

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LOSARTİL PLUS® 50 mg/ 12.5 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler :

Losartan potasyum.....50 mg

Hidroklorotiyazid.....12.5 mg

Her tablet 4.24 mg potasyum ihtiva eder.

#### Yardımcı maddeler :

Aggromelat laktöz monohidrat..... 76 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Yuvarlak, hafif bombeli ve açık sarı renkte film kaplı tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

LOSARTİL 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.

LOSARTİL PLUS, yemeklerle birlikte veya öğünler arasında, bütün olarak yeterli miktarda 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).

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

**Pediyatrik popülasyon:**

LOSARTİL 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 LOSARTİL 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, LOSARTİL 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, LOSARTİL 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 diğler 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 değışiklikler 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, LOSARTİL PLUS tabletlerinin bu hastalarda kullanımı önerilmez.

#### *Koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık*

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

#### *Kalp yetmezliğı*

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

#### *Aort ve mitral kapak stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati*

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

#### *Etnik farklar*

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

### *Gebelik*

LOSARTİL PLUS gebelik döneminde başlanmamalıdır. Losartan/hidroklorotiyazid tedavisine devam edilmesi zorunlu kabul edilmedikçe, gebelik planlayan hastaların gebelikte kullanım açısından belgelenmiş güvenlilik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçmeleri gerekir. Gebelik saptandığı anda LOSARTİL 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 asidi 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.

LOSARTİL 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 eritematozus 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:*

*Agglomerat laktoz monohidrat:* Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği 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 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) nöromuskuler blokörler*

Kas gevşeticilere 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, sulfinpirazon ve allopurinol)*

Hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini yükseltebildiğinden, ürikozürük tıbbi ürünlerde dozaj ayarlaması gerekebilir. Probenesid veya sulfinpirazon dozajının arttırılması gerekebilir.

Tiyazidin eş zamanlı uygulanması allopurinole karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansını artırabilir.

*Antikolinergik ajanlar (örn. atropin, biperiden)*

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

*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 artırabilir.

*Metildopa*

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

*Siklosporin*

Eş zamanlı siklosporin tedavisi hiperürisemi ve gut tipi komplikasyonların riskini artırabilir.

*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.

Doğrulanmış aterosklerotik hastalığı, kalp yetmezliği veya son organ hasarının eşlik ettiği diyabeti olan hastalarda Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sisteminin ikili blokajının, Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemini etkileyen tekli bir ajanın kullanımına kıyasla hipotansiyon, bayılma, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda değişikliklerin (akut böbrek yetmezliği dahil) daha yüksek sıklığıyla ilişkili olduğu literatürde bildirilmiştir. İkili blokaj (örn. Bir anjiyotensin II reseptör antagonistine bir ADE inhibitörü eklenmesi) bireysel olarak tanımlanan vakalarla sınırlı tutulmalı ve böbrek fonksiyonu yakından takip edilmelidir.

#### **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**

LOSARTİL PLUS'ın gebeliğin ilk trimestrinde kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.4). LOSARTİL 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. Anjiyotensin 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 güvenilirlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçmeleri gerekir. Gebelik saptandığı anda LOSARTİL PLUS tedavisi derhal bırakılmalı ve uygun ise alternatif tedaviye başlanmalıdır.

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

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

Özellikle ilk trimesterde hamilelik süresince hidroklorotiyazidle deneyim kısıtlıdır. Hayvan çalışmaları yetersizdir.

Hidroklorotiyazid plasentadan geçer. Hidroklorotiyazidin farmakolojik etki mekanizması nedeniyle, 2. ve 3. trimesterlerde 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 LOSARTİL PLUS kullanımına ilişkin hiçbir bilgi yoktur. Hidroklorotiyazid anne sütüne geçer. Bu nedenle, LOSARTİL 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**

LOSARTİL 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 artırıldığında 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

Aynı 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 purpurası, ekimoz, hemoliz

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

*Seyrek:* Anaflaktik reaksiyonlar, anjiyoödem, rtiker

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

*Yaygın olmayan:* Anoreksi, gut

### **Psikiyatrik hastalıklar**

*Yaygın:* Uykusuzluk

*Yaygın olmayan:* Anksiyete, anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu, 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, görme 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 infarktüsü, çarpıntı, aritmi (atriyal fibrilasyon, sinüs bradikardisi, taşikardi, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon)

### **Vasküler hastalıklar**

*Yaygın olmayan:* Vaskülit

### **Solunum, göğüs hastalıkları 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, eklemdede şişlik, 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 yeri koşulları**

*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 bilirübinde 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 distresi

### **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 hastalıkları**

*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**

LOSARTİL PLUS doz aşımının tedavisine ilişkin hiçbir spesifik bilgi yoktur. Tedavi semptomatik ve destekleyicidir. LOSARTİL 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.

Losartan ve aktif metaboliti hemodiyalizle uzaklaştırılmaz.

#### Hidroklorotiyazid

Gözlenen en yaygın semptom ve bulgular elektrolit azalmasından kaynaklanan olaylar (hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi) ve aşırı diüreze 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

LOSARTİL 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.

LOSARTİL 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, LOSARTİL PLUS 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.

LOSARTİL 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 uyandır.

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 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 ritim 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) ulaşılmadığında, 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 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 düzeylerde 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 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 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.

### 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 C-14 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.

### 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 eksponensiyal 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 <sup>14</sup>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.

### **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



(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 gözleendiği 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**

Mikrokristal Selüloz PH 200

Prejelatinize Nişasta

Agglomerat Laktoz Monohidrat (Tablettose 80)

Kolloidal Anhidr Silika

Magnezyum Stearat

### **Kaplama maddesi**

Opadry II 85 F 32112 Sarı

### **Kaplama bileşenleri**

Polivinil alkol. GL-05FS USP

Titanyum Dioksit USP

PEG 3350 Toz EEP

Talk USP

D&C Sarı #10 Alüminyum Lak

### **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**

28 film kaplı tablet içeren, opak, PVC/ PVDC/ Aluminyum blister ambalajlar.

#### **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 Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Drogsan İlaçları San. ve Tic. A.Ş.

Oğuzlar Mah. 56. sok. 7/3

Balgat-ANKARA

### **8. RUHSAT NUMARASI :**

212 / 6

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi:11.07.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**