

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EKLİPS PLUS 100 mg/12.5 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Losartan potasyum 100 mg

Hidroklorotiyazid 12.5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz (Spray dried) 225.0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Çentiksiz, beyaz, oblong, bikonveks film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

EKLİPS PLUS, tek başına losartan veya hidroklorotiyazid ile yeterince kan basıncı kontrol altına alınamayan hastalarda esansiyel hipertansiyon tedavisinde endikedir.

Sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalarda kardiyovasküler morbidite ve ölüm riskini azaltmak amacıyla kullanılır

EKLİPS PLUS hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda inme riskini azaltmak için endikedir ancak bu fayda siyah ırka mensup hastalar için geçerli değildir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Hipertansiyon:

Losartan ve hidroklorotiyazid başlangıç tedavisi olarak kullanım için değildir, tek başına losartan potasyum veya hidroklorotiyazidle yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda kullanım içindir.

İçerisindeki her bir bileşenin (losartan ve hidroklorotiyazid) doz titrasyonu tavsiye edilir.

Klinik olarak uygun olduğunda, yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda monoterapidenden sabit kombinasyona doğrudan geçiş düşünülebilir.

Normal başlangıç dozu, günde bir defa 50 mg losartan /12.5 mg hidroklorotiyazid film tablettir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

50 mg losartan /12.5 mg hidroklorotiyazid ile yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda, doz hastanın durumuna göre günde bir defa 100 mg losartan /25 mg hidroklorotiyazid film tablete veya günde bir defa 100 mg losartan /12.5 mg hidroklorotiyazid film tablete çıkarılabilir.

100 mg losartan /25 mg hidroklorotiyazid maksimum günlük doz kombinasyonu aşılmamalıdır. Antihipertansif etki tedavinin başlamasından sonra 3-4 hafta içerisinde görülür.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

EKLİPS PLUS, yemeklerle birlikte veya öğünler arasında, bütün olarak yeterli miktar su ile yutularak alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Orta şiddetteki böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-50 ml/dak.) dozaj ayarlamasına ihtiyaç yoktur. Losartan ve hidroklorotiyazid tabletleri hemodiyaliz hastalarına önerilmez. Losartan/ hidroklorotiyazid tabletleri ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi <30 ml/dak.) olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

EKLİPS PLUS şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3.).

Pediyatrik popülasyon:

EKLİPS PLUS'ın pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkinliği gösterilmemiştir. Bu nedenle, çocuklarda ve 18 yaşından küçük gençlerde losartan/hidroklorotiyazid kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda dozaj ayarlamasına ihtiyaç yoktur.

Diğer:

İntravasküler hacim azalması olan hastalarda kullanım:

Losartan/hidroklorotiyazid tabletleri uygulanmadan önce hacim ve/veya sodyum azlığı düzeltilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Losartan, sülfonamid türevi maddeler (hidroklorotiyazid gibi) veya içerdiği diğer maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Tedaviye cevap vermeyen hipokalemi ve hiperkalsemi.
- Şiddetli karaciğer yetmezliği; kolestaz ve safra kanal tıkanıklığı bozuklukları.
- Tedaviye cevap vermeyen (refrakter) hiponatremi.

- Semptomatik hiperürisemi/gut hastalığı.
- Gebeliğin 2. ve 3. Trimesterleri (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dakika)
- Anüri

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Losartan:

Anjiyoödem:

Anjiyoödem (yüz, dudaklar, boğaz ve/veya dilde şişme) öyküsü olan hastalar yakından takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8.).

Hipotansiyon ve intravasküler hacim azalması:

Aşırı diüretik tedavisi, diyetle alınan tuzun kısıtlanması, ishal veya kusma nedeniyle hacim ve/veya sodyum azlığı olan hastalarda özellikle ilk dozdan sonra semptomatik hipotansiyon ortaya çıkabilir. Bu tip durumlar losartan/hidroklorotiyazid kombinasyon tabletleri uygulanmadan önce düzeltilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2. ve 4.3.).

Elektrolit dengesizlikleri:

Elektrolit dengesizlikleri diyabetik veya diyabeti olmayan, böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda yaygındır ve düzeltilmelidir. Buna bağlı olarak plazma potasyum konsantrasyonları ve kreatinin klerens değerleri yakından izlenmelidir; özellikle kalp yetmezliği olan ve kreatinin klerensi 30-50 ml/dak olan hastalar yakından takip edilmelidir.

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum ilaveleri ve potasyumlu tuzların losartan/hidroklorotiyazid ile eş zamanlı uygulanması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5.).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu:

Sirozlu hastalarda plazma losartan konsantrasyonlarında anlamlı artışı gösteren farmakokinetik verilerine dayanarak, losartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu hafif-orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda losartan ile tedavi deneyimi mevcut değildir. Bu nedenle, losartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.2., 4.3. ve 5.2.).

Böbrek fonksiyon bozukluğu:

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemindeki inhibisyona bağlı olarak böbrek fonksiyonunda değişiklikler (böbrek yetmezliği dahil) bildirilmiştir; bu değişiklikler özellikle böbrek fonksiyonu renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağımlı olan hastalarda (ciddi kalp yetersizliği veya mevcut böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar gibi) gözlenmiştir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen diğer ilaçlarda olduğu gibi, çift taraflı renal arter stenozu veya tek böbrekte arter stenozu olan hastalarda kan üre ve serum kreatinin düzeylerinde artışlar bildirilmiştir; böbrek fonksiyonundaki bu değişiklikler tedavi kesildikten sonra geri dönüşlü olabilmektedir. Losartan çift taraflı renal arter stenozu veya tek böbrekte arter stenozu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Böbrek transplantasyonu:

Yakın tarihte böbrek transplantasyonlu hastalarda deneyim mevcut değildir.

Primer hiperaldosteronizm:

Primer aldosteronizm olan hastalar renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu aracılığıyla etki gösteren antihipertansif ilaçlara genel olarak yanıt vermezler. Bu nedenle, losartan/hidroklorotiyazid kombinasyon tabletlerinin bu hastalarda kullanımı önerilmez.

Koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık:

Diğer antihipertansif ajanlarda olduğu gibi, iskemik kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığı olan hastalarda aşırı kan basıncı düşüşü miyokard infarktüsü veya inme yol açabilir.

Kalp yetmezliği:

Renin-anjiyotensin sistemini etkileyen diğer ilaçlarda olduğu gibi, kalp yetmezliği olan hastalarda (böbrek fonksiyon bozukluğu ile birlikte veya hariç), ciddi arteriyel hipotansiyon ve (genellikle akut) böbrek fonksiyon bozukluğu riski vardır.

Aort ve mitral kapak stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:

Diğer vazodilatör ilaçlarda olduğu gibi, aort veya mitral kapak stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalarda çok dikkatli olunmalıdır.

Etnik farklar:

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle gözlendiği gibi, losartan ve diğer anjiyotensin antagonistleri siyah hastalarda kan basıncını düşürmede belirgin şekilde daha az etkilidir, çünkü siyah hipertansif popülasyonda düşük renin düzeylerinin prevalansı daha yüksektir.

Gebelik:

Losartan/hidroklorotiyazid kombinasyonuna gebelik döneminde başlanmamalıdır. Losartan/hidroklorotiyazid tedavisine devam edilmesi zorunlu kabul edilmedikçe, gebelik planlayan hastaların gebelikte kullanım açısından belgelenmiş güvenilirlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçmeleri gerekir. Gebelik saptandığı anda losartan/hidroklorotiyazid kombinasyon tedavisi derhal bırakılmalı ve uygun ise alternatif tedaviye başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. ve 4.6.).

Hidroklorotiyazid:

Hipotansiyon ve elektrolit/sıvı dengesizliği:

Tüm antihipertansif tedavilerde olduğu gibi, bazı hastalarda semptomatik hipotansiyon görülebilir. Hastalar aralıklarla yaşanan ishal veya kusmaya bağlı olarak oluşabilen hacim azalması, hiponatremi, hipokloremik alkaloz, hipomagnezemi veya hipokalemi gibi sıvı veya elektrolit dengesizliğine ait klinik bulgular yönünden gözlemlenmelidir. Bu tip hastalarda serum elektrolitleri uygun zaman aralıklarında periyodik olarak ölçülmelidir. Sıcak havalarda ödemli hastalarda dilüsyonel hiponatremi görülebilir.

Metabolik ve endokrin etkiler:

Tiyazid tedavisi glukoz toleransını bozabilir. İnsülin dahil antidiyabetik ajanlarda dozaj ayarlaması gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.5.). Latent diabetes mellitus tiyazid tedavisi sırasında açığa çıkabilir.

Tiyazidler idrarla kalsiyum atılımını azaltabilir ve serum kalsiyumunda aralıklı olarak hafif yükselmelere yol açabilir. Belirgin hiperkalsemi gizli hiperparatiroidizmin kanıtı olabilir.

Paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan önce tiyazidler kesilmelidir.

Tiyazid diüretik tedavisi kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artışlarla ilişkili olabilir.

Tiyazid tedavisi belirli hastalarda hiperürisemi ve/veya gutu hızlandırabilir. Losartan ürik asiti azalttığından, losartan ile hidroklorotiyazid kombinasyonu diüretiğe bağlı hiperürisemiye azaltır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu:

Tiyazidler intrahepatik kolestaza neden olabileceğinden, karaciğer fonksiyon bozukluğu veya ilerleyen karaciğer hastalığı olan hastalarda tiyazidler dikkatle kullanılmalıdır ve sıvı ve elektrolit dengesinde küçük değişiklikler hepatik komayı hızlandırabilir.

EKLİPS PLUS ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3. ve 5.2.).

Diğer:

Tiyazid alan hastalarda, alerji veya bronşiyal astım öyküsü ile birlikte veya hariç aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkabilir. Sistemik lupus eritematozus aktivasyonu veya ağırlaşması tiyazidlerin kullanımı sırasında bildirilmiştir.

Laboratuvar test ile etkileşimler:

Kalsiyum metabolizması üzerindeki etkileri nedeniyle, tiyazidler paratiroid fonksiyon testleriyle etkileşebilir (Bkz. Bölüm 4.4.).

Karbamazepin:

Semptomatik hiponatremi riski vardır. Klinik ve biyolojik takip gerekir.

İyotlu kontrast madde:

Diüretiğe bağlı dehidratasyonda, özellikle iyot ürününün yüksek dozlarıyla akut böbrek yetmezliği riski artar. Uygulamadan önce hastalar rehidrate edilmelidir.

Amfoterisin B (parenteral), kortikosteroidler, ACTH veya stimülan laksatifler:

Hidroklorotiyazid elektrolit dengesizliğini, özellikle hipokalemiyi şiddetlendirebilir.

Bu tıbbi ürün laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Losartan:

Rifampisin ve flukonazolün aktif metabolit düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir. Bu etkileşimlerin klinik sonuçları değerlendirilmemiştir.

Anjiyotensin II'yi veya etkilerini bloke eden diğer ilaçlarda olduğu gibi, potasyum tutucu diüretikler (örn., spironolakton, triamteren, amilorid), potasyum ilaveleri veya potasyumlu tuzlar serum potasyumunda artışlara neden olabilir. Eş zamanlı uygulama tavsiye edilmez.

Sodyum atılımını etkileyen diğer ilaçlarda olduğu gibi, lityum atılımı azalabilir. Dolayısıyla, anjiyotensin II reseptör antagonistleriyle birlikte lityum tuzları uygulanacaksa serum lityum düzeyleri yakından izlenmelidir.

Anjiyotensin II antagonistleri NSAİİ'ler (antiinflamatuvar dozlarda seçici COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit) ve seçici olmayan NSAİİ'ler ile birlikte uygulandığında antihipertansif etkide azalma görülebilir. Anjiyotensin II antagonistleri veya diüretiklerin NSAİİ'ler ile eş zamanlı kullanımı özellikle böbrek fonksiyonu zaten bozulmuş hastalarda serum potasyumunda yükselmeye ve böbrek fonksiyonunda kötüleşme riskinde (muhtemel akut böbrek yetmezliği dahil) artışa yol açabilir. Bu kombinasyon özellikle yaşlılara dikkatle uygulanmalıdır. Hastalar yeterli şekilde hidrate edilmeli ve eş zamanlı tedaviye başlandıktan sonra ve ardından periyodik olarak böbrek fonksiyonunun takibine dikkat edilmelidir.

Seçici COX-2 inhibitörleri dahil non-steroid antiinflamatuvar ilaçlarla tedavi edilen, böbrek fonksiyonu bozulmuş bazı hastalarda anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin birlikte uygulanması böbrek fonksiyonunu daha da kötüleştirir. Bu etkiler genellikle geri dönüşümlüdür.

Trisiklik antidepresanlar, antipsikotikler, baklofen, amifostin gibi hipotansiyonu indükleyen diğer maddeler: Kan basıncını düşüren bu ilaçlarla birlikte kullanım yan etki veya ana etki olarak hipotansiyon riskini arttırabilir.

Hidroklorotiyazid:

Eş zamanlı uygulandıklarında aşağıdaki ilaçlar tiyazid diüretiklerle etkileşebilir:

Alkol, barbitüratlar, narkotikler veya antidepresanlar:

Ortostatik hipotansiyonda artış görülebilir.

Antidiyabetik ilaçlar (oral ajanlar ve insülin):

Tiyazid tedavisi glukoz toleransını etkileyebilir. Antidiyabetik ilacın dozajında ayarlama gerekebilir. Hidroklorotiyazid ile ilişkili muhtemel fonksiyonel böbrek yetmezliğinden kaynaklanan laktik asidoz riski nedeniyle metformin dikkatli kullanılmalıdır.

Diğer antihipertansif ilaçlar:

Aditif etki.

Kolestiramin ve kolestipol reçineleri:

Hidroklorotiyazidin emilimi anyon değişimi yapan reçinelerin varlığında bozular. Kolestiramin veya kolestipol reçinelerinin tekli dozları hidroklorotiyazide bağlanarak bu ilacın gastrointestinal kanaldan emilimini sırasıyla %85 ve %43'e varan oranlarda azaltır.

Kortikosteroidler, ACTH ya da glisirizin (meyan kökü içerisinde bulunan):

Elektrolit azlığında (zellikle hipokalemi) şiddetlenme.

Presr aminler (rn., adrenalin):

Presr aminlere yanıtta muhtemel azalma söz konusudur ancak bu azalma kullanımlarını engelleyecek kadar fazla değildir.

İskelet kası gevşeticiler, nondepolarizan (rn., tubokürarin) nöromuskuler blokörler:

Kas gevşeticie yanıtta muhtemel artış söz konusudur.

Lityum:

Diüretik ajanlar lityumun renal klerensini azaltır ve lityum toksisitesi riskini arttırlar; eř zamanlı kullanım önerilmez.

Gut tedavisinde kullanılan tıbbi ürünler (probenesid, slfınpirazon ve allopurinol):

Hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini ykseltebildiğinden, rikozrik tıbbi ürünlerde dozaj ayarlaması gerekebilir. Probenesid veya slfınpirazon dozajının arttırılması gerekebilir. Tiyazidin eř zamanlı uygulanması allopurinole karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansını arttırabilir.

Antikolinerjik ajanlar (rn. atropin, biperiden):

Gastrointestinal hareketlilikte azalma ve mide boşalma hızında artış yoluyla tiyazid tipi diüretiklerin biyoyararlanımını arttırabilirler.

Sitotoksik ajanlar (rn., siklofosfamid, metotreksat):

Tiyazidler sitotoksik tıbbi ürünlerin böbreklerle atılımını azaltabilir ve onların miyelosüpresif etkilerini güçlendirebilirler.

Salisilatlar:

Yüksek salisilat dozlarının varlığında, hidroklorotiyazid salisilatların santral sinir sistemi üzerindeki toksik etkisini arttırabilir.

Metildopa:

Hidroklorotiyazid ve metildopanın eř zamanlı kullanımıyla ortaya çıkan hemolitik anemiye dair izole raporlar mevcuttur.

Siklosporin:

Eř zamanlı siklosporin tedavisi hiperrsemi ve gut tipi komplikasyonların riskini arttırabilir.

Digital glikozidleri:

Tiyazid ile indüklenen hipokalemi veya hipomagnezemi digitalis kaynaklı kalp aritmilerinin başlamasını hızlandırabilir.

Serum potasyum bozukluklarından etkilenen tıbbi ürünler:

Losartan/hidroklorotiyazid serum potasyum bozukluklarından etkilenen tıbbi ürünler (örn. digitalis glikozidleri ve antiaritmikler) ve aşağıdaki torsades de pointes (ventriküler taşikardi) indükleyen tıbbi ürünler (bazı antiaritmikler) ile birlikte uygulandığında serum potasyum düzeyi ve EKG'nin periyodik takibi önerilir; hipokalemi torsades de pointes (ventriküler taşikardi) için zemin hazırlayıcı bir faktördür:

- Sınıf Ia antiaritmikler (örn., kinidin, hidrokinidin, disopiramid).
- Sınıf III antiaritmikler (örn., amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Bazı antipsikotikler (örn., tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, siyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Diğerleri (örn., bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin I.V., halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vinkamin I.V.).

Kalsiyum tuzları:

Tiyazid diüretikler kalsiyum atılımında azalmaya bağlı olarak serum kalsiyum düzeylerini yükseltebilirler. Kalsiyum ilavelerinin reçetelenmesi gerekiyorsa, serum kalsiyum düzeyleri izlenmeli ve kalsiyum dozajı uygun şekilde ayarlanmalıdır.

İkili blokaj (örneğin bir ADE inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör antagonistine eklenmesiyle) ya da aliskiren kullanımının hipotansiyon, bayılma, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklikleri (akut renal yetmezlik dahil) ile daha yüksek sıklıkta ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kan basıncı, renal fonksiyon, elektrolit seviyeleri, EKLİPS PLUS tedavisindeki ve renin anjiyotensin aldosteron sistemini etkileyen diğer ilaçları alan hastalarda yakinen takip edilmelidir. Diyabeti olan hastalarda EKLİPS PLUS aliskirenle birlikte kullanılmamalıdır. Renal bozukluğu olan hastalarda aliskiren EKLİPS PLUS ile birlikte kullanılmamalıdır (GFR<60ml/dak.).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi, gebeliğin ilk trimesteri için C, ikinci ve üçüncü trimesteri için D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Planlı bir hamilelikten önce, uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi

EKLİPS PLUS'ın gebeliğin ilk trimesterinde kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4.). EKLİPS PLUS'ın gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3. ve 4.4.).

Gebeliğin ilk trimesterinde ADE antagonistlerine maruz kalımdan sonra teratojenite riskine işaret eden epidemiyolojik kanıtlar kesinlik kazanmamıştır; bununla birlikte

riskte küçük bir artış dışlanamaz. Anjiyotensin II Reseptör İnhibitörleri (ARB'ler) ile riske dair kontrollü hiçbir epidemiyolojik veri bulunmamasına karşın, bu ilaç sınıfı için benzer riskler mevcut olabilir. ARB tedavisine devam edilmesi zorunlu kabul edilmedikçe, gebelik planlayan hastaların gebelikte kullanım açısından belgelenmiş güvenilirlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçmeleri gerekir. Gebelik saptandığı anda EKLİPS PLUS tedavisi derhal bırakılmalı ve uygun ise alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde losartan/hidroklorotiyazid kombinasyon tedavisine maruz kalımın insanlarda fototoksisteyi (böbrek fonksiyonunda azalma, oligohidramnios, kafatası kemiklerinde gelişme geriliği) ve neonatal toksisteyi (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) indüklediği bilinmektedir (Bkz. Bölüm 5.3.).

Gebeliğin ikinci trimesterinde EKLİPS PLUS'a maruz kalınmışsa, böbrek fonksiyonu ve kafatasının ultrasonla kontrolü tavsiye edilir.

Anneleri EKLİPS PLUS kullanmış bebekler hipotansiyon yönünden dikkatle gözlemlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.3. ve 4.4.).

Hidroklorotiyazid plasentadan geçer. Hidroklorotiyazidin farmakolojik etki mekanizması nedeniyle, 2. ve 3. trimestrelerde kullanımı fetoplental perfüzyonu tehlikeye atabilir ve fetus ve yenidoğanda trombositopeni, elektrolit dengesinde bozulma ve iktter gibi etkilere yol açabilir.

Plazma hacminde azalma ve plasentada hipoperfüzyon riski ve hastalık seyri üzerinde yararlı bir etkisi olmaması nedeniyle, hidroklorotiyazid gestasyonel ödem, gestasyonel hipertansiyon veya preeklampsi için kullanılmamalıdır.

Hidroklorotiyazid gebe kadınlarda, başka alternatif tedavinin kullanılmadığı nadir durumlar haricinde, esansiyel hipertansiyon için kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Emzirme döneminde EKLİPS PLUS kullanımına ilişkin hiçbir bilgi yoktur. Hidroklorotiyazid anne sütüne geçer. Bu nedenle, EKLİPS PLUS emzirme döneminde önerilmez. Emzirme döneminde, özellikle de yeni doğmuş veya prematüre bebekler emzirilirken güvenilirlik profillerinin daha iyi olduğu bilinen alternatif tedaviler tercih edilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

EKLİPS PLUS'ın insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerisine etkileri inceleyen hiçbir çalışma yapılmamıştır. Ancak araç veya makine kullanırken, antihipertansif alımı sırasında ve özellikle de tedaviye başlanırken veya doz arttırıldığında baş dönmesi veya uyuklamanın zaman zaman yaşanabileceği akılda tutulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen olaylar aşağıda sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:

Farklı organ sistemlerinde;

Çok yaygın ($\geq 1/10$),

Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$),

Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$),

Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$),

Çok seyrek ($< 1/10.000$)

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Losartan potasyum tuzu ve hidroklorotiyazid ile yürütülen klinik çalışmalarda, bu madde kombinasyonuna spesifik hiçbir istenmeyen olay gözlenmemiştir. İstenmeyen olaylar losartan potasyum tuzu ve/veya hidroklorotiyazid ile daha önce gözlenenlerle sınırlıydı.

Esansiyel hipertansiyonun incelendiği kontrollü klinik çalışmalarda baş dönmesi, losartan ve hidroklorotiyazid ile tedavi edilen hastaların %1'inde veya daha fazlasında plaseboya göre daha yüksek insidansla ortaya çıkan ve maddeye bağlı olduğu bildirilen tek istenmeyen olaydı.

Bu etkilerin yanısıra, ürünün pazara sunulmasından sonra aşağıdakileri içeren başka istenmeyen reaksiyonlar da bildirilmiştir:

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Hepatit

Araştırmalar

Seyrek: Hiperkalemi, ALT enziminde artış

Ayrı bileşenlerden biriyle görülmüş ve losartan potasyum/hidroklorotiyazidin potansiyel istenmeyen olayları olabilecek diğer istenmeyen olaylar şunlardır:

Losartan:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi, Henoch-Schönlein purpura, ekimoz, hemoliz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar, anjiyoödem, ürtiker

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Anoreksi, gut

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uykusuzluk

Yaygın olmayan: Anksiyete, anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, konfüzyon, depresyon, anormal rüya görme, uyku bozukluğu, somnolans, hafıza kaybı

Bilinmiyor: Huzursuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Sinirlilik, parestezi, periferik nöropati, tremor, migren, senkop

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme, gözde yanma/batma, konjunktivit, görsel keskinlikte azalma.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo, kulak çınlaması.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, sternalji, anjina pektoris, ikinci derece AV blok, serebrovasküler olay, miyokard infarktüsü, palpitasyon, aritmi (atriyal fibrilasyon, sinüs bradikardisi, taşikardi, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon)

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük, üst solunum yolu enfeksiyonu, burun tıkanıklığı, sinüzit, sinüslerde rahatsızlık.

Yaygın olmayan: Farengeal bölgede rahatsızlık hissi, faranjit, larenjit, dispne, bronşit, epistaksis, rinit, solunum zorluğu

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Karın ağrısı, bulantı, diyare, dispepsi

Yaygın olmayan : Kabızlık, diş ağrısı, ağız kuruluğu, flatulans, gastrit, kusma

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Karaciğer fonksiyon anormallikleri

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Alopesi, dermatit, cilt kuruluğu, eritem, sıcak basması, ışığa karşı duyarlılık, prurit, ürtiker, terleme

Kas- iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas krampı, sırt ağrısı, bacak ağrısı, miyalji

Yaygın olmayan: Kol ağrısı, eklem şişmesi, diz ağrısı, iskelet-kas ağrısı, omuz ağrısı, tutukluk, artralji, artrit, koksajli, fibromiyalji, kas zayıflığı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Noktüri, idrar sıklığında artış, idrar yolu enfeksiyonu

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: İmpotans, libido azalması

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni, kırıklık, göğüs ağrısı

Yaygın olmayan: Yüzde ödem, ateş

Araştırmalar

Yaygın: Hiperkalemi, hematokrit ve hemoglobinde hafif düşüş

Yaygın olmayan: Üre ve kreatinin serum düzeylerinde hafif yükselme

Çok seyrek: Karaciğer enzimlerinde ve bilirubinde artış

Hidroklorotiyazid:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Agranülositoz, aplastik anemi, hemolitik anemi, lökopeni, morluk, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anaflaktik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Anoreksi, hiperglisemi, hipertürisemi, hipokalemi, hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Uykusuzluk

Bilinmiyor: Huzursuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Geçici bulanık görme, ksantopsi.

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Nekrotizan anjitis (vaskülit ve kutanöz vaskülit).

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Pnömoni ve pulmoner ödem dahil olmak üzere solunum distressi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Sialadenit, spazmlar, gastrik iritasyon, bulantı, kusma, diyare, kabızlık

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Sarılık (intrahepatik kolestatik), pankreatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Işığa karşı duyarlılık, ürtiker, toksik epidermal nekrolizis

İskelet-kas sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas krampı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Glikozüri, interstisyel nefrit, renal fonksiyon bozukluğu, böbrek yetmezliği

Genel hastalıklar

Yaygın olmayan: Ateş, baş dönmesi

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

EKLİPS PLUS'a ait doz aşımının tedavisine ilişkin hiçbir spesifik bilgi yoktur. Tedavi semptomatik ve destekleyicidir. EKLİPS PLUS tedavisi kesilmeli ve hasta yakından gözlemlenmelidir. Önerilen yöntemler doz aşımı yakın zamanda gerçekleşmişse kusmanın induksiyonu ve dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, hepatik koma ve hipotansiyonun bilinen prosedürlerle düzeltilmesini içerir.

Losartan:

İnsanlarda doz aşımına ilişkin veriler sınırlıdır. Doz aşımının en muhtemel belirtisi hipotansiyon ve taşikardidir; bradikardi parasempatik (vagal) stimülasyondan kaynaklanabilir. Semptomatik hipotansiyon ortaya çıkarsa destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Ne losartan ne de aktif metaboliti hemodiyalizle uzaklaştırılmaz.

Hidroklorotiyazid:

Gözlenen en yaygın semptom ve bulgular elektrolit azalmasından kaynaklanan olaylar (hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi) ve aşırı diürece bağlı dehidratasyondur. Digitalis de uygulanmışsa, hipokalemi kalp aritmilerini arttırabilir. Hidroklorotiyazidin hemodiyalizle ne derece uzaklaştırılabildiği belirlenmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri (losartan) ve diüretikler (hidroklorotiyazid) kombinasyonudur.

ATC kodu: C09DA01

Losartan-hidroklorotiyazid:

EKLİPS PLUS bileşenlerinin kan basıncının düşürülmesi üzerine aditif bir etkiye bulunarak, kan basıncını tek başlarına yapabileceklerinden daha fazla düşürdükleri gösterilmiştir. Bu etkinin, her iki bileşenin birbirini tamamlayıcı etkilerinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, diüretik etkisinin sonucu olarak hidroklorotiyazid, plazma renin aktivitesini artırır, aldosteron sekresyonunu artırır, serum potasyumunu azaltır ve anjiyotensin II düzeylerini artırır. Losartan uygulaması, anjiyotensin II'nin tüm fizyolojik etkilerini bloke eder ve böylece aldosteron salgılanmasını da inhibe ederek diüretiğe bağlı oluşan potasyum kaybını azaltma eğilimi gösterir.

Losartanın hafif ve geçici ürikozürük etkisinin olduğu gösterilmiştir. Hidroklorotiyazidin ürik asitte hafif yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir; losartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonu diüretikle indüklenen hiperürisemiye azaltma eğilimindedir.

Losartan /hidroklorotiyazid kombinasyonunun antihipertansif etkisi 24 saat boyunca devam eder. En az bir yıl süren klinik çalışmalarda antihipertansif etki tedaviye devam edildiğinde korunmuştur. Kan basıncında anlamlı azalmaya karşın,

losartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun uygulanması kalp hızı üzerinde klinik yönden anlamlı etkiye yol açmamıştır. Klinik çalışmalarda, losartan 50 mg/hidroklorotiyazid 12.5 mg ile 12 hafta tedaviden sonra oturur pozisyonda ölçülen vadi diyastolik kan basıncı ortalama 13.2 mmHg düzeyinde azalmıştır.

Losartan / hidroklorotiyazid kombinasyonu erkeklerde ve kadınlarda, siyah ve siyah olmayan ırklarda ve genç (<65 yaş) ve yaşlı (≥65 yaş) hastalarda kan basıncını düşürmede etkilidir ve tüm hipertansiyon derecelerinde etkindir.

Losartan:

Losartan sentetik yolla üretilen oral bir anjiyotensin-II reseptör (tip AT₁) antagonistidir. Güçlü bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II renin-anjiyotensin sisteminin primer aktif hormonudur ve hipertansiyon patofizyolojisinin önemli bir belirleyicisidir. Anjiyotensin II, birçok dokuda bulunan (örn., damar düz kası, adrenal bez, böbrekler ve kalp) AT₁ reseptörüne bağlanır ve vazokonstriksiyon ile aldosteron salınımını da içeren pek çok önemli biyolojik etkilere neden olur. Anjiyotensin II düz kas hücre proliferasyonunu da uyarır.

Losartan seçici olarak AT₁ reseptörüne bağlanır. *In vitro* ve *in vivo* losartan ve onun farmakolojik yönden aktif karboksilik asit metaboliti E-3174 kaynağından veya sentez yolundan bağımsız olarak anjiyotensin II'nin tüm önemli fizyolojik etkilerini bloke eder.

Losartan kardiyovasküler regülasyonda önemli olan iyon kanallarını veya diğer hormon reseptörlerini bloke etmez ve bunlar üzerinde agonist etkisi yoktur. Ayrıca, losartan bradikinini degrade eden ADE (kininaz II) enzimini inhibe etmez. Buna bağlı olarak bradikinine bağlı istenmeyen etkilerde artış olmaz.

Losartan uygulaması sırasında, anjiyotensin II'nin renin sekresyonu üzerindeki negatif feedback etkisinin kaybolması plazma-renin aktivitesinde (PRA) artışa yol açar. PRA'daki artış plazmadaki anjiyotensin II düzeylerinde artışa neden olur. Bu artışlara karşın, antihipertansif aktivite ve plazma aldosteron konsantrasyonunun baskılanması devam eder ve bu, anjiyotensin II reseptörünün etkin blokajını gösterir. Losartan kesildikten sonra, PRA ve anjiyotensin II değerleri 3 gün içerisinde başlangıç değerlerine geri döner.

Hem losartan hem de ana aktif metabolitinin AT₁ reseptörüne afinitesi AT₂ reseptörüne göre çok daha fazladır. Aktif metabolit ağırlık temelinde losartandan 10-40 kat daha aktiftir.

Losartan ile tedavi edilen hastalardaki öksürük insidansını ADE antagonistleriyle tedavi edilen hastalarla karşılaştırmak için spesifik olarak tasarlanan bir çalışmada, losartan veya hidroklorotiyazid alan hastaların bildirdiği öksürük insidansı benzer ve ADE antagonistleriyle tedavi edilen hastalara kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü. Ayrıca, 4131 hastada yürütülen 16 çift-kör klinik çalışmanın genel bir analizinde, losartan ile tedavi edilen hastalardaki öksürük insidansı (%3.1) plasebo (%2.6) veya hidroklorotiyazid (%4.1) ile tedavi edilen hastalardakiyle benzer iken, ADE antagonistleriyle insidans %8.8'di.

Diyabetik olmayan, proteinürlü hipertansif hastalara losartan potasyum uygulanması proteinüriyi, albümin ve İgG'nin fraksiyonel atılımını anlamlı olarak azaltır. Losartan glomerüler filtrasyon hızını korur ve filtrasyon fraksiyonunu azaltır. Genel olarak losartan serum ürik asidinde azalmaya yol açar (genellikle <0.4 mg/dl) ve bu azalma kronik tedavide devam eder.

Losartan otonom refleksler üzerinde hiçbir etki göstermez ve plazma norepinefrin düzeyinde kalıcı bir etkisi yoktur.

Sol ventrikül yetmezliği olan hastalarda, losartanın 25 mg ve 50 mg dozları pozitif hemodinamik ve nörohormonal etkiler göstermiştir; bu etkiler kardiyak indekste artış ve pulmoner kapiler kama basıncında, sistemik damar direncinde, ortalama sistemik arteriyel basınçta ve kalp hızında azalmalar (hemodinamik etkiler) ve dolaşımdaki aldosteron ve norepinefrin düzeylerinde azalma (nörohormonal etkiler) ile karakterizydi. Kalp yetmezliği olan bu hastalarda hipotansiyon görülmesi doza bağlıydı.

Hipertansiyon çalışmaları:

Kontrollü klinik çalışmalarda losartanın hafif-orta derecede esansiyel hipertansiyonu olan hastalara günde bir kez uygulanması sistolik ve diyastolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar sağlamıştır. Dozdan 5-6 saat sonra yapılan ölçümlere kıyasla, dozdan 24 saat sonra yapılan kan basıncı ölçümleri kan basıncı azaltımının 24 saat devam ettiğini göstermiştir; doğal diüurnal ritm korunmuştur. Dozaj aralığının sonunda kan basıncı düşüşü dozdan 5-6 saat sonra görülen etkinin %70-80'i idi.

Hipertansif hastalarda losartanın kesilmesi kan basıncında ani yükselmeye (rebound) yol açmamıştır. Kan basıncında anlamlı azalmaya karşın, losartan kalp hızı üzerinde klinik yönden anlamlı etkiye yol açmamıştır.

Losartan erkeklerde ve kadınlarda ve genç (65 yaşın altı) ve yaşlı hipertansif hastalarda eşit derecede etkilidir.

LIFE çalışması:

Hipertansiyonda Son Nokta Azaltımı için Losartan Tedavisi (LIFE) çalışması EKG ile belgelenmiş sol ventrikül hipertrofisi olan 55-80 yaş arası 9193 hipertansif hastada yürütülen randomize, üç-kör, aktif-kontrollü bir çalışmadır. Hastalar günde tek doz losartan 50 mg veya atenolol 50 mg almak üzere randomize edilmiştir. Hedef kan basıncına (<140/90 mmHg) ulaşamadığında, ilk önce hidroklorotiyazid (12.5 mg) eklenmiştir ve daha sonra, gerektiğinde losartan veya atenolol dozu günde 100 mg'ye çıkarılmıştır. Hedef kan basıncına ulaşmak için gerektiğinde, ADE

antagonistleri, anjiyotensin II antagonistleri veya beta-blokörler dışında tedaviye başka antihipertansif ajanlar dahil edilmiştir.

Ortalama takip süresi 4.8 yıldır.

Birincil son nokta kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bileşimiydi ve kardiyovasküler ölüm, inme ve miyokard infarktüsünün kombine insidansında azalmayla ölçüldü. Kan basıncı iki grupta benzer düzeylere anlamlı olarak azaldı. Losartan tedavisi birincil bileşik son noktaya ulaşan hastalarda atenolole göre %13 risk azaltımı sağladı (p=0.021, %95 güven aralığı 0.77-0.98). Bu azalma esas olarak inme insidansında azalmaya bağlıydı. Losartan tedavisi inme riskini atenolole göre %25 azalttı (p=0.001, %95 güven aralığı 0.63-0.89). Kardiyovasküler ölüm ve miyokard enfarktüsü oranları tedavi gruplarında anlamlı olarak farklı değildi.

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid bir tiyazid diüretiktir. Tiyazid diüretiklerin antihipertansif etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tiyazidler elektrolit böbrek tübüllerinde geri emilim mekanizmalarını etkileyerek sodyum ve klorid atılımını yaklaşık olarak eşit miktarlarda doğrudan artırır. Hidroklorotiyazidin diüretik etkisi plazma hacmini azaltır, plazma renin aktivitesini ve aldosteron sekresyonunu artırır ve buna bağlı olarak idrarla potasyum ve bikarbonat kaybında artışlara ve serum potasyumunda azalmalara neden olur. Renin-aldosteron bağlantısına anjiyotensin II aracılık eder; dolayısıyla bir anjiyotensin II reseptör antagonistinin eş zamanlı uygulanması tiyazid diüretikleriyle ilişkili potasyum kaybını geri döndürme eğilimi gösterir.

Oral kullanımdan sonra diürez 2 saat içerisinde başlar, yaklaşık 4 saatte zirveye ulaşır ve 6-12 saat kadar devam eder; antihipertansif etki 24 saate kadar sürer.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Losartan:

Oral uygulamayı takiben, losartanın emilimi iyidir ve ilk geçiş metabolizması sonrası aktif bir karboksilik asit metaboliti ve inaktif olan diğer metabolitleri oluşur. Losartan tabletlerin sistemik biyoyararlanımı yaklaşık %33'dür. Losartan ve aktif metaboliti ortalama doruk konsantrasyonlarına sırasıyla 1 saatte ve 3-4 saatte ulaşır. Standart bir yemekle birlikte alındığında, losartanın plazma konsantrasyon profilinde klinik olarak anlamlı bir etki oluşmamıştır.

Hidroklorotiyazid

Yeterli veri yoktur.

Dağılım:

Losartan:

Losartan ve aktif metaboliti, başta albümin olmak üzere \geq %99 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Losartanın dağılım hacmi 34 litredir. Sıçanlardaki çalışmalar losartanın kan-beyin bariyerini geçse bile çok az geçtiğini göstermektedir.

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid plasentadan geçer, anne sütüne salgılanır, ancak kan-beyin bariyerini geçemez.

Biyotransformasyon:

Losartan:

Oral yoldan veya intravenöz olarak uygulanan losartan dozunun yaklaşık % 14'ü aktif metabolitine dönüşür. ¹⁴C ile işaretli losartan potasyumun oral ve intravenöz uygulanmasını takiben, dolaşımdaki plazma radyoaktivitesi esas olarak losartan ve aktif metabolitine aittir. Losartanın aktif metabolitine minimal dönüşümü, incelenen kişilerin yaklaşık %1'inde görülmüştür.

Aktif metabolitine ek olarak, bir N-2 tetrazol glukuronid olan önemsiz bir metaboliti ve butil yan zincirinin hidroksillenmesiyle oluşan iki ana metaboliti de içeren, aktif olmayan metabolitleri bulunmaktadır.

Hidroklorotiyazid

Yeterli veri yoktur.

Atılım:

Losartan:

Losartanın ve aktif metabolitinin toplam plazma klerensi, sırasıyla yaklaşık 600 ml/dak ve 50 ml/dak, renal klerensi ise, sırasıyla 74 ml/dak ve 26 ml/dak.'dır. Losartan oral yoldan verildiğinde, idrarda dozun yaklaşık % 4'ü değişmeden, yaklaşık % 6'sı ise aktif metaboliti olarak saptanır.

Losartanın ve aktif metabolitinin farmakokinetiği, 200 mg'ye kadar oral losartan potasyum dozlarına kadar lineerdir.

Oral uygulamadan sonra, losartan ve aktif metabolitinin plazma konsantrasyonları çoklu eksponansiyal bir azalma gösterir. Losartanın terminal yarılanma ömrü yaklaşık 2 saat, metabolitinininki ise 6-9 saattir. Günde bir kez 100 mg dozla, ne losartan ne de aktif metaboliti plazmada anlamlı derecede birikmemiştir.

Losartanın ve metabolitlerinin atılımında hem safra hem de idrarla atılımın katkısı vardır. İnsanlara ¹⁴C ile işaretli losartanın oral yolla uygulanmasından sonra, radyoaktivitenin yaklaşık % 35'i idrarda, % 58'i feçeste saptanmıştır.

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid metabolize olmaz ancak böbrekten hızlı bir şekilde elimine edilir. Plazma düzeyleri en az 24 saat süreyle izlendiğinde, plazma yarılanma ömrünün 5.6 ve 14.8 saat arasında değiştiği görülür. Oral yolla uygulanan dozun en az % 61'i, 24 saat içinde değişmeden atılır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik:

Losartan-Hidroklorotiyazid:

Yaşlı hipertansif hastalarda losartan ve aktif metabolitinin plazma konsantrasyonları ve hidroklorotiyazid emilimi genç hipertansif hastalardakinden anlamlı olarak farklı değildir.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Losartan:

Hafif-orta derecede alkole bağlı karaciğer sirozu olan hastalara oral uygulamadan sonra, losartan ve aktif metabolitinin plazma konsantrasyonları genç erkek gönüllülerdekinden sırasıyla yaklaşık 5 kat ve 1.7 kat daha yüksekti. Ne losartan ne de aktif metaboliti hemodiyalizle uzaklaştırılmaz.

Hidroklorotiyazid

Yeterli veri yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Genel farmakoloji, genotoksisite ve karsinojenik potansiyelle ilgili klasik çalışmalara dayanan klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlikeyi ortaya koymamaktadır. Losartan/ hidroklorotiyazid kombinasyonunun toksik potansiyeli sıçanlarda ve köpeklerde altı aya kadar devam eden kronik toksisite çalışmalarında oral uygulamadan sonra değerlendirildi ve bu çalışmalarda bu kombinasyon ile gözlenen değişiklikler esas olarak losartan bileşenine bağlıydı.

Losartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun uygulanması kırmızı kan hücresi parametrelerinde (eritrositler, hemoglobin, hematokrit) azalmaya, serumda üre-N artışına, kalp ağırlığında azalmaya (histolojik korelasyonu yoktu) ve gastrointestinal değişikliklere (mukoz membran lezyonları, ülserler, erozyonlar, kanamalar) yol açmıştır. Losartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile tedavi edilen sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenite bulgularına rastlanmamıştır. Dişi sıçanlar gestasyon sırasında ve öncesinde tedavi edildikten sonra, F₁ nesilde kaburga sayısında küçük artışla kendini gösteren fetal toksisite gözlenmiştir. Tek başına losartan ile yapılan çalışmalarda gözlemlendiği gibi, gebe sıçanlar gestasyonun geç döneminde ve/veya emzirme döneminde losartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile tedavi edildiğinde renal toksisite ve fetüs ölümünü içeren advers fetal ve neonatal etkiler ortaya çıkmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz (spray dried)

Mikrokristalin selüloz

Prejelatinize nişasta

Magnezyum stearat

Hidroksipropil metilselüloz

Titanyum dioksit (E171)

Polietilen glikol 400

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda 28 film tablet içeren opak PVC/Al blister ambalajda

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Adresi : İstinye Mahallesi, Balabandere Caddesi, No:14
34460 Sarıyer/İstanbul
Tel : 0 212 362 18 00
Faks : 0 212 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

2015/366

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.05.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ