

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Presmin 50 mg filmuhúðaðar töflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Presmin inniheldur 50 mg af virka efninu lósartankalíum.

Hjálparefni með þekkta verkun:  
Hver tafla inniheldur 68 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar, kringlóttar, filmuhúðaðar töflur.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

- Meðferð við háþrýstingi (essential hypertension) hjá fullorðnum og börnum og unglíngum 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 ACE-hemlum er ekki lengur talin henta vegna ósamrýmanleika, sérstaklega hósta eða fráþendingar. 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 vera í klínísku jafnvægi í viðurkenndri meðferð við langvinnri hjartabilun.
- Til að draga úr hættu á heilablóðfalli hjá sjúklingum með háþrýsting og þykkun vinstri slegils staðfest með hjartalínuriti (sjá kafla 5.1, LIFE rannsókn, Kynstofn).

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

Athugið að í þeim tilfellum sem 50 mg skammtur á ekki við, er bent á önnur lyf sem innihalda lósartan í lægri styrkleika.

##### Háþrýstingur

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. Lósartan má gefa með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum, sérstaklega með þvagræsilyfjum (t.d. hýdróklórtíazíði) (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

### Háþrýstingssjúklingar með sykursýki af tegund 2 með prótein í þvagi $\geq 0,5$ g/sólarhring

Venjulegur upphafsskammtur er 50 mg einu sinni á dag. Stækka má skammtinn í 100 mg á dag háð blóðþrýstingssvörun eftir að mánuður er liðinn frá upphafi meðferðar. Lósartan má gefa með öðrum blóðþrýstingsslækkandi 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 sykursýkilyfjum (t.d. súlfónýlúrealyfjum, glítazónlyfjum 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 (t.d. 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. Á meðan skammtaáðlögun stendur er bent á önnur lyf sem innihalda lósartan í lægri styrkleika.

### Til að draga úr hættu á heilablóðfalli hjá sjúklingum með háþrýsting og þykknun vinstra slegils, staðfest með hjartalínuriti:

Venjulegur upphafsskammtur er 50 mg af lósartani einu sinni á dag. Að auki skal gefa lítinn skammt af hýdróklórtíazíði og/eða auka lósartan skammtinn 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). Á meðan skammtaáðlögun stendur er bent á önnur lyf sem innihalda lósartan í lægri styrkleika.

#### 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 lifrarstarfsemi:

Íhuga á minni skammt hjá sjúklingum með sögu um skerta lifrarstarfsemi. Engin reynsla er af meðferð með lósartani hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Því má ekki nota lósartan hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (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 undantekningartilfellum má auka skammtinn í að hámarki 50 mg einu sinni á dag. Skammtinn þarf að aðlaga eftir svörun blóðþrýstings. Bent er á önnur lyf sem innihalda lósartan í lægri styrkleika.

Hjá sjúklingum >50 kg er venjulegur skammtur 50 mg einu sinni á dag. Í undantekningartilfellum má stækka skammtinn í allt að 100 mg einu sinni á dag. Daglegir skammtar 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 þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá þessum sjúklingahópi.

Ekki er mælt með notkun lyfsins hjá börnum með gauklasíunarhraða <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>, þar sem engar upplýsingar liggja fyrir (sjá einnig kafla 4.4).

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

#### Notkun hjá öldruðum

Venjulega þarf ekki að aðlaga skammta hjá öldruðum en íhuga skal byrjunarmeðferð með 25 mg hjá sjúklingum, 75 ára og eldri. Á meðan skammtaaðlögun stendur er bent á önnur lyf sem innihalda lósartan í lægri styrkleika.

#### Lyfjagjöf

Presmin töflur á að gleypa með glasi af vatni.

Presmin má gefa með eða án fæðu.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Annar eða síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi
- Ekki má nota Presmin samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.5 og 5.1)

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Ofnæmi

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

#### Lágþrýstingur og truflun á salta-/vökvajafnvægi

Hjá sjúklingum sem hafa minnkað blóðrúmmál og/eða natríumburrð, vegna kröftugrar þvagræsandi meðferðar, saltskertis fæðis, niðurgangs eða uppkasta, getur lágþrýstingur með einkennum komið fram, einkum eftir fyrsta skammt og eftir að skammtur hefur verið stækkaður. Slíkt ástand þarf að leiðrétta áður en lósartan er gefið, að öðrum kosti skal nota minni upphafsskammt (sjá kafla 4.2). Þetta á einnig við um börn 6 til 18 ára.

#### Truflun á blóðsaltajafnvægi

Truflanir á blóðsaltajafnvægi eru algengar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og því á að fylgjast sérstaklega með þeim, hvort heldur þeir eru með sykursýki eða ekki. Í klínískri rannsókn sem gerð var á 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 kreatínínhreinsunar, sérstaklega á að fylgjast vel með sjúklingum með hjartabilun og kreatínínúthreinsun á bilinu 30-50 ml/mín. Ekki er mælt með notkun á kalíumsparandi þvagræsilyfjum, kalíumuppbót og salti sem inniheldur kalíum samhliða 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 skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

#### Skert nýrnastarfsemi

Breytingar á nýrnastarfsemi, þ.á m. nýrnabilun, hafa sést vegna hömlunar á renín-angíótensín kerfinu (einkum hjá sjúklingum þar sem nýrnastarfsemin er háð renín-angíótensín-aldósterón kerfinu, 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-angíótensín-aldósterón kerfið 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 ml/mín/1,73 m<sup>2</sup>, þar sem engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.2).

Fylgjast skal vel með nýrnastarfsemi meðan á meðferð með lósartani stendur þar sem 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 lósartans og ACE-hemla 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 hamla renín-angiótensín kerfinu.

Því er ekki mælt með notkun lósartans.

#### Kransæða- og heilaæðasjúkdómar

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

#### Hjartabilun

Eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiótensín kerfið er hætta á alvarlegum slagæðalágþrýstingi og (oft bráðri) skerðingu á 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 hjartsláttartruflanna er ekki nægjanleg. Því á að fara varlega í að nota lósartan hjá þessum sjúklingahópum. Fara á varlega í að gefa lósartan ásamt betablokkum (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.

#### Hjálparefni

Þetta lyf inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, 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 lósartani 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 renín ástand er algengara hjá einstaklingum með háþrýsting af svarta kynstofninum.

### 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.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf geta aukið blóðþrýstingslækkandi verkun lósartans.

Samhliða notkun með öðrum lyfjum sem geta orsakað lágþrýsting sem aukaverkun (svo sem þríhringlaga þunglyndislyf, geðrofslyf, baklófen, amifostín) getur aukið hættu á lágþrýstingi.

Lósartan umbrotnar aðallega fyrir tilstilli cýtókróm 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 samhliða meðferð lósartans og rífampicíns (örvar umbrotsensím) olli 40% lækkun á plasmaþéttni virka umbrotsefnisins. Klínískt vægi þessara áhrifa er óþekkt. Enginn munur kom fram á áhrifum við meðferð samhliða flúvastatíni (veikur hemill á CYP2C9).

Eins og við á um önnur lyf sem hamla angíótensíni II eða áhrifum þess, getur samhliða notkun annarra lyfja sem halda eftir kalíumi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja: amílóríðs, tríamterens og spírónólaktóns) eða geta aukið kalíumgildi (t.d. heparín), kalíumuppbót og sölt sem innihalda kalíum, leitt til kalíumhækkunar í sermi. Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf.

Tilkynnt hefur verið um hækkunir á litíumþéttni í sermi og afturkræfum eiturverkunum 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 gigtarlyfjum (þ.e. sértækum COX-2 hemlum, acetylsalicýlsýru í bólgueyðandi skömmtum og ósértækum bólgueyðandi gigtarlyfjum), getur það veikt blóðþrýstingslækkandi áhrifin. Samtímis notkun á angíótensín II hemlum eða þvagræsilyfjum og bólgueyðandi gigtarlyfjum getur leitt til aukinnar hættu á versnun á nýrnastarfsemi, þar með talin hugsanleg bráð nýrnabilun, og aukning kalíums í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem fyrir hafa slæma nýrnastarfsemi. Þessa samsetningu ætti að nota með varúð, sérstaklega hjá öldruðum. Gefa á sjúklingum nægjanlegan vökva og íhuga að fylgjast vel með nýrnastarfsemi eftir að samsett meðferð hefst og síðan reglulega eftir það.

Tvöfalda hömlun (t.d. með því að bæta ACE hemli eða aliskireni 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 aliskireni 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).

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

### Meðganga

Ekki er mælt með notkun lósartans á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota lósartan 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. Þar sem ekki liggja fyrir fullnægjandi faraldsfræðilegar upplýsingar um áhættu við notkun angíótensín II blokka, gæti samskonar áhætta verið fyrir lyf af þessum flokki. Nema því aðeins að angíótensín II blokka meðferð sé talin lífsnauðsynleg, ættu 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 lósartans 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 eiturverkunum á fóstur manna (minnkuð nýrnastarfsemi, legvatnsþurrð, töf á beingerð höfuðkúpu) og haft eiturverkun á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, kalíumhækkun í blóði) (sjá einnig kafla 5.3). Hafi lósartan 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 lósartan (sjá einnig kafla 4.3 og 4.4).

### Brjóstagjöf

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir varðandi notkun lósartans hjá konum með barn á brjósti, þá er ekki mælt með notkun lósartans 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 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 stækkaður.

## 4.8 Aukaverkanir

Lósartan hefur verið metið í klínískum rannsóknum sem hér segir:

- í klínískri samanburðarrannsókn á >3.000 fullorðnum sjúklingum 18 ára og eldri með háþrýsting
- í klínískri samanburðarrannsókn á 177 sjúklingum 6 til 16 ára með háþrýsting
- í klínískri samanburðarrannsókn á >9.000 sjúklingum, 55 til 80 ára með háþrýsting og þykknun á vinstri slegli (sjá LIFE rannsóknina, kafla 5.1)
- í klínískri samanburðarrannsókn á >7.700 fullorðnum sjúklingum með langvinna hjartabilun (sjá ELITE I, ELITE II og HEAAL rannsóknirnar, kafla 5.1)
- í klínískri samanburðarrannsókn á >1.500 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 fyrirbyggjandi gögnum).

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

| Aukaverkun  | Tíðni aukaverkana eftir ábendingu |  |                      |  | Annað                         |
|---|-----------------------------------|--|----------------------|--|-------------------------------|
|   | Háþrýstingur                      | Sjúklingar með háþrýsting og þykkun á vinstri slegli | Langvinn hjartabilun | Háþrýstingur og sykursýki af tegund 2 með nýrnasjúkdóm | Reynsla eftir markaðssetningu |
| <b>Blóð og eitlar</b>   |                                   |  |                      |  |                               |
| Blóðleysi   |                                   |  | algengar             |  | tíðni ekki þekkt              |
| Blóðflagnafæð   |                                   |  |                      |  | tíðni ekki þekkt              |
| <b>Ónæmiskerfi</b>  |                                   |  |                      |  |                               |
| Ofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmisviðbrögð, ofnæmisbjúgur* og æðabólga** |                                   |  |                      |  | mjög sjaldgæfar               |
| <b>Geðræn vandamál</b>  |                                   |  |                      |  |                               |
| Punglyndi   |                                   |  |                      |  | tíðni ekki þekkt              |
| <b>Taugakerfi</b>   |                                   |  |                      |  |                               |
| Sundl   | algengar                          | algengar   | algengar             | algengar   |                               |
| Svefnhöfgi  | sjaldgæfar                        |  |                      |  |                               |
| Höfuðverkur   | sjaldgæfar                        |  | sjaldgæfar           |  |                               |
| Svefntruflanir  | sjaldgæfar                        |  |                      |  |                               |
| Náladofi  |                                   |  | mjög sjaldgæfar      |  |                               |
| Mígreini  |                                   |  |                      |  | tíðni ekki þekkt              |
| Bragðskynstruflanir   |                                   |  |                      |  | tíðni ekki þekkt              |
| <b>Eyru og völundarhús</b>  |                                   |  |                      |  |                               |
| Svimi   | algengar                          | algengar   |                      |  |                               |
| Eyrnasuð  |                                   |  |                      |  | tíðni ekki þekkt              |
| <b>Hjarta</b>   |                                   |  |                      |  |                               |
| Hjartsláttarónot  | sjaldgæfar                        |  |                      |  |                               |
| Hjartaöng   | sjaldgæfar                        |  |                      |  |                               |
| Yfirlið   |                                   |  | mjög sjaldgæfar      |  |                               |
| Gáttatif  |                                   |  | mjög sjaldgæfar      |  |                               |
| Heilablóðfall   |                                   |  | mjög sjaldgæfar      |  |                               |
| <b>Æðar</b>   |                                   |  |                      |  |                               |
| (réttstöðu) lágþrýstingur (þ.m.t. skammtaháð réttstöðu áhrif)       | sjaldgæfar                        |  | algengar             | algengar   |                               |
| <b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>                            |                                   |  |                      |  |                               |
| Mæði  |                                   |  | sjaldgæfar           |  |                               |
| Hósti   |                                   |  | sjaldgæfar           |  | tíðni ekki þekkt              |
| <b>Meltingarfæri</b>  |                                   |  |                      |  |                               |
| Kviðverkur  | sjaldgæfar                        |  |                      |  |                               |
| Harðlífi  | sjaldgæfar                        |  |                      |  |                               |
| Niðurgangur   |                                   |  | sjaldgæfar           |  | tíðni ekki þekkt              |
| Ógleði  |                                   |  | sjaldgæfar           |  |                               |
| Uppköst   |                                   |  | sjaldgæfar           |  |                               |
| <b>Lifur og gall</b>  |                                   |  |                      |  |                               |
| Brisbólga   |                                   |  |                      |  | tíðni ekki þekkt              |
| Lifrabólga  |                                   |  |                      |  | mjög sjaldgæfar               |
| Brengluð lifrarsarfsemi   |                                   |  |                      |  | tíðni ekki þekkt              |

| <b>Húð og undirhúð</b>  |                 |          |                         |                       |                  |
|---|-----------------|----------|-------------------------|-----------------------|------------------|
| Ofsakláði   |                 |          | sjaldgæfar              |                       | tíðni ekki þekkt |
| Kláði   |                 |          | sjaldgæfar              |                       | tíðni ekki þekkt |
| Útbrot  | sjaldgæfar      |          | sjaldgæfar              |                       | tíðni ekki þekkt |
| Ljósnaemi   |                 |          |                         |                       | tíðni ekki þekkt |
| <b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>                                   |                 |          |                         |                       |                  |
| Vöðvaþrautir  |                 |          |                         |                       | tíðni ekki þekkt |
| Liðverkir   |                 |          |                         |                       | tíðni ekki þekkt |
| Rákvöðvalýsa  |                 |          |                         |                       | tíðni ekki þekkt |
| <b>Nýru og þvaggfæri</b>  |                 |          |                         |                       |                  |
| Skert nýrnastarfsemi  |                 |          | algengar                |                       |                  |
| Nýrnabilun  |                 |          | algengar                |                       |                  |
| <b>Æxlunarfæri og brjóst</b>                                    |                 |          |                         |                       |                  |
| Stinningarvandamál / getuleysi                                  |                 |          |                         |                       | tíðni ekki þekkt |
| <b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>        |                 |          |                         |                       |                  |
| Máttleysi   | sjaldgæfar      | algengar | sjaldgæfar              | algengar              |                  |
| Preyta  | sjaldgæfar      | algengar | sjaldgæfar              | algengar              |                  |
| Bjúgur  | sjaldgæfar      |          |                         |                       |                  |
| Lasleiki  |                 |          |                         |                       | tíðni ekki þekkt |
| <b>Rannsóknaniðurstöður</b>                                     |                 |          |                         |                       |                  |
| Blóðkalíumhækkun  | algengar        |          | sjaldgæfar <sup>†</sup> | algengar <sup>‡</sup> |                  |
| Hækkaður alanín amínótransferasi (ALT) <sup>§</sup>             | mjög sjaldgæfar |          |                         |                       |                  |
| Hækkun á þvagefni í blóði, kreatíníni í sermi og kalíum í sermi |                 |          | algengar                |                       |                  |
| Blóðnatríumlækkun   |                 |          |                         |                       | tíðni ekki þekkt |
| Blóðsykurslækkun  |                 |          |                         | algengar              |                  |

<sup>\*</sup>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 ofsabjúgs í tengslum við gjöf annarra lyfja, þ.á m. ACE-hemla

<sup>\*\*</sup>Þar með talið Schönlein- Henoch purpura

<sup>||</sup>Einkum hjá sjúklingum með minnkað blóðrúmmál, t.d. sjúklingum með alvarlega hjartabilun eða sem eru á meðferð með stórum skömmtum af þvagræsilyfjum

<sup>†</sup>Algengt hjá sjúklingum sem hafa fengið 150 mg af lósartani í stað 50 mg

<sup>‡</sup>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.

<sup>§</sup>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, þvaggfærasýkingar og inflúensulík einkenni.

#### *Nýru og þvaggfæri:*

Vegna hömlunar á renín-angíótensín-aldósterón kerfinu 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*

Aukaverkanamynstur 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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).



## 4.9 Ofskömmun

### *Einkenni eitrunar*

Takmarkaðar upplýsingar eru til varðandi ofskömmun hjá mönnum. Líklegustu einkennin um ofskömmun eru lágþrýstingur og hraðtaktur. Hægtaktur gæti átt sér stað vegna parasýmpatískrar (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: C 09 CA 01.

Lósartan er samtengdur blokki á angiótensín II viðtakann (gerð AT<sub>1</sub>) til inntöku. Angiótensín II hefur öflug æðapregjandi áhrif og er aðal virka hormónið í renín/angiótensín kerfinu og er mikilvægur, ákvarðandi þáttur í lífeðlismeinafræði háþrýstings.

Angiótensín II binst AT<sub>1</sub> 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 AT<sub>1</sub> viðtakann sértækt (selectively). 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 bradykínín miðluðum aukaverkunum.

Meðan á lósartan meðferð stendur verður aukin renínvirkni í plasma 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 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 grunnildum á þremur dögum.

Bæði lósartan og helsta virka umbrotsefni þess hafa mun meiri sækni í AT<sub>1</sub> viðtakann en í AT<sub>2</sub> viðtakann. Virka umbrotsefnið er 10 til 40 sinnum virkara en lósartan miðað við þyngd.

### Rannsóknir á háþrýstingi

Í klínískum samanburðarrannsóknum varð tölfraðilega marktæk lækkun á slagbils- og þanbilsþrýstingi hjá sjúklingum með vægan til í meðallagi alvarlegan 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 klukkustundir. Blóðþrýstingslækkandi áhrifin fylgdu eðlilegri dægursveiflu. Þegar 24 klukkustundir voru liðnar frá lyfjagjöfni var blóðþrýstingslækkunin u.þ.b. 70-80% af þeirri lækkun sem mældist 5-6 klukkustundum eftir skammt.

Þegar lósartan meðferð var hætt hjá sjúklingum með háþrýsting leiddi það ekki til skyndilegrar blóðþrýstingshækkunar (rebound). Þrátt fyrir marktæka lækun 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 á vinstra 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 blokkum eða betablokkum, 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 lækun 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 aðalendaapunktinum. Þetta mátti aðallega rekja til lækkunar 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 aðalendaapunktinum, þ.e. fá hjarta- og æðasjúkdóma (t.d. hjartadrep, dauða af völdum hjarta- og æðasjúkdóms) og sérstaklega heilablóðfall 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 vinstra 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 af lækun 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, sem viðbót við hefðbundna blóðþrýstingslækkandi meðferð sem ekki innihélt ACE hemla og angíótensín II blokka.

Rannsóknarlæknar fengu fyrirmæli 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 betablokkum 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 nýrnaígræðslu) eða dauða.

Niðurstöðurnar sýndu fram á að 16,1% minni hætta ( $p=0,022$ ) var á samsettum endapunkti við meðferð með lósartani (327 tilfelli) miðað við lyfleysu (359 tilfelli). Einstök og samsett tilvik samsettu aðalendapunktanna 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 ( $p=0,01$ ).

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 lyfleysuhópin.

### 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 hætta 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 kaptópríl 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 undirhópi (22 % af öllum sjúklingum með hjartabilun) sem tóku betablokka í upphafi.

#### Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-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 angiótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, 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 angiótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angiótensín 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 angiótensín 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 heilablóðfall 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 og unglingar með háþrýsting

Blóðþrýstingslækkandi áhrif lósartans 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 m<sup>2</sup>. Sjúklingar sem vógu > 20 kg til < 50 kg fengu ýmist 2,5 mg, 25 mg eða 50 mg af lósartani á dag. Sjúklingar sem vógu > 50 kg fengu ýmist 5 mg, 50 mg eða 100 mg af lósartani á dag. 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 blóðþrýstingshækkun í samanburði við lyfleysu var mestur 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 klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu og virkt lyf (amlódipín) hjá börnum með háþrýsting og próteinmigu (N=60) og eðlilegan blóðþrýsting og próteinmigu (N=246). Próteinmiga var skilgreind sem prótein í þvagi/kreatínín hlutfall  $\geq 0,3$ . Sjúklingar með háþrýsting (6 ára til 18 ára) fengu handahófskennt annaðhvort lósartan (n=30) eða amlódipín (n=30). Sjúklingar með eðlilegan blóðþrýsting (1 árs til 18 ára) fengu handahófskennt 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 tölfræðilega marktæka lækkun frá grunnlínu í próteinmigu um 36% miðað við 1% hækkun hjá lyfleysu/amlódipín hópi ( $p < 0,001$ ). 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 m<sup>2</sup>). 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 m<sup>2</sup>.

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.

Níutíu sjúklingar 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 Lyfjahlvörf

### Frásog

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

### Dreifing

Bæði lósartan og virka umbrotsefni þess eru  $\geq 99\%$  bundin plasmapróteinum, aðallega albúminí. Dreifingarrúmmál lósartans er 34 lítrar.

### Umbrot

Um það bil 14% af skammti lósartans sem gefinn er í bláæð eða til inntöku er breytt í virka umbrotsefnið. Eftir inntöku eða gjöf  $^{14}\text{C}$ -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. Lyfjahlvörf lósartans og virka umbrotsefnisins eru línuleg við lósartankalíumskammta allt að 200 mg.

Eftir inntöku fellur plasmáþéttni lósartans og virka umbrotsefnis þess skv. fjölveldisfalli og er lokahelmingunartími lósartans u.þ.b. 2 klukkustundir og virka umbrotsefnisins u.þ.b. 6-9 klukkustundir. 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  $^{14}\text{C}$ -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 hærri en hjá körlum með háþrýsting, en ekki var munur á plasmagildum virka umbrotsefnisins milli karla og kvenna.

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

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

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

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

### Lyfjahlörf hjá börnum

Lyfjahlörf 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 lyfjahlörf lósartans eftir lyfjagjöf til inntöku hjá ungbörnum, smábörnum, börnum á leikskóla aldri, börnum á skólaaldri og unglíngum. Meiri munur var á lyfjahlörfum umbrotsefnisins á milli aldurs hópa. Marktækur munur var á niðurstöðum leikskólabarna og unglíngja. Útsetning hjá ungbörnum/smábörnum var hlutfallslega há.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðæfni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta jók gjöf lósartans á lækkun á blóðgildum (rauðkorn, blóðrauði, blóðkornahlutfall) hækkun á þvagefni í sermi og öðru hvoru hækkun í kreatíníni í sermi, lækkun 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-angíótensín kerfið, þá hefur lósartan reynst valda aukaverkunum á seinnihluta fósturþroska, sem leiðir til fósturláts og fósturskemmda.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Laktósaeinhýdrat, örkrystallaður sellulósi, forhleypt sterkja, magnesíumsterat, natríumkrosskarmellósi, hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), makrógól 4000.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 25°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC-PE-PVDC/ál þynnur í pappáöskju.

28 töflur og 98 töflur

Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Alvogen ehf.  
Sæmundargötu 15-19  
101 Reykjavík  
Ísland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/07/134/01

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. nóvember 2007.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 2. nóvember 2015

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

22. ágúst 2016.