

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LOXİBİN® PLUS 100 mg/25 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Losartan potasyum..... 100 mg

Hidroklorotiyazid..... 25 mg

Her tablet 8.48 mg potasyum ihtiva eder.

Yardımcı maddeler:

Aglomera alfa-laktoz monohidrat.....50.0 mg

Kroskarmelloz sodyum.....25.0 mg

FD&C sarı #6 / gün batımı sarısı FCF alüminyum lak (E110).....0.008 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Sarı renkli, yuvarlak, bikonveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

LOXİBİN® 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.

LOXİBİN® 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 monoterapiden sabit kombinasyona doğrudan geçiş düşünülebilir.

Normal başlangıç dozu, günde bir defa 50 mg losartan /12.5 mg hidroklorotiyazid film kaplı 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 kaplı tablete veya günde bir defa 100 mg losartan / 12.5 mg hidroklorotiyazid film kaplı 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.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-50 ml/dakika) 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).

LOXİBİN® PLUS şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

LOXİBİN® 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 gibi durumlar LOXİBİN® PLUS 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 verilere dayanarak, LOXİBİN® PLUS 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, LOXİBİN® PLUS 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 ift 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, LOXİBİN® PLUS 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 arteriyel hipotansiyon ve (genellikle akut) böbrek fonksiyon bozukluğu riski vardır.

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.

Etnik farklar

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle gözlemlendiği 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

LOXİBİN® PLUS 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 LOXİBİN® PLUS 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.

LOXİBİN® PLUS ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3. ve 5.2).

Diğer

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

Laboratuvar testleri 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 stimulan laksatifler

Hidroklorotiyazid elektrolit dengesizliğini, özellikle hipokalemiyi şiddetlendirebilir.

Yardımcı maddeler:

Aglomera alfa-laktoz monohidrat : Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her film tablette 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

LOXİBİN® PLUS; FD&C sarı #6 / gün batımı sarısı FCF alüminyum lak (E110) içermektedir. Bu nedenle alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

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 kötüleştirebilir. Bu etkiler genellikle geri dönüşlüdür.

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 bozulur. 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 (özellikle hipokalemi) şiddetlenme .

Presör aminler (örn., adrenalin)

Presör aminlere yanıtta muhtemel azalma söz konusudur, ancak bu azalma kullanımlarını engelleyecek kadar fazla değildir.

İskelet kası gevşeticiler, nondepolarizan (örn. tubokürarin) nöromüsküler blokörler
Kas gevşeticiye yanıtta muhtemel artış sözkonusudur.

Lityum

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

Gut tedavisinde kullanılan tıbbi ürünler (probenesid, sulfınpirazon ve allopurinol)
Hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini yükseltebildiğinden, ürikozürük tıbbi ürünlerde dozaj ayarlaması gerekebilir. Probenesid veya sulfınpirazon dozajının arttırılması gerekebilir. Tiyazidin eş zamanlı uygulanması allopurinole karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansını arttırabilir.

Antikolinerjik ajanlar (örn. atropin, biperiden)

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

Sitotoksik ajanlar (örn. siklofosfamid, metotreksat)

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

Salisilatlar

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

Metildopa

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

Siklosporin

Eş zamanlı siklosporin tedavisi hipertüsemisi ve gut tipi komplikasyonların riskini arttırabilir.

Digital glikozidleri

Tiyazid ile indüklenen hipokalemi veya hipomagnezemi digital 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, LOXİBİN® PLUS tedavisindeki ve renin anjiyotensin aldosteron sisteminin etkileyen diğer ilaçları alan hastalarda yakinen takip edilmelidir. Diyabeti olan hastalarda LOXİBİN® PLUS aliskirenle birlikte kullanılmamalıdır. Renal bozukluğu olan hastalarda aliskiren LOXİBİN® PLUS'la birlikte kullanılmamalıdır (GFR<60 ml/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 dönemi

LOXİBİN® PLUS'ın gebeliğin ilk trimestrinde kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.4). LOXİBİN® PLUS'ın 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. Anjyotensin II Reseptör Blokörleri (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 güvenlilik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçmeleri gerekir. Gebelik saptandığı anda LOXİBİN® PLUS tedavisi derhal bırakılmalı ve uygun ise alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde LOXİBİN® PLUS 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 LOXİBİN® PLUS'a maruz kalınmışsa, böbrek fonksiyonu ve kafatasının ultrasonla kontrolü tavsiye edilir.

Anneleri LOXİBİN® PLUS kullanmış bebekler hipotansiyon yönünden dikkatle gözlemlenmelidir (ayrıca 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 ikter 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 LOXİBİN® PLUS kullanımına ilişkin hiçbir bilgi yoktur. Hidroklorotiyazid anne sütüne geçer. Bu nedenle, LOXİBİN® PLUS emzirme döneminde önerilmez. Emzirme döneminde, özellikle de yeni doğmuş veya prematüre bebekler emzirilirken güvenlik profillerinin daha iyi olduğu bilinen alternatif tedaviler tercih edilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

LOXİBİN® 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: Anaflaktik 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 keskinliğinde 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 enfarktüsü, çarpıntı, 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, farenjit, 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 krampları, sırt ağrısı, bacak ağrısı, miyalji

Yaygın olmayan: Kol ağrısı, eklemde şişlik, diz ağrısı, iskelet-kas ağrısı, omuz ağrısı, tutukluk, artralji, artrit, koksalsji, 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, yorgunluk, 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, hiperürisemi, 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 kolestatis), pankreatit

Deri ve deri altı doku bozuklukları

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

İskelet–kas sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas krampları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

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

Genel hastalıklar

Yaygın olmayan: Ateş, baş dönmesi

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

LOXİBİN® PLUS doz aşımının tedavisine ilişkin hiçbir spesifik bilgi yoktur. Tedavi semptomatik ve destekleyicidir. LOXİBİN® PLUS tedavisi kesilmeli ve hasta yakından gözlemlenmelidir. Önerilen yöntemler doz aşımı yakın zamanda gerçekleşmişse kusmanın indüksiyonu 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

Losartan potasyum/hidroklorotiyazid bileşenlerinin kan basıncının düşürülmesi üzerine aditif bir etkide 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.

LOXİBİN® PLUS'ın 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 potasyum/hidroklorotiyazid uygulaması 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.

LOXİBİN® PLUS 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 bradikininini 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 inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarla karşılaştırmak için spesifik olarak tasarlanan bir çalışmada, losartan veya hidroklorotiyazid alan hastaların bildirdiği öksürük insidansı benzer ve ADE inhibitörleriyle 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 inhibitörleriyle insidans %8.8'di.

Diyabetik olmayan, proteinürlü hipertansif hastalara losartan potasyum uygulanması proteinüriyi, albümin ve IgG'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 karakterizeydi. 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'iydi.

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

Ortalama takip süresi 4.8 yıldı.

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 tiazid diüretiktir. Tiazid diüretiklerin antihipertansif etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tiazidler böbrek tübüllerinde elektrolitlerin geri emilim mekanizmalarını etkileyerek sodyum ve klorür 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 tiazid 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 albumin 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. ^{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, 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/dakika ve 50 ml/dakika, renal klerensi ise, sırasıyla 74 ml/dakika ve 26 ml/dakikadır. 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 eksponensiyel 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 ^{14}C 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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik:

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 güvenilirlik 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 (muköz 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 fetus ölümünü içeren advers fetal ve neonatal etkiler ortaya çıkmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Aglomera alfa-laktoz monohidrat

Mikrokristalin selüloz

Prejelatinize nişasta

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat (E572)

Kinolin sarısı alüminyum lak (E104)

FD&C sarı #6 / gün batımı sarısı FCF alüminyum lak (E110)

Sarı demir oksit (E172)

Titanyum dioksit (E171)

Talk [E553(b)]

Polietilen glikol

Polivinil alkol

6.2 Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, kuru bir yerde ve ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 film tablet içeren Alüminyum folyo – PVC/PVDC opak blister ve karton kutu ambalaj

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne 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

210/32

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.12.2006
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ