Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/152/eklips-100-mg-56-film-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/C09CA01

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
EKLİPS 100 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Losartan potasyum ..... 100 mg

Yardımcı maddeler:
Spray dried laktoz(sığır kaynaklı laktoz) ……116,0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film tablet
Çentiksiz, yeşil renkli, oblong film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
Hipertansiyon
EKLİPS hipertansiyon tedavisinde endikedir.

Sol ventriküler hipertrofisi olan hipertansif hastalarda inme riskinde azalma
EKLİPS sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansiyonlu hastalarda inme riskini azaltmada endikedir.

Proteinürisi olan Tip 2 diyabetli hastalarda renal koruma
EKLİPS, proteinüriyi azaltma ve ölüm, son evre böbrek hastalığı (diyaliz veya renal transplantasyon gerektiren) veya serum kreatinin seviyesinin iki katına çıkma süresi, insidansları ile ölçülen böbrek yetmezliğinin ilerlemesini geciktirmede endikedir.

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

EKLİPS diğer antihipertansif ajanlar ve özellikle diüretikler (örn., hidroklorotiyazid) ile birlikte uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Günde ≥ 0,5 g proteinürisi olan hipertansif Tip 2 diyabetli hastalar
EKLİPS'in başlangıç dozu genellikle günde bir defa 50 mg'dır. Tedavi başlangıcından bir ay sonrasından itibaren kan basıncındaki yanıta göre doz günde bir defa 100 mg'a çıkarılabilir. Losartan diğer antihipertansif ajanlarla birlikte (ör., diüretikler, kalsiyum kanal blokörleri, alfa ya da beta blokörler ve merkezi etkili ajanlar) olduğu gibi insülin ve diğer yaygın olarak kullanılan hipoglisemik ajanlarla da kullanılabilir (ör. sülfonilüreler, glitazonlar ve glukozidaz inhibitörleri).

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

Uygulama sıklığı ve süresi:
EKLİPS 100 mg film tablet günde bir kez yemekle birlikte veya öğünler arasında alınır.

Uygulama şekli:
Ağızdan kullanım içindir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek yetmezliği:
Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve hemodiyaliz hastalarında başlangıç dozunda ayarlama gerekmez.

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

Pediyatrik popülasyon:
Losartan'ın çocuk ve ergenlerde hipertansiyon tedavisinde etkililiği ve güvenliliğiyle ilgili veri sınırlıdır.

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

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

4.3. Kontrendikasyonlar
EKLİPS,
- Etkin madde losartan veya içeriğindeki bölüm 4.4. ve 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Gebelikte,
- Şiddetli karaciğer bozukluğunda,
- Losartanın aliskiren içeren ilaçlar ile beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 mL/dak/1,73 m^2) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5 ve 5.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık:

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

Hipotansiyon ve elektrolit/sıvıdengesizlikleri:

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

Elektrolit dengesizlikleri:

Elektrolit dengesizlikleri diyabetik veya diyabeti olmayan, böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda yaygındır ve düzeltilmelidir. Nefropatili tip 2 diyabetli hastalarda yürütülen bir klinik çalışmada hiperkalemi insidansı losartan ile tedavi edilen grupta plasebo grubuna göre daha yüksektir (bkz. bölüm 4.8). Buna bağlı olarak plazma potasyum konsantrasyonları ve kreatinin klirens değerleri yakından izlenmelidir; özellikle kalp yetmezliği olan ve kreatinin klirensi 30-50 mL/dak olan hastalar yakından takip edilmelidir.

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri, potasyum tuz muadillerinin veya serum potasyum değerini arttırabilecek diğer ilaçların (örn., trimetoprim içeren ürünler) losartan ile eş zamanlı uygulanması önerilmez (bkz. bölüm 4.5).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu:

Sirozlu hastalarda plazma losartan konsantrasyonlarında anlamlı artışı gösteren farmakokinetik verilerine dayanarak, karaciğer fonksiyon bozukluğu öyküsü olan hastalarda daha düşük doz düşünülmelidir. Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda losartan ile tedavi deneyimi mevcut değildir. Bu nedenle, losartan ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.2, 4.3 ve 5.2).

Böbrek fonksiyon bozukluğu:

Renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu sonucu, renal yetmezlik dahil renal fonksiyonda değişiklikler rapor edilmiştir (özellikle ciddi kardiyak yetmezliği veya önceden renal yetmezliği olan hastalar gibi böbrek fonksiyonu renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağlı olan hastalarda). Renin-anjiyiotensin-aldosteron sistemini etkileyen diğer ilaçlarda olduğu gibi, çift taraflı renal arter stenozu veya tek böbrekte arter stenozu olan hastalarda kan üre ve serum kreatinin düzeylerinde artışlar bildirilmiştir; böbrek fonksiyonundaki bu değişiklikler tedavi kesildikten sonra geri dönüşlü olabilmektedir. Losartan çift taraflı renal arter stenozu veya tek böbrekte arter stenozu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Böbrek transplantasyonu:

Yakın tarihte böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda deneyim mevcut değildir.

Primer hiperaldosteronizm:

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

Koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık:
Diğer antihipertansif ajanlarda olduğu gibi, iskemik kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığı olan hastalarda aşırı kan basıncı düşüşü miyokard enfarktüsü veya inmeye yol açabilir.

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

Kalp yetmezliği ve eşlik eden ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, ağır kalp yetmezliği (NYHA sınıf IV) olan hastalarda ve kalp yetmezliğiyle birlikte yaşamı tehdit eden, semptomatik kardiyak aritmileri olan hastalarda losartan ile yeterli tedavi deneyimi yoktur. Dolayısıyla losartan bu hasta gruplarında dikkatli kullanılmalıdır. Losartan ile bir beta-blokörün kombinasyonu dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

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

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

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

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:
ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.5 ve 5.1).

Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.

Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

Tabletler laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

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

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

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

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

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotension-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS-etkili ajanının kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir. (bkz. bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

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 D'dir

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Planlı bir hamilelikten önce, uygun bir alternatif antihipertansif tedaviye geçilmelidir.
Losartan ile tedavi sırasında uygun bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi
Losartanın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.
Losartan gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Losartanın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmediğinden, losartan önerilmemektedir; özellikle yenidoğan veya prematüre bebekleri emzirirken, güvenlilik profili daha iyi belirlenmiş alternatif tedaviler tercih edilmelidir.

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

Üreme yeteneği /Fertilite
Klinik veya klinik dışı üreme yeteneği üzerine çalışmalar mevcut değildir.

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

4.8. İstenmeyen etkiler
Losartanın değerlendirildiği klinik çalışmalar aşağıdaki gibidir:
- Esansiyel hipertansiyon için, 18 yaş ve üstünde 3000'den fazla yetişkin hastanın dahil olduğu kontrollü klinik çalışma,
- 6-16 yaş arasındaki 177 hipertansif pediyatrik hastanın dahil olduğu bir kontrollü klinik çalışma,
- 55 ila 80 yaş arasındaki 9000'den fazla sol ventriküler hipertrofisi olan hipertansif hastanın dahil olduğu kontrollü klinik çalışma (bkz. LIFE çalışması, bölüm 5.1),
- Kronik kalp yetmezliği olan 7700'den fazla yetişkin hastanın dahil olduğu kontrollü klinik çalışma (bkz. ELITE I, ELITE II ve HEALL çalışması, bölüm 5.1),
- 31 yaş ve üstündeki 1500'den fazla proteinürili Tip II diyabet hastasının dahil olduğu bir kontrollü klinik çalışma (bkz. RENAAL çalışması, bölüm 5.1),

Bu klinik çalışmalarda en yaygın görülen yan etki baş dönmesidir.

İstenmeyen etkiler aşağıda sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın (≥ 1/10), Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10), Yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100), Seyrek (≥ 1/10.000 ila <1/1.000), Çok seyrek (<1/10.000), Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1. Plasebo-kontrollü klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası kullanımda belirlenen reaksiyonların sıklığı

İstenmeyen etkiler	**İstenmeyen etkilerin endikasyona göre sıklığı**				**Pazarlama sonrası deneyim**
	Hipertansiyon	**Sol ventriküler hipertrofili hipertansif hastalar**	**Kronik kalp yetmezliği**	**Hipertansiyon ve böbrek hastalıklarıyla tip 2 diyabet**	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları					
Anemi			Yaygın		Bilinmiyor
Trombositopeni					Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları					
Aşırı duyarlılık reaksiyonları, anjiyoödem* ve vaskülit**					Seyrek
Psikiyatrik hastalıklar					
Depresyon					Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları					
Baş dönmesi	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın	
Somnolans	Yaygın olmayan				
Baş ağrısı	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan		
Uyku bozukluğu	Yaygın olmayan				
Parestezi			Seyrek		
Migren					Bilinmiyor
Disgüzi					Bilinmiyor
Kulak ve iç kulak hastalıkları					
Vertigo	Yaygın	Yaygın			
Kulak çınlaması					Bilinmiyor
Kardiyak hastalıklar					
Palpitasyonlar	Yaygın olmayan				
Anjina pektoris	Yaygın olmayan				
Senkop			Seyrek		
Atriyal fibrilasyon			Seyrek		
Serebrovasküler olay			Seyrek		

Vasküler hastalıklar					
(Ortostatik) Hipotansiyon (Doza bağlı ortostatik etkiler dahil) [II]	Yaygın olmayan		Yaygın	Yaygın	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar					
Dispne			Yaygın olmayan		
Öksürük			Yaygın olmayan		Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar					
Abdominal ağrı	Yaygın olmayan				
Konstipasyon	Yaygın olmayan				
Diyare			Yaygın olmayan		Bilinmiyor
Bulantı			Yaygın olmayan		
Kusma			Yaygın olmayan		
Hepato-bilier hastalıklar					
Pankreatit					Bilinmiyor
Hepatit					Seyrek
Karaciğer fonksiyon bozuklukları					Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları					
Ürtiker			Yaygın olmayan		Bilinmiyor
Pirürit			Yaygın olmayan		Bilinmiyor
Döküntü	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan		Bilinmiyor
Fotosensitivite					Bilinmiyor
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları					
Miyalji					Bilinmiyor
Artralji					Bilinmiyor
Rabdomiyaliz					Bilinmiyor
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları					
Böbrek fonksiyonunda bozukluk			Yaygın		
Böbrek yetmezliği			Yaygın		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları					
Erektil					Bilinmiyor

disfonksiyon / impotans					
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar					
Asteni	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın olmayan	Yaygın	
Yorgunluk	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın olmayan	Yaygın	
Ödem	Yaygın olmayan				
Kendini iyi hissetmeme					Bilinmiyor
Araştırmalar					
Hiperkalemi	Yaygın		Yaygın olmayan†	Yaygın‡	
Alanin aminotransferaz-da artış (ALT) §	Seyrek				
Kan üre, serum kreatinin ve serum potasyumunda artış			Yaygın		
Hiponatremi					Bilinmiyor
Hipoglisemi				Yaygın	

*Larenks, küçük dil, yüz, dudaklar, farenks ve/veya dilde (havayolu tıkanıklığına neden olan) şişme; Bu hastaların bazılarında ACE inhibitörleri de dahil olmak üzere diğer ilaçların uygulanması ile bağlantılı olarak geçmişte anjiyoödem bildirilmiştir.
**Henoch-Schönlein purpura dahil
II Özellikle intravasküler deplesyonu olan hastalarda, ör. Şiddetli kalp yetmezliği olan veya yüksek doz diüretik ile tedavi gören hastalar.
† 50 mg losartan yerine 150 mg losartan alan hastalarda yaygındır.
‡ Tip II diyabeti ve nefropatisi olan hastalarda yapılan klinik çalışmada, losartan tabletle tedavi edilen hastaların %9,9'unda >5,5 mmol/L ve plaseboyla tedavi edilen hastaların %3,4'ünde hiperkalemi gelişmiştir.
§ Tedavinin bırakılmasıyla geri döner.
Sırt ağrısı, idrar yolu enfeksiyonu ve grip-benzeri belirtiler, plaseboya gore losartan alan hastalarda daha sık (sıklığı bilinmiyor) görülmüştür.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:
Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonu sonucu, renal yetmezlik dahil renal fonksiyonda değişiklikler yüksek risk altındaki hastalarda daha sık görülmüştür; bu değişiklikler tedavinin bırakılmasıyla geri dönüşümlü olabilir (bkz. bölüm 4.4).

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İntoksikasyon semptomları

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

İntoksikasyon tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri (losartan)
ATC Kodu: C09 CA01

Losartan sentetik yolla üretilen oral bir anjiyotensin-II reseptör (tip AT_1) antagonistidir. Güçlü bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II, renin-anjiyotensin sisteminin primer aktif hormonudur ve hipertansiyon patofizyolojisinin önemli bir belirleyicisidir. Anjiyotensin II, birçok dokuda bulunan (örn., damar düz kası, adrenal bez, böbrekler ve kalp) AT_1 reseptörüne bağlanır ve vazokonstriksiyon ile aldosteron salınımını da içeren pek çok önemli biyolojik etkilere neden olur. Anjiyotensin II düz kas hücre proliferasyonunu da uyarır.

Losartan seçici olarak AT_1 reseptörünü bloke eder. *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 ya da bunlar üzerinde agonist etkisi yoktur. Ayrıca, losartan bradikinini degrade eden ADE (kininaz II) enzimini inhibe etmez. Buna bağlı olarak bradikinine bağlı istenmeyen etkilerde artış olmaz.

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

Hem losartan hem de ana aktif metabolitinin AT_1 reseptörüne afinitesi AT_2 reseptörüne göre çok daha fazladır. Aktif metabolit ağırlık temelinde losartandan 10-40 kat daha aktiftir.

<u>Hipertansiyon çalışmaları</u>

Kontrollü klinik çalışmalarda losartanın hafif-orta derecede esansiyel hipertansiyonu olan hastalara günde bir kez uygulanması sistolik ve diyastolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar sağlamıştır. Dozdan 5-6 saat sonra yapılan ölçümlere kıyasla, dozdan 24 saat sonra yapılan kan basıncı ölçümleri kan basıncı düşüklüğünün 24 saat devam ettiğini

göstermiştir; doğal diürnal ritm korunmuştur. Doz aralığı sonunda kan basıncı azaltımı, dozdan 5-6 saat sonra görülen etkinin %70-80'idir.

Hipertansif hastalarda losartanın bırakılması kan basıncında ani artışa neden olmaz.

Kan basıncında belirlenmiş azalmaya rağmen, losartan kalp atış hızında anlamlı bir etkiye neden olmaz.

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

LIFE çalışması

Hipertansiyonda Son Nokta Azaltımı için Losartan Tedavisi (LIFE) çalışması EKG ile belgelenmiş sol ventrikül hipertrofisi olan 55-80 yaş arası 9193 hipertansif hastada yürütülen randomize, üç-kör, aktif-kontrollü bir çalışmadır. Hastalar günde bir kez 50 mg losartan veya günde bir kez 50 mg atenolol alacak şekilde randomize edilmiştir. Hedef kan basıncına (<140/90 mmHg) ulaşılmazsa, önce hidroklorotiyazid (12,5 mg) ilave edilmiş ve gerekirse losartan veya atenolol dozu günde bir kez 100 mg'a çıkarılmıştır. ACE-inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri veya beta-blokerler hariç olmak üzere, hedef kan basıncına ulaşmak için gerekirse diğer antihipertansifler ilave edilmiştir.

Ortalama takip süresi 4,8 yıldır.

Primer sonlanım noktası kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bileşimidir ve kardiyovasküler ölüm, inme ve miyokard infarktüsünün kombine insidansında azalmayla ölçülmüştür. Kan basıncı iki grupta benzer düzeylerde anlamlı olarak azalmıştır. Losartan tedavisi primer kombine sonlanım noktasına ulaşan hastalarda atenolole göre %13 risk azaltımı sağlanmıştır (p=0,021, %95 güven aralığı 0,77-0,98). Bu azalma esas olarak inme insidansında azalmaya bağlıydı. Losartan tedavisi inme riskini atenolole göre %25 azaltmıştır (p=0,001, %95 güven aralığı 0,63-0,89). Kardiyovasküler ölüm ve miyokard enfarktüsü oranları tedavi gruplarında anlamlı olarak farklı değildir.

Irk

LIFE çalışmasında losartan ile tedavi edilen siyah hastalarda, primer sonlanım noktası, diğer bir deyişle kardiyovasküler olay (örneğin miyokard enfarktüsü, kardiyovasküler ölüm) ve özellikle de inme riski atenolol ile tedavi edilen siyah hastalara göre daha yüksektir. Bu nedenle LIFE çalışmasında losartan ile kardiyovasküler morbidite/mortalite açısından elde edilen sonuçlar atenolol ile karşılaştırıldığında, hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi olan siyah hastalar için geçerli değildir.

RENAAL çalışması

Tip II Diabetes mellitusta anjiyotensin II Reseptör Antagonisti Losartan ile Son Noktaların Azaltımı (RENAAL) çalışması hipertansiyonun eşlik ettiği veya etmediği proteinürisi olan 1513 tip 2 diyabetli hastada tüm dünyada yürütülen kontrollü bir klinik çalışmadır. 751 hasta losartan ile tedavi edilmiştir.

Çalışmanın amacı kan basıncını düşürme yararının ötesinde ve buna ek olarak losartan potasyumun böbrekleri koruyucu etkisini göstermektedir.

Proteinürisi ve 1,3 -3,0 mg/ dl serum kreatinini olan hastalar, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonisti haricinde konvansiyonel antihipertansif terapi temelinde kan basıncı hedefine ulaşmak için, gerekirse titre edilerek, günde bir kez 50 mg losartan ya da plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir.

Araştırmacılara çalışma ilacını uygun olduğunda 100 mg'a titre etme talimatı verilmiştir. Hastaların %72'si 100 mg'lık günlük dozu çalışma süresinin çoğunda almıştır. Diğer antihipertansif ajanlara (diüretik, kalsiyum antagonistleri, alfa ve beta reseptör blokörleri ve ayrıca merkezi olarak etkili antihipertansifler) her iki grubun gereksinimlerine bağlı olarak ek tedavi olarak izin verilmiştir.

Hastalar 4,6 yıla kadar izlenmiştir (ortalama 3,4 yıl).

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

Sonuçlar losartan tedavisinin (327 olay) primer birleşik sonlanım noktasına ulaşan hastaların sayısında plaseboya (359 olay) kıyasla %16,1 risk azaltımı sağladığını göstermiştir (p = 0,022). Primer sonlanım noktasının ayrı ve kombine bileşenleri bakımından, sonuçlar losartan ile tedavi edilen grupta anlamlı risk azaltımı göstermiştir: serum kreatinin düzeyinde iki kat artışta %25,3 risk azaltımı (p = 0,006); son evre böbrek yetmezliğinde %28,6 risk azaltımı (p = 0,002); son evre böbrek yetmezliği veya ölümde %19,9 risk azaltımı (p = 0,009); son evre böbrek yetmezliği veya serum kreatinin düzeyinde iki kat artışta %21,0 risk azaltımı (p = 0,01).

Tüm nedenlere bağlı mortalite oranı, iki tedavi grubu arasında anlamlı olarak farklı değildir.
Bu çalışmada, losartan genel olarak, plasebo grubuyla karşılaştırılabilir nitelikte olan advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi bırakma oranında gösterildiği gibi iyi tolere edilmiştir.

<u>HEAAL Çalışması</u>
Anjiyotensin II Antagonisti Losartanın Kalp Yetmezliği Son Noktasında Değerlendirilmesi (HEAAL) çalışması ADE inhibitör tedavisini tolere etmeyen 18-98 yaş arası kalp yetmezliği (NYHA Sınıf I-IV) olan 3834 hastada tüm dünyada yürütülen kontrollü bir klinik çalışmadır. Hastalar ADE inhibitörleri dışında klasik tedaviye ek olarak günde bir kez losartan 50 mg veya losartan 150 mg almak üzere randomize edilmişlerdir.

Hastalar 4 yıldan fazla süre takip edildiler (medyan 4,7 yıl). Çalışmanın birincil son noktası tüm nedenlere bağlı ölüm veya kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışı içeren birleşik bir son noktadır.
Sonuçlar 150 mg losartan ile tedavinin (828 olay) birincil birleşik son noktaya ulaşan hastaların sayısında 50 mg losartana (889 olay) kıyasla %10,1 risk azaltımı sağladığını göstermiştir (p=0,027, %95 güven aralığı 0,82-0,99). Bu, temelde, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılma insidansının azalmasından kaynaklanmıştır. 150 mg losartan ile tedavi, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riskini 50 mg losartana kıyasla %13,5 oranında azaltmıştır (p=0,025, %95 güven aralığı 0,76-0,98). Tüm nedenlere bağlı ölüm oranı açısından tedavi grupları arasında anlamlı bir fark yoktur. Böbrek yetmezliği, hipotansiyon ve hiperkalemi 150 mg grubunda 50 mg grubuna oranla daha sık görülmüştür, ancak bu advers etkiler 150 mg grubunda daha fazla tedavi bırakılmasına neden olmamıştır.

ELITE I ve ELITE II çalışmaları

Kalp yetmezliği (NYHA sınıf II-IV) olan 722 hastada 48 hafta süreyle yürütülen ELITE çalışmasında, losartan ile tedavi edilen ve kaptopril alan hastalarda böbrek fonksiyonunda uzun vadede değişim (birincil son nokta) bakımından hiçbir fark gözlenmemiştir. ELITE I çalışmasında, losartan'ın mortalite riskini kaptorile göre azalttığı yönündeki gözlem takip eden ELITE II çalışmasında aşağıda belirtildiği gibi doğrulanmamıştır.

ELITE II çalışmasında losartan 50 mg/gün (başlangıç dozu 12,5 mg, 25 mg'a yükseltilir ve ardından günde 50 mg'a yükseltilir) kaptopril günde üç kez 50 mg ile karşılaştırılmıştır. Bu prospektif çalışmanın birincil son noktası, tüm nedenlere bağlı mortalitedir.

Bu çalışmada, kalp yetmezliği (NYHA sınıf II-IV) olan 3152 hasta, yaklaşık 2 yıl (medyan: 1,5 yıl) losartanın tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmada kaptoprilden üstün olup olmadığını belirlemek için takip edilmiştir. Primer sonlanım noktası, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmada losartan ve kaptopril arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir.

Kalp yetmezliği olan hastalar üzerine yapılan her iki karşılaştırıcı kontrollü (plasebo kontrollü olmayan) klinik çalışmada, losartanın tolere edilebilirliği, advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi bırakma oranının belirgin olarak daha düşük olması ve belirgin olarak daha düşük öksürük sıklığı nedeni ile kaptoprile kıyasla daha üstün bulunmuştur.

ELITE II'de başlangıçta beta bloker alan küçük alt grupta (tüm KY hastalarının %22'si) artmış mortalite gözlenmiştir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı
ADE inhibitörüyle anjiyotension II reseptör blokerinin birlikte kullanımı, iki büyük randomize, kontrollü klinik çalışmada (ONTARGET (Tek Başına ve Ramipril'le birlikte Telmisartan Devam Eden Global Sonlanım Noktası Çalışması) ve VA NEPHRON-D (Savaş Gazileri İşleri Diyabette Nefropati)) incelenmiştir.

ONTARGET, kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalık hikayesi, veya hedef organ hasarı bulgusuyla birlikte tip 2 diyabetes mellitusu olan hastalarda yürütülmüş bir çalışmadır. VA NEPHRON-D, tip 2 diyabetes mellitus ve diyabetik nefropatisi olan hastalarda yapılan bir çalışmadır.

Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonuçlar ve mortalite üzerinde önemli bir fayda göstermezken, monoterapiyle karşılaştırıldığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyonda artış görülmüştür. Benzer farmakodinamik özellikleri nedeniyle, bu sonuçlar diğer ADE inhibitörleri ve anjiyotension II reseptör blokerleri ile de alakalıdır.

Bu nedenle ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri diyabetik nefropatisi olan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Tip 2 Diyabette Kardiyovasküler ve Böbrek Hastalığı Sonlanım Noktaları Kullanılan Aliskiren Çalışması), kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalığı veya her ikisi de olan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında, ADE inhibitörü veya anjiyotensin II reseptör blokeri standart tedavisine aliskiren eklenmesinin yararlarını test etmek için dizayn edilmiş bir çalışmadır. Advers sonuçların riskinde artma nedeniyle çalışma erken

sonlandırılmıştır. Plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, hem kardiyovasküler ölüm hem de inme, aliskiren grubunda sayıca daha sık olmuştur ve advers olaylarla, ilgilenilen ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık rapor edilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral uygulamayı takiben, losartanın emilimi iyidir ve ilk geçiş metabolizması sonrası aktif bir karboksilik asit metaboliti ve inaktif olan diğer metabolitleri oluşur. Losartan tabletlerin sistemik biyoyararlanımı yaklaşık %33'dür. Losartan ve aktif metaboliti ortalama doruk konsantrasyonlarına sırasıyla 1 saatte ve 3-4 saatte ulaşır.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Aktif metabolitine ek olarak inaktif metabolitler de oluşur.

Eliminasyon:

Losartanın ve aktif metabolitinin plazma klirensi, sırasıyla yaklaşık 600 mL/dak. ve 50 mL/dak., renal klirensi ise, sırasıyla 74 mL/dak. ve 26 mL/dak.'dır. Losartan oral yoldan verildiğinde, idrarda dozun yaklaşık %4'ü değişmeden, yaklaşık %6'sı ise aktif metaboliti olarak saptanır. Losartanın ve aktif metabolitinin farmakokinetiği, 200 mg'a kadar oral losartan potasyum dozlarına kadar lineerdir.

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

Losartanın ve metabolitlerinin atılımında hem safra hem de idrarla atılımın katkısı vardır. İnsanlara ^{14}C ile işaretli losartanın oral/intravenöz yolla uygulanmasından sonra, radyoaktivitenin yaklaşık %35/%43'ü idrarda, %58/%50'si feçeste saptanmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik:

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

Cinsiyet:
Kadın hipertansif hastalarda losartanın plazma düzeyleri erkek hipertansif hastalara göre iki kat kadar daha yüksektir; aktif metabolitin plazma düzeyleri ise erkeklerde ve kadınlarda farklı değildir.

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

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

Karaciğer yetmezliği:
Hafif-orta derecede alkole bağlı karaciğer sirozu olan hastalara oral uygulamadan sonra, losartan ve aktif metabolitinin plazma konsantrasyonları genç erkek gönüllülerdekinden sırasıyla yaklaşık 5 kat ve 1,7 kat daha yüksektir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Genel farmakoloji, genotoksisite ve karsinojenik potansiyelle ilgili klasik çalışmalara dayanan klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlikeyi ortaya koymamaktadır. Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında, losartan uygulanması kırmızı kan hücresi parametrelerinde (eritrositler, hemoglobin, hematokrit) azalmaya, serumda üre-N artışına ve bazen serum kreatinin yükselmesine, kalp ağırlığında azalmaya (histolojik korelasyonu yoktu) ve gastrointestinal değişikliklere (muköz membran lezyonları, ülserler, erozyonlar, kanamalar) yol açtı. Renin-anjiyotensin sistemini doğrudan etkileyen diğer maddeler gibi, losartanın da geç fetal gelişim üzerinde advers etkilere yol açtığı ve fetusta ölüme ve malformasyonlara neden olduğu gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Spray dried laktoz (sığır kaynaklı laktoz)
Mikrokristal selüloz
Prejelatinize nişasta
Magnezyum stearat
Hidroksipropil selüloz
Hidroksipropil metilselüloz
Titanyum dioksit (E171)
İndigo karmin lake (E132)
Kinolin sarısı lake (E104)
FD&C yellow #6 (E110)

6.2. Geçimsizlikler
Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü
60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
28 ve 90 film tablet içeren, opak PVC/Al 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 Atıkların Kontrolü Yönetmeliği"ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Adresi **:** 34460 İstinye - İstanbul
Tel No **:** (212) 362 18 00
Faks No **:** (212) 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI
208/54

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 27.07.2006
Ruhsat yenileme tarihi:28.11.2013

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ