Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/125/co-hilos-100mg-25mg-film-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/C09DA01

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CO-HİLOS FORT 100 mg/25 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Losartan potasyum	100 mg
Hidroklorotiyazid	25 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	136.00 mg
Kroskarmelloz sodyum	2.86 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet
Beyaz renkli, oval, bombeli, bir yüzü çentikli, film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon :
CO-HİLOS FORT, 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.
CO-HİLOS FORT 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.
CO-HİLOS FORT, 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).

CO-HİLOS FORT şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:
Losartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkinliği gösterilmemiştir. Bu nedenle, çocuklarda ve 18 yaşından küçük gençlerde losartan/hidroklorotiyazid kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda dozaj ayarlamasına ihtiyaç yoktur.

Diğer:
<u>İntravasküler hacim azalması olan hastalarda kullanım</u>
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 CO-HİLOS FORT 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, CO-HİLOS FORT 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, CO-HİLOS FORT ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.2, 4.3 ve 5.2).

Böbrek fonksiyon bozukluğu

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

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

Böbrek transplantasyonu
Yakın tarihte böbrek 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, CO-HİLOS FORT tabletlerinin bu hastalarda kullanımı önerilmez.

Koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık
Diğer antihipertansif ajanlarda olduğu gibi, iskemik kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığı olan hastalarda aşırı kan basıncı düşüşü miyokard infarktüsü veya 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 gözlendiği gibi, losartan ve diğer anjiyotensin antagonistleri siyah hastalarda kan basıncını düşürmede belirgin şekilde daha az etkilidir, çünkü siyah hipertansif popülasyonda düşük renin düzeylerinin prevalansı daha yüksektir.

Gebelik
CO-HİLOS FORT 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 CO-HİLOS FORT 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 hiperürisemiyi 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.

CO-HİLOS FORT 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 stimülan laksatifler
Hidroklorotiyazid elektrolit dengesizliğini, özellikle hipokalemiyi şiddetlendirebilir.

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat: Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Kroskarmelloz sodyum: Bu tıbbi ürün 2.86 mg kroskarmelloz sodyum içerir. İçeriğindeki sodyum miktarı, 1 mmol (23 mg)'den daha azdır; yani esasında "sodyum içermez". Sodyuma bağlı herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

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 gevşeticiye yanıtta muhtemel artış söz konusudur.

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

Gut tedavisinde kullanılan tıbbi ürünler (probenesid, sulfinpirazon ve allopurinol)
Hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini yükseltebildiğinden, ürikozürik tıbbi ürünlerde dozaj ayarlaması gerekebilir. Probenesid veya sulfinpirazon 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 düretiklerin 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 hiperürisemi 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, CO-HİLOS tedavisindeki ve renin anjiyotensin aldosteron sistemini etkileyen diğer ilaçları alan hastalarda yakınen takip edilmelidir. Diyabeti olan hastalarda CO-HİLOS aliskirenle birlikte kullanılmamalıdır. Renal bozukluğu olan hastalarda aliskiren CO-HİLOS'la birlikte kullanılmamalıdır (GFR<60ml/dak.).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: Gebeliğin ilk trimesteri için C, ikinci ve üçüncü trimesteri için D'dir.

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

Gebelik dönemi
CO-HİLOS'un gebeliğin ilk trimesterinde kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.4). CO-HİLOS'un gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin ilk trimesterinde 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 güvenlilik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçmeleri gerekir. Gebelik saptandığı anda CO-HİLOS tedavisi derhal bırakılmalı ve uygun ise alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde losartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu 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 trimesterinde CO-HİLOS'a maruz kalınmışsa, böbrek fonksiyonu ve kafatasının ultrasonla kontrolü tavsiye edilir.

Anneleri CO-HİLOS FORT 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 feto-plasental 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 kullanılamadığı nadir durumlar haricinde, esansiyel hipertansiyon için kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Emzirme döneminde losartan/hiroklorotiyazid kombinasyonu kullanımına ilişkin hiçbir bilgi yoktur. Hidroklorotiyazid anne sütüne geçer. Bu nedenle, CO-HİLOS emzirme döneminde önerilmez. Emzirme döneminde, özellikle de yeni doğmuş veya prematüre bebekler emzirilirken güvenlilik profillerinin daha iyi olduğu bilinen alternatif tedaviler tercih edilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite
Losartan/hiroklorotiyazid kombinasyonunun 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 (≥ 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).

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 purpurası, 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 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 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, koksalji, 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 bilirübinde artış

<u>Hidroklorotiyazid</u>

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

Losartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu doz aşımının tedavisine ilişkin hiçbir spesifik bilgi yoktur. Tedavi semptomatik ve destekleyicidir. CO-HİLOS FORT 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 uzaklaştırılamaz.

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
CO-HİLOS FORT 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 ürikozürik etkisinin olduğu gösterilmiştir. Hidroklorotiyazidin ürik asitte hafif yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir; losartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonu diüretikle indüklenen hiperürisemiyi azaltma eğilimindedir.

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

CO-HİLOS FORT 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 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 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 AT_1 reseptörüne afinitesi AT_2 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, proteinürili 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 diürnal 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 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) ulaşılamadığında, 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 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 arttırır. Hidroklorotiyazidin diüretik etkisi plazma hacmini azaltır, plazma renin aktivitesini ve aldosteron sekresyonunu arttırır ve buna bağlı olarak idrarla potasyum ve bikarbonat kaybında artışlara ve serum potasyumunda azalmalara neden olur. Renin-aldosteron bağlantısına Anjiyotensin II aracılık eder; dolayısıyla bir Anjiyotensin II reseptör antagonistinin eş zamanlı uygulanması tiyazid diüretikleriyle ilişkili potasyum kaybını geri döndürme eğilimi gösterir.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

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

Hidroklorotiyazid
Yeterli veri yoktur.

Dağılım:
Losartan
Losartan ve aktif metaboliti, başta albümin olmak üzere ≥ %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/dakika'dır. Losartan oral yoldan verildiğinde, idrarda dozun yaklaşık %4'ü değişmeden, yaklaşık % 6'sı ise aktif metaboliti olarak saptanır. Losartanın ve aktif metabolitinin farmakokinetiği, 200 mg'ye kadar oral losartan potasyum dozlarına kadar lineerdir.

Oral uygulamadan sonra, losartan ve aktif metabolitinin plazma konsantrasyonları çoklu 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 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 uzaklaştırılamaz.

Hidroklorotiyazid
Yeterli veri yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Losartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun uygulanması kırmızı kan hücresi parametrelerinde (eritrositler, hemoglobin, hematokrit) azalmaya, serumda üre-N artışına, kalp ağırlığında azalmaya (histolojik korelasyonu yoktu) ve gastrointestinal değişikliklere (muköz membran lezyonları, ülserler, erozyonlar, kanamalar) yol açmıştır. Losartan/ hidroklorotiyazid kombinasyonuyla tedavi edilen sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenite bulgularına rastlanmamıştır. Dişi sıçanlar gestasyon sırasında ve öncesinde tedavi edildikten sonra, F_1 nesilde kaburga sayısında küçük artışla kendini gösteren fetal toksisite gözlenmiştir. Tek başına losartan ile yapılan çalışmalarda gözlendiği gibi, gebe sıçanlar gestasyonun geç döneminde ve/veya emzirme döneminde losartan/ hidroklorotiyazid kombinasyonuyla tedavi edildiğinde renal toksisite ve fetus ölümünü içeren advers fetal ve neonatal etkiler ortaya çıkmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz PH 102
Laktoz monohidrat
Prejelatinize nişasta 1500
Hidroksi propil selüloz-L
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat
Sepifilm LP 770

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 / PE / PVDC-Al 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

Nobel İlaç San. ve Tic. A.Ş.
İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No:10 34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel :0216 633 60 00
Faks :0216 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

210/36

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.12.2006

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ