Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/33/loxibin-50-mg-56-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/C09CA01

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LOXİBİN® 50 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Losartan potasyum..... 50 mg

Her tablet 4.24 mg potasyum ihtiva eder.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	18 mg
Kroskarmelloz sodyum	7.5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz, yuvarlak, çentikli film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon

LOXİBİN® hipertansiyon tedavisinde endikedir.

Sol ventriküler hipertrofisi olan hipertansif hastalarda inme riskinde azalma

LOXİBİN® sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansiyonlu hastalarda inme riskini azaltmada endikedir.

Proteinürisi olan Tip 2 diyabetli hastalarda renal koruma

LOXİBİN®, proteinüriyi azaltma ve ölüm, son evre böbrek hastalığı (diyaliz veya renal transplantasyon gerektiren) veya serum kreatinin seviyesinin iki katına çıkma süresi, insidansları ile ölçülen böbrek yetmezliğinin ilerlemesini geciktirmede endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji:
Hipertansiyon
LOXİBİN®'in başlangıç dozu genellikle günde bir defa 50 mg'dır. Maksimum antihipertansif etki tedavinin başlamasından sonra 3-6 hafta içerisinde görülür. Bazı hastalar dozun günde 100 mg'a yükseltilmesiyle (sabahları) ilave yarar görebilirler.

LOXİBİN® diğer antihipertansif ajanlar ve özellikle diüretikler (örn., hidroklorotiyazid) ile birlikte uygulanabilir.

Günde ≥0.5 g proteinürisi olan hipertansif Tip 2 diyabetli hastalar
LOXİBİN®'in başlangıç dozu genellikle günde bir defa 50 mg'dır. Tedavi başlangıcından bir ay sonrasından itibaren kan basıncındaki yanıta göre doz günde bir defa 100 mg'a çıkarılabilir. Losartan diğer antihipertansif ajanlarla birlikte (ör., diüretikler, kalsiyum kanal blokörleri, alfa ya da beta blokörler ve merkezi etkili ajanlar) olduğu gibi insülin ve diğer yaygın olarak kullanılan hipoglisemik ajanlarla da kullanılabilir (ör. sülfonilüreler, glitazonlar ve glukozidaz inhibitörleri).

Sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalarda inme riskinin azaltılması
LOXİBİN®'in başlangıç dozu genellikle günde bir defa 50 mg'dır. Kan basıncı yanıtına bağlı olarak losartan dozu günde bir defa 100 mg'a çıkarılabilir ve/veya hidroklorotiyazidin düşük bir dozu ilave edilebilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:
LOXİBİN® 50 mg film tablet günde bir kez yemekle birlikte veya öğünler arasında alınır.

Uygulama şekli:
Ağızdan kullanım içindir.

LOXİBİN®, yemeklerle birlikte veya öğünler arasında, bütün olarak yeterli miktar su ile yutularak alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek /Karaciğer yetmezliği:
Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve hemodiyaliz hastalarında başlangıç dozunda ayarlama gerekmez.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu öyküsü olan hastalarda daha düşük doz düşünülmelidir. Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tedavi deneyimi yoktur. Bu nedenle, losartan ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Geriyatrik popülasyon:
75 yaşın üzerindeki hastalarda tedaviye 25 mg ile başlanması düşünülmelidir ancak yaşlılarda doz ayarlaması genellikle gerekmez.

Diğer:
İntravasküler hacim azalması olan hastalarda kullanım:
İntravasküler hacim azalması olan hastalarda (örn., yüksek doz diüretiklerle tedavi edilenler) günde 25 mg başlangıç dozu düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar
LOXİBİN®, bu ürünün herhangi bir bileşenine, gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde ve şiddetli karaciğer bozukluğunda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Gebelerde kullanım
Gebelik sırasında losartan kullanılmamalıdır.
Renin-anjiyotensin sistemi üzerinde doğrudan etkili olan ilaçlar, gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde kullanıldığında, oluşmakta olan fetusta hasara, hatta ölüme yol açabilir. Gebelik farkedildiğinde LOXİBİN® kullanımına en kısa zamanda son verilmelidir.

Aşırı duyarlılık:
Anjiyoödem. Anjiyoödem (yüz, dudaklar, boğaz ve/veya dilde şişme) öyküsü olan hastalar yakından takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Hipotansiyon ve elektrolit/sıvı dengesizlikleri:
Aşırı diüretik tedavisi, diyetle alınan tuzun kısıtlanması, ishal veya kusma nedeniyle hacim ve/veya sodyum azlığı olan hastalarda özellikle ilk dozdan sonra ve doz yükseltildikten sonra semptomatik hipotansiyon ortaya çıkabilir. Bu tip durumlar LOXİBİN® uygulanmadan önce düzeltilmeli veya daha düşük başlangıç dozu kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Elektrolit dengesizlikleri:
Elektrolit dengesizlikleri diyabetik veya diyabeti olmayan, böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda yaygındır ve düzeltilmelidir. Nefropatili tip 2 diyabetli hastalarda yürütülen bir klinik çalışmada hiperkalemi insidansı losartan ile tedavi edilen grupta plasebo grubuna göre daha yüksekti (bkz. bölüm 4.8). 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 takviyeleri ve potasyumlu tuzların losartan ile eş zamanlı uygulanması önerilmez (bkz. bölüm 4.5).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu:
Sirozlu hastalarda plazma losartan konsantrasyonlarında anlamlı artışı gösteren farmakokinetik verilerine dayanarak, karaciğer fonksiyon bozukluğu öyküsü olan hastalarda daha düşük doz düşünülmelidir. Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda losartan ile tedavi deneyimi mevcut değildir. Bu nedenle, losartan ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara uygulanmamalıdır (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-anjiyiotensin-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 transplantasyonu yapılmış 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 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 enfarktüsü veya inmeye yol açabilir.

Kalp yetmezliği:
Renin-anjiyotensin sistemini etkileyen diğer ilaçlarda olduğu gibi, kalp yetmezliği olan hastalarda (böbrek fonksiyon bozukluğu ile birlikte veya hariç), ciddi arteryel hipotansiyon ve (genellikle akut) böbrek fonksiyon bozukluğu riski vardır.
Kalp yetmezliği ve eşlik eden ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, ağır kalp yetmezliği (NYHA sınıf IV) olan hastalarda ve kalp yetmezliğiyle birlikte yaşamı tehdit eden, semptomatik kardiyak aritmileri olan hastalarda losartan ile yeterli tedavi deneyimi yoktur. Dolayısıyla losartan bu hasta gruplarında dikkatli kullanılmalıdır. Losartan ile bir beta-blokörün kombinasyonu dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Aort ve mitral kapak stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:
Diğer vazodilatatör ilaçlarda olduğu gibi, aort veya mitral kapak stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalarda çok dikkatli olunmalıdır.

Gebelik:
Losartan gebelik döneminde başlanmamalıdır. Losartan tedavisine devam edilmesi zorunlu kabul edilmedikçe, gebelik planlayan hastaların gebelikte kullanım açısından belgelenmiş güvenlilik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçmeleri gerekir. Gebelik saptandığı anda losartan tedavisi derhal bırakılmalı ve uygun ise alternatif tedaviye başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.6).

Diğer uyarılar ve önlemler:
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle gözlendiği gibi, losartan ve diğer anjiyiotensin antagonistleri siyah hastalarda kan basıncını düşürmede belirgin şekilde daha az etkilidir; bunun muhtemel nedeni siyah hipertansif popülasyonda düşük renin düzeylerinin prevalansının daha yüksek olmasıdır.

Yardımcı maddeler:
Potasyum: Her bir tablet 4.24 mg potasyum içerir. Potasyum miktarına bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

Sodyum: Bu tıbbi ürün her bir tablette 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder, yani esasında ''sodyum içermez''.

Laktoz monohidrat: Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Diğer antihipertansif ajanlar losartanın hipotansif etkisini güçlendirebilir.
Trisiklik antidepresanlar, antipsikotikler, baklofen, amifostin gibi hipotansiyonu indükleyen diğer maddeler: İstenmeyen bir reaksiyon olarak kan basıncını düşürebilen bu ilaçlarla birlikte kullanım hipotansiyon riskini arttırabilir.

Losartan aktif karboksilik asit metabolitine esas olarak sitokrom P450 (CYP) 2C9 ile metabolize edilir. Klinik bir çalışmada flukonazolün (CYP2C9 inhibitörü) aktif metabolite maruz kalımı yaklaşık %50 azalttığı gösterilmiştir. Losartan ve rifampisini (metabolizma enzimlerini indükleyen bir ilaç) içeren kombine tedavide aktif metabolitin plazma konsantrasyonunda %40 azalma olduğu saptanmıştır. Bu etkinin klinik önemi bilinmemektedir. Fluvastatin (CYP2C9'un zayıf bir inhibitörü) ile kombine tedavide maruz kalım bakımından fark saptanmamıştır.

Anjiyiotensin II'yi veya etkilerini bloke eden diğer ilaçlarda olduğu gibi, potasyum tutan diğer ilaçlar (örn. potasyum tutucu diüretikler: amilorid, triamteren, spironolakton) veya potasyum düzeylerini yükseltebilen ilaçlar (örn. heparin), potasyum takviyeleri veya potasyumlu tuzların eş zamanlı kullanımı serum potasyumunda artışlara neden olabilir. Eş zamanlı uygulama önerilmez.

Lityum ve ADE inhibitörlerinin birlikte uygulanması sırasında serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile çok nadir olgular da bildirilmiştir. Lityum ve losartan eş zamanlı olarak dikkatle uygulanmalıdır. Bu kombinasyonun kullanımı zorunluysa, eş zamanlı kullanım döneminde serum lityum düzeylerinin izlenmesi önerilir.

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.

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, LOXİBİN® tedavisindeki ve renin anjiyotensin aldosteron sistemini etkileyen diğer ilaçları alan hastalarda yakınen takip edilmelidir. Diyabeti olan hastalarda LOXİBİN® aliskirenle birlikte kullanılmamalıdır. Renal bozukluğu olan hastalarda aliskiren LOXİBİN®'le 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.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Planlı bir hamilelikten önce, uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik donemi
Losartanın gebeliğin ilk trimestrinde kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.4). Losartanın gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin ilk trimestrinde ADE inhibitörlerine maruz kalımdan sonra teratojenite riskine işaret eden epidemiyolojik kanıtlar kesinlik kazanmamıştır; bununla birlikte riskte küçük bir artış dışlanamaz. Anjiyotensin II Reseptör inhibitörleri (AIIRA'lar) ile riske dair kontrollü hiçbir epidemiyolojik veri bulunmamasına karşın, bu ilaç sınıfı için benzer riskler mevcut olabilir. AIIRA tedavisine devam edilmesi zorunlu kabul edilmedikçe, gebelik planlayan hastaların gebelikte kullanım açısından belgelenmiş güvenlilik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçmeleri gerekir. Gebelik saptandığı anda losartan tedavisi derhal bırakılmalı ve uygun ise alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde AIIRA tedavisine maruz kalımın insanlarda fetotoksisiteyi (böbrek fonksiyonunda azalma, oligohidramnios, kafatası kemiklerinde gelişme geriliği) ve neonatal toksisiteyi (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) indüklediği bilinmektedir

(bkz. bölüm 5.3). Gebeliğin ikinci trimestrinde losartana maruz kalınmışsa, böbrek fonksiyonu ve kafatasının ultrasonla kontrolü tavsiye edilir.

Anneleri losartan kullanmış bebekler hipotansiyon yönünden dikkatle gözlemlenmelidir (ayrıca bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Laktasyon dönemi

Losartanın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmediğinden, losartan önerilmemektedir. Birçok ilacın anne sütüne geçtiği ve bunun emzirilen bebekte yarattığı istenmeyen etkiler göz önüne alınarak ilacın anne için önemi saptandıktan sonra emzirmeye veya ilaç kullanımına son verilmesi hakkında bir karara varılmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Klinik veya klinik dışı üreme yeteneği üzerine çalışmalar 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:
Çok yaygın (≥1/10),
Yaygın (≥1/100 ila <1/10),
Yaygın olmayan(≥1/1,000 ila <1/100),
Seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000),
Çok seyrek (1/10.000),
Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi bozuklukları
Yaygın: Baş dönmesi, vertigo
Yaygın olmayan: Uyku hali, baş ağrısı, uyku bozuklukları

Kardiyak bozukluklar
Yaygın olmayan: Çarpıntı, angina pektoris

Vasküler bozukluklar
Yaygın olmayan: Semptomatik hipotansiyon (özellikle intravasküler hacim azalması olan hastalarda; örn., şiddetli kalp yetmezliği olan hastalar veya yüksek doz diüretiklerle tedavi edilenler), doza bağlı ortostatik etkiler, döküntü

Gastrointestinal bozukluklar
Yaygın olmayan: Karın ağrısı, inatçı kabızlık

Genel bozukluklar ve uygulama yeri koşulları
Yaygın olmayan: Asteni, yorgunluk, ödem

Araştırmalar
Yaygın: Hiperkalemi
Seyrek: ALT yükselmeleri*
*genellikle tedavi bırakıldığında normale döndü.

Sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalar
55 ila 80 yaş arasındaki 9193 sol ventriküler hipertrofisi olan hipertansif hastanın dahil olduğu kontrollü klinik çalışmada aşağıdaki istenmeyen olaylar bildirilmiştir:

Sinir sistemi bozuklukları
Yaygın: Sersemlik

Kulak ve iç kulak bozuklukları
Yaygın: Vertigo

Genel bozukluklar ve uygulama yeri koşulları
Yaygın: Asteni/yorgunluk

Kronik kalp yetmezliği
Kalp yetmezliği olan hastalardaki kontrollü klinik çalışmalarda (bkz. ELITE I, ELITE II çalışması ve HEAAL çalışması, bölüm 5.1) aşağıdaki istenmeyen olaylar bildirilmiştir:

Sinir sistemi bozuklukları
Yaygın: Sersemlik
Yaygın olmayan: Baş ağrısı
Seyrek: Parestezi

Kardiyak bozuklukları
Seyrek: Senkop, atriyal fibrilasyon, serebrovasküler olay

Vasküler bozukluklar
Yaygın: Hipotansiyon (ortostatik hipotansiyon dahil)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:
Yaygın: Anemi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Dispne, öksürük

Gastrointestinal bozukluklar
Yaygın olmayan: Diyare, bulantı, kusma

Deri ve deri altı doku bozuklukları
Yaygın olmayan: Ürtiker, kaşıntı, döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama yeri koşulları
Yaygın olmayan: Asteni/yorgunluk

Araştırmalar:
Yaygın: Kan üre, serum kreatinin ve serum potasyum düzeyinde artış bildirilmiştir.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları:
Yaygın olmayan*: Hiperkalemi
*50 mg losartan yerine 150 mg losartan alan hastalarda yaygın

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları:
Yaygın: Böbrek bozukluğu, böbrek yetmezliği

Hipertansiyon ve tip II diyabete eşlik eden böbrek hastalığı
31 yaş ve üstündeki yaklaşık 1513 proteinürili tip II diyabetli hastalarda yürütülen bir kontrollü klinik çalışmada (RENAAL çalışması, bkz. bölüm 5.1) losartan ile bildirilen, ilaca bağlı en yaygın istenmeyen olaylar şunlardı:

Sinir sistemi bozuklukları
Yaygın: Sersemlik

Vasküler bozukluklar
Yaygın: Hipotansiyon

Genel bozukluklar ve uygulama yeri koşulları
Yaygın: Asteni/yorgunluk

Araştırmalar:
Yaygın: Hipoglisemi, hiperkalemi*
*Nefropatili tip 2 diyabetik hastalarda yürütülen bir klinik çalışmada, losartan ile tedavi edilen hastaların %9.9'unda ve plaseboyla tedavi edilen hastaların %3.4'ünde >5.5 mmol/l hiperkalemi gelişmiştir.

Aşağıdaki istenmeyen olaylar losartan alan hastalarda plaseboya göre daha sık ortaya çıkmıştır:

Kan ve lenf sistemi bozuklukları
Bilinmiyor: Anemi

Kardiyak bozukluklar
Bilinmiyor: Senkop, çarpıntı

Vasküler bozukluklar
Bilinmiyor: Ortostatik hipotansiyon

Gastrointestinal bozukluklar
Bilinmiyor: Diyare

Kas- iskelet sistemi, bağ doku ve kemik bozuklukları
Bilinmiyor: Sırt ağrısı

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları
Bilinmiyor: İdrar yolu enfeksiyonları

Genel bozukluklar ve uygulama yeri koşulları
Bilinmiyor: Grip benzeri semptomlar

Pazarlama sonrası deneyim
Aşağıdaki istenmeyen olaylar pazarlama sonrası deneyimde bildirilmiştir:

Kan ve lenf sistemi bozuklukları
Bilinmiyor: Anemi, trombositopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları
Seyrek: Aşırı duyarlılık: anaflaktik reaksiyonlar, larenks ve glottiste havayolunun tıkanmasına yol açan şişlik ve/veya yüz, dudaklar, farenks ve/veya dilde şişmeyi içeren anjiyoödem; bu hastaların bazılarında ADE inhibitörleri dahil başka ilaçların uygulanmasıyla ilişkili olarak anjiyoödem geçmişte bildirilmiştir; Henoch-Schonlein purpurası dahil vaskülit.

Psikiyatrik bozukluklar
Bilinmiyor: Depresyon

Sinir sistemi bozuklukları
Bilinmiyor: Migren

Kulak ve iç kulak bozuklukları
Bilinmiyor: Kulak çınlaması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Bilinmiyor: Öksürük

Gastrointestinal bozukluklar
Bilinmiyor: Diyare, pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar
Seyrek: Hepatit
Bilinmiyor: Karaciğer fonksiyon anormallikleri

Deri ve deri altı doku bozuklukları
Bilinmiyor: Ürtiker, kaşıntı, döküntü, ışığa duyarlılık

Kas- iskelet sistemi, bağ doku ve kemik bozuklukları
Bilinmiyor: Miyalji, artralji, rabdomiyoliz

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları:
Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonunun bir sonucu olarak, riskli hastalarda böbrek yetmezliği dahil olmak üzere böbrek fonksiyonunda değişiklikler bildirilmiştir; böbrek fonksiyonundaki bu değişiklikler tedavi bırakıldıktan sonra normale dönebilir (bkz. bölüm 4.4)

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:
Bilinmiyor: Erektil disfonksiyon/impotans

Genel bozukluklar:
Bilinmiyor: Keyifsizlik

Araştırmalar:
Bilinmiyor: Hiponatremi

Pediyatrik hastalardaki istenmeyen olay profili erişkin hastalardakiyle benzer görünmektedir. Pediyatrik popülasyonda veriler sınırlıdır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İntoksikasyon semptomları
İnsanlarda doz aşımına ilişkin sınırlı veriler mevcuttur. Doz aşımının en muhtemel semptomları hipotansiyon ve taşikardidir. Bradikardi parasempatik (vagal) stimülasyondan kaynaklanabilir.

İntoksikasyon tedavisi
Semptomatik hipotansiyon meydana geldiğinde destekleyici tedavi verilmelidir. Önlemler ilacın alındığı zamana ve semptomların tipi ve şiddetine bağlıdır. Kardiyovasküler sistemin stabilizasyonuna öncelik verilmelidir. Oral alımından sonra yeterli dozda aktif kömür uygulanması endikedir. Ardından, yaşamsal parametrelerin yakın takibi yapılmalıdır. Gerekirse yaşamsal parametreler düzeltilmelidir. Ne losartan ne de aktif metaboliti hemodiyalizle uzaklaştırılamaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri (losartan)

ATCKodu:C09 CA01

Losartan sentetik yolla üretilen oral bir anjiyotensin-II reseptör (tip AT_1) 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) AT_1 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 AT_1 reseptörünü bloke eder. *İn 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 ya da 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 AT_1 reseptörüne afinitesi AT_2 reseptörüne göre çok daha fazladır. Aktif metabolit ağırlık temelinde losartandan 10-40 kat daha aktiftir.

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 düşüklüğünün 24 saat devam ettiğini göstermiştir.

Losartan erkekler ile kadınlarda ve genç (65 yaşın altı) ile 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.
Ortalama takip süresi 4.8 yıldır.

Primer sonlanım noktası kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bileşimiydi ve kardiyovasküler ölüm, inme ve miyokard infarktüsünün kombine insidansında azalmayla ölçülmüştür. Kan basıncı iki grupta benzer düzeylerde anlamlı olarak azalmıştır. Losartan tedavisi primer kombine sonlanım noktasına ulaşan hastalarda atenolole göre %13 risk azaltımı sağlanmıştır (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 azaltmıştır (p=0.001, %95 güven aralığı 0.63-0.89). Kardiyovasküler ölüm ve miyokard enfarktüsü oranları tedavi gruplarında anlamlı olarak farklı değildir.

RENAAL çalışması
Tip II Diabetes mellitusta anjiyotensin II Reseptör Antagonisti Losartan ile Son Noktaların Azaltımı (RENAAL) çalışması hipertansiyonun eşlik ettiği veya etmediği proteinürisi olan 1513 tip 2 diyabetli hastada tüm dünyada yürütülen kontrollü bir klinik çalışmaydı. Çalışmanın amacı kan basıncını düşürme yararının ötesinde ve buna ek olarak losartan potasyumun böbrekleri koruyucu etkisini göstermekti.

Hastalar 4.6 yıla kadar izlendi (ortalama 3.4 yıl).

Çalışmanın primer sonlanım noktası serum kreatinin düzeyinde iki kat artış, son evre böbrek yetmezliği (diyaliz veya transplantasyon ihtiyacı) veya ölümü içeren birleşik sonlanım noktasıydı.

Sonuçlar losartan tedavisinin (327 olay) primer birleşik sonlanım noktasına ulaşan hastaların sayısında plaseboya (359 olay) kıyasla %16.1 risk azaltımı sağladığını göstermiştir (p = 0.022). Primer sonlanım noktasının ayrı ve kombine bileşenleri bakımından, sonuçlar losartan ile tedavi edilen grupta anlamlı risk azaltımı gösterdi: serum kreatinin düzeyinde iki kat artışta %25.3 risk azaltımı (p = 0.006); son evre böbrek yetmezliğinde %28.6 risk azaltımı (p = 0.002); son evre böbrek yetmezliği veya ölümde %19.9 risk azaltımı (p = 0.009); son evre böbrek yetmezliği veya serum kreatinin düzeyinde iki kat artışta %21.0 risk azaltımı (p = 0.01).

HEAAL çalışması
Anjiyotensin II Antagonisti Losartanın Kalp Yetmezliği Son Noktasında Değerlendirilmesi (HEAAL) çalışması ADE inhibitör tedavisini tolere etmeyen 18-98 yaş arası kalp yetmezliği (NYHA Sınıf I-IV) olan 3834 hastada tüm dünyada yürütülen kontrollü bir klinik çalışmaydı. Hastalar ADE inhibitörleri dışında klasik tedaviye ek olarak günde bir kez losartan 150 mg veya losartan 150 mg almak üzere randomize edildiler.

Hastalar 4 yıldan fazla süre takip edildiler (medyan 4.7 yıl). Çalışmanın birincil son noktası tüm nedenlere bağlı ölüm veya kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışı içeren birleşik bir son noktaydı.

Sonuçlar 150 mg losartan ile tedavinin (828 olay) birincil birleşik son noktaya ulaşan hastaların sayısında 50 mg losartana (889 olay) kıyasla %10.1 risk azaltımı sağladığını göstermiştir (p=0.027, %95 güven aralığı 0.82-0.99). 150 mg losartan ile tedavi, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riskini 50 mg losartana kıyasla %13.5 oranında azaltmıştır (p=0.025, %95 güven aralığı 0.76-0.98). Tüm nedenlere bağlı ölüm oranı açısından tedavi grupları arasında anlamlı bir fark yoktu.

ELITE I ve ELITE II çalışmaları
Kalp yetmezliği (NYHA sınıf II-IV) olan 722 hastada 48 hafta süreyle yürütülen ELITE çalışmasında, losartan ile tedavi edilen ve kaptopril alan hastalarda böbrek fonksiyonunda uzun vadede değişim (birincil son nokta) bakımından hiçbir fark gözlenmemiştir. Losartanın mortalite riskini azalttığı yönündeki gözlemi ELITE II çalışmasında doğrulanmamıştır.

ELITE II çalışmasında losartan 50 mg/gün günde üç kez kaptopril 50 mg ile karşılaştırıldı.

Kalp yetmezliği (NYHA sınıf II-IV) olan 3152 hasta, medyan: 1.5 yıl takip edildi; mortaliteyi azaltma bakımından losartan ve kaptopril arasında istatistiksel yönden anlamlı herhangi bir fark göstermedi.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
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.

Dağılım:
Hem losartan hem de aktif metaboliti, başta albumin olmak üzere ≥ %99 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Losartanın dağılım hacmi 34 litredir.

Biyotransformasyon:
Oral yoldan veya intravenöz olarak uygulanan losartan dozunun yaklaşık %14'ü aktif metabolitine dönüşür. ^{14}C 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 inaktif metabolitler de oluşur.

Atılım:
Losartanın ve aktif metabolitinin 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'a kadar oral losartan potasyum dozlarına kadar lineerdir.

Oral uygulamadan sonra, losartan ve aktif metabolitinin plazma konsantrasyonları çoklu eksponensiyal bir azalma gösterir. Losartanın terminal yarılanma ömrü yaklaşık 2 saat, metabolitininki 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 ^{14}C ile işaretli losartanın oral/intravenöz yolla uygulanmasından sonra, radyoaktivitenin yaklaşık %35/%43'ü idrarda, %58/%50'si feçeste saptanmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik:

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

Cinsiyet:

Kadın hipertansif hastalarda losartanın plazma düzeyleri erkek hipertansif hastalara göre iki kat kadar daha yüksekti; aktif metabolitin plazma düzeyleri ise erkeklerde ve kadınlarda farklı değildi.

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensi dakikada 10 ml'nin üzerinde olan hastalarda losartanın plazma konsantrasyonları değişmez. Böbrek fonksiyonu normal hastalarla karşılaştırıldığında, hemodiyalize giren hastalarda losartan EAA'sı yaklaşık 2 kat daha yüksektir.

Aktif metabolitin plazma konsantrasyonları böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya hemodiyaliz hastalarında değişmez. Ne losartan ne de aktif metaboliti hemodiyalizle uzaklaştırılamaz.

Karaciğer yetmezliği:

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 (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

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. Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında, losartan uygulanması kırmızı kan hücresi parametrelerinde (eritrositler, hemoglobin, hematokrit) azalmaya, serumda üre-N artışına ve bazen serum kreatinin yükselmesine, kalp ağırlığında azalmaya (histolojik korelasyonu yoktu) ve gastrointestinal değişikliklere (muköz membran lezyonları, ülserler, erozyonlar, kanamalar) yol açtı. Renin-anjiyotensin sistemini doğrudan etkileyen diğer maddeler gibi, losartanın da geç fetal gelişim üzerinde advers etkilere yol açtığı ve fetusta ölüme ve malformasyonlara neden olduğu gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Mikrokristalin selüloz
Prejelatinize nişasta
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat (E572)
Hidroksipropil metil selüloz (E464)
Titanyum dioksit (El71)
Polietilen glikol

6.2.Geçimsizlikler
Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü
24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, kuru bir yerde ve ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
28 film kaplı tablet içeren alüminyum folyo-PVC blister ve karton kutu ambalaj.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kulllanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ad : Biofarma İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Adres : Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No : 156
Sancaktepe / İSTANBUL
Telefon : (0216) 398 10 63 / 4 hat
Faks : (0216) 419 27 80

8. RUHSAT NUMARASI
205/89

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 08.06.2005
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ