúklingum væri fylgt eftir í 3 ár í framlengdu rannsókninni). Skammtar lósartans voru á bilinu 0,30 til 4,42 mg/kg/sólarhring og skammtar enalaprils á bilinu 0,02 til 1,13 mg/kg/sólarhring samkvæmt ákvörðun rannsóknarlæknisins. Í flestum tilvikum var sjúklingum ekki gefinn stærri skammtur en hámarksskammtur á sólarhring, 50 mg fyrir < 50 kg líkamsþyngd og 100 mg fyrir > 50 kg líkamsþyngd í framlengda hluta rannsóknarinnar.

Í stuttu máli sýna niðurstöður framlengdu rannsóknarinnar um öryggi að lósartan þoldist vel og leiddi til viðvarandi minnkunar próteina í þvagi án umtalsverðrar breytingar á gaukulsíunarhraða (GFR) á þriggja ára tímabili. Hjá sjúklingum með eðlilegan blóðþrýsting (n=205) hafði enalapril, borið saman við lósartan, tölulega meiri áhrif á próteinmigu (-33,0% (95%CI -47,2; -15,0) samanborið við -16,6% (95%CI -34,9; 6,8)) og á gaukulsíunarhraða (9,4 (95%CI 0,4; 18,4) samanborið við -4,0 (95%CI -13,1; 5,0) ml/mín/1,73 m²). Hjá sjúklingum með háþrýsting (n=49) hafði lósartan tölulega meiri áhrif á próteinmigu (-44,5% (95%CI -64,8; -12,4) samanborið við -39,5% (95%CI -62,5; -2,2)) og gaukulsíunarhraða (18,9(95%CI 5,2; 32,5) samanborið við -13,4(95%CI -27,3; 0,6)) ml/mín/1,73 m².

Opin klínísk rannsókn með mismunandi skömmtum var gerð til að kanna öryggi og verkun lósartans hjá börnum með háþrýsting á aldrinum 6 mánaða til 6 ára. Alls var 101 sjúklingi slembiraðað til að fá opna meðferð með einum af þremur mismunandi skömmtum af lósartani: litlum skammti sem var 0,1 mg/kg/dag (N=33), miðlungsstórum skammti sem var 0,3 mg/kg/dag (N=34), eða stórum skammti sem var 0,7 mg/kg/dag (N=34). Af þessum börnum voru 27 ungbörn sem var skilgreint sem börn á aldrinum 6 mánaða til 23 mánaða. Skammtur rannsóknarlyfsins var hækkaður smám saman í næstu stærð skammts eftir 3, 6 og 9 vikur hjá þeim sjúklingum sem höfðu ekki náð blóðþrýstingsmarkmiði og voru ekki komnir á hámarksskammt (1,4 mg/kg/dag, ekki mátti gefa stærri skammt en 100 mg á sólarhring) af lósartani.

Nítíu sjúklingar (90.9%) af þeim 99 sjúklingum sem fengu meðferð með rannsóknarlyfinu héldu áfram í framhaldsrannsókninni með eftirfylgniheimsóknum á þriggja mánaða fresti. Meðalmeðferðarlengd var 264 dagar.

Í stuttu máli var meðalblóðþrýstingslækkun frá grunnlínu svipuð í öllum meðferðarhópunum (breyting á slagbilsþrýstingi frá grunnlínu til 3. viku var -7,3, -7,6, og -6,7 mmHg í hópunum sem fengu lítinn, miðslungsstóran og stóran skammt, talið í sömu röð. Lækkun frá grunnlínu á þanbilsþrýstingi var -8,2, -5,1, og -6,7 mmHg í hópunum sem fengu lítinn, miðslungsstóran og stóran skammt, talið í sömu röð.), þó var ekki tölfræðilega marktæk skammtaháð verkun á slagbilsþrýsting og þanbilsþrýsting. Lósartan, í skömmtun allt að 1,4 mg/kg stórum skömmtum, þoldist almennt vel hjá börnum með háþrýsting á aldrinum 6 mánaða til 6 ára eftir 12 vikna meðferð. Heildaröryggi virtist sambærilegt milli meðferðarhópanna.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Lósartan frásogast greiðlega eftir inntöku og er umbrotið í fyrstu umferð í lifur í virka karboxýlsýruumbrotsefnið og önnur óvirk umbrotsefni. Altækt aðgengi lósartantaflna er u.þ.b. 33%. Meðalhámarksþéttni lósartans næst á 1 klst. og meðalhámarksþéttni virka umbrotsefnisins á 3-4 klst.

Dreifing

Bæði lósartan og virka umbrotsefni þess eru $\geq 99\%$ próteinbundin í plasma, sérstaklega við albúmín. Dreifingarrúmmál lósartans er 34 lítrar.

Umbrot

Um það bil 14% af skammti lósartans sem gefið er í bláæð eða til inntöku er breytt í virka umbrotsefnið. Eftir inntöku eða gjöf ^{14}C -merkts lósartankalíum 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 mjög lítil umbreyting á lósartani yfir í virka umbrotsefnið.

Auk virka umbrotsefnisins myndast óvirk umbrotsefni.

Brotthvarf

Úthreinsun lósartans úr plasma er u.þ.b. 600 ml/mín. og úthreinsun virka umbrotsefnisins u.þ.b. 50 ml/mín. Úthreinsun lósartans um nýru er u.þ.b. 74 ml/mín. og úthreinsun virka umbrotsefnisins u.þ.b. 26 ml/mín. Þegar lósartan er gefið til inntöku skiljast u.þ.b. 4% af skammtinum óbreytt út í þvagi og u.þ.b. 6% skiljast út í þvagi sem virkt umbrotsefni. Lyfjahvörf lósartans og virka umbrotsefnisins eru línuleg við lósartankalíumskammta allt að 200 mg.

Eftir inntöku fellur plasmáþéttni lósartans og virka umbrotsefnis þess í mörgum fösum með lokahelmingunartíma lósartans u.þ.b. 2 klst. og virka umbrotsefnisins u.þ.b. 6-9 klst. Marktæk uppsöfnun í plasma verður hvorki á lósartani né virka umbrotsefninu þegar gefin eru 100 mg einu sinni á dag.

Brotthvarf lósartans og umbrotsefna þess verður bæði með galli og þvagi. Eftir inntöku/gjöf í bláæð á ^{14}C -merktu lósartani hjá mönnum koma u.þ.b. 35%/43% af geislavirkninni fram í þvagi og 58%/50% í hægðum.

Ákveðnir sjúklingahópar

Plasmáþéttni lósartans og virka umbrotsefnis þess hjá öldruðum sjúklingum með háþrýsting er ekki í aðalatriðum frábrugðin því sem gerist hjá ungum sjúklingum með háþrýsting.

Hjá konum með háþrýsting voru plasmagildi lósartans allt að tvisvar sinnum hærra en hjá körlum með háþrýsting, en ekki var munur á plasmagildum virka umbrotsefnisins milli karla og kvenna.

Eftir inntöku var plasmabættni lósartans 5 sinnum hærrí hjá sjúklingum með væga til í meðallagi mikla skorpulifur af völdum áfengis, en hjá ungum, karlkyns sjálfboðaliðum og plasmabættni virka umbrotsefnisins var u.þ.b. 1,7 sinnum hærrí (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Plasmabættni lósartans er óbreytt hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun yfir 10 ml/mínútu. Samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi er AUC fyrir lósartan um 2-sinnum stærra hjá sjúklingum í blóðskilun.

Plasmabættni virka umbrotsefnisins er óbreytt hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða sjúklingum í blóðskilun.

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

Lyfjahvörf hjá börnum

Lyfjahvörf lósartans hafa verið rannsökuð hjá 50 börnum > 1 mánaðar til < 16 ára gömlum með háþrýsting eftir að um 0,54 til 0,77 mg/kg af lósartani (meðalskammtar) höfðu verið gefin einu sinni á dag til inntöku.

Niðurstöður sýndu að virka umbrotsefnið myndast úr lósartani í öllum aldursflokkum. Niðurstöður sýndu nánast svipuð lyfjahvörf lósartans eftir lyfjagjöf til inntöku hjá ungabörnum, smábörnum, börnum á leikskóla aldri, börnum á skólaaldri og unglingum. Meiri munur var á lyfjahvörfum umbrotsefnisins á milli aldurshópa. Marktækur munur var á niðurstöðum leikskólabarna og unglinga. Útsetning hjá ungabörnum/smábörnum var hlutfallslega há.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta jók gjöf lósartan á lækun á blóðgildum (rauðkorn, blóðrauði, blóðkornahlutfall) hækkun á þvageftni í sermi og öðru hvoru hækkun í kreatíni í sermi, lækun í hjartaþyngd (án vefjafræðilegrar samsvörunar) og breytingar í meltingarvegi (skemmdir í slímhúð, magasár, fleiður, blæðingar). Eins og önnur lyf sem verka með beinum hætti á renín-angiótensín-kerfið, þá hefur verið sýnt fram á að lósartan veldur aukaverkunum á seinni hluta fósturþroska, sem leiðir til fósturláts og fósturskemmda.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálpareftni

örkristallaður sellulósi (E460)
Laktósaefnhýdrat
forhleypt maíssterkja
magnésíumsterat (E572)
hýdroxýprópýlsellulósa (E463)
hýprómellósa (E464)

Losartan Medical Valley 12,5 mg, 50 mg og 100 mg innihalda eftirtalið magn af kalíum: 1,06 mg (0,027 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) og 8,48 mg (0,216 mEq), talið í sömu röð.

Losartan Medical Valley 12,5 mg töflur innihalda einnig títantvíoxíð (E171), Blue lake (E 133, Brilliant blue FCF).

Losartan Medical Valley 50 mg töflur innihalda einnig títantvíoxíð (E171).

Losartan Medical Valley 100 mg töflur innihalda einnig títantvíoxíð (E171).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

12,5 mg, 50 mg og 100 mg: 36 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök geymsluskilyrði.

6.5 Gerð íláts og innihald

Losartan Medical Valley 12,5 mg - PVC/PE/PVDC-þynnupakkningar, lokað með álpynnu, sem innihalda 7, 10, 14, 15, 21, 28, 50, 56, 98, 100, 112, 210 eða 280 filmuhúðaðar töflur. HDPE-glas með pólýprópýlenskrúftappa með kísilgelþurrkefni 105 eða 110 filmuhúðaðar töflur.

Losartan Medical Valley 50 mg - PVC/PE/PVDC-þynnupakkningar, lokað með álpynnu, sem innihalda 7, 10, 14, 15, 21, 28, 50, 56, 98, 100, 112, 210 eða 280 filmuhúðaðar töflur. HDPE-glas með pólýprópýlenskrúftappa með kísilgelþurrkefni 105, 110, 112 eða 120 filmuhúðaðar töflur.

Losartan Medical Valley 100 mg - PVC/PE/PVDC-þynnupakkningar, lokað með álpynnu, sem innihalda 7, 10, 14, 15, 21, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112, 210 eða 280 filmuhúðaðar töflur. HDPE-glas með pólýprópýlenskrúftappa með kísilgelþurrkefni 105 eða 110 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun <og önnur meðhöndlun>

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 HÖLLVIKEN
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/16/29/01-03

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. apríl 2016.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

19. janúar 2025.