

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SARİLEN 50MG FİLM TABLET

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Losartan Potasyum 50 mg

Yardımcı maddeler:

Lactose - Tablettose 50 mg

Kroskarmelloz sodyum 1.750 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon :

SARİLEN hipertansiyon tedavisinde endikedir.

Sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalarda inme riskinde azalma:

Sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansiyonlu hastalarda inme riskini azaltmada endikedir.

Proteinürisi olan tip 2 diyabetli hastalarda renal koruma:

SARİLEN, proteinüriyi azaltma ve ölüm, son dönem 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 / Uygulama sıklığı ve süresi:

Hipertansiyon:

Çoğu hasta için başlangıç ve idame dozu günde bir kez 50 mg'dır. Maksimum antihipertansif etki, tedavinin başlangıcından 3 ila 6 hafta sonra elde edilir. Bazı hastalar, doz bir kez 100 mg'a çıkarıldığında ek bir yarar görebilirler.

SARİLEN, diğer antihipertansif ajanlarla, özellikle diüretiklerle (örn. hidroklorotiyazid) ile birlikte uygulanabilir.

İntravasküler hacim azalması olan hastalarda (örneğin: yüksek doz diüretik tedavisi görenler) başlangıç dozu olarak günde bir kez 25mg'lık doz düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4.).

Son ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalarda inme riskinde azalma:

Başlangıç dozu günde bir kez 50 mg'dır. Kan basıncı yanıtına göre, düşük doz hidrokortiyazid eklenir ve/veya SARİLEN dozu günde bir kez 100 mg'a çıkarılır.

Proteinürisi olan tip 2 diyabetli hastalarda renal koruma:

Genellikle başlangıç dozu günde bir kez 50 mg'dır. Kan basıncının verdiği yanıtı göre doz günde bir kez 100 mg'a çıkarılabilir. SARİLEN hem diğer antihipertansif ajanlarla (örn: diüretikler, kalsiyum kanal blokörleri, alfa veya beta blokörler ve merkezi sinir sistemini etkileyen ajanlar) hem de insülin ve diğer yaygın kullanılan hipoglisemik ajanlarla (örn; sülfonilüreler, glitazonlar ve glukozidaz inhibitörleri) birlikte kullanılabilir.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

SARİLEN, yemeklerle birlikte veya öğünler arasında, bütün olarak yeterli miktarda su ile yutulur alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda ve diyaliz hastalarında başlangıç doz ayarlaması gerekli değildir.

Hepatik bozukluk öyküsü olan hastalarda daha düşük doz uygulamaları düşünülmelidir.

Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda terapötik deneyim mevcut değildir. Losartan ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Losartanın çocuklarda ve 16 yaşın altındaki gençlerde hipertansiyon tedavisinde güvenliliği ve etkinliği ile ilgili veriler sınırlıdır (bkz. bölüm 5.1).

Vücut ağırlığı 50 kg'ın üstünde olan hastalarda normal doz günde bir kez 50 mg'dır. 6 yaşın altındaki çocuklarla ilgili veriler sınırlı olduğundan bu yaş grubundaki hastalarda kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

75 yaş üzeri hastalarda 25 mg ile tedaviye başlanması düşünülmelidir. Yaşlı hastalarda genellikle doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar :

- Losartana veya SARİLEN'in içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesteri (bkz. bölüm 4.6)
- Laktasyon (bkz. bölüm 4.6)
- Şiddetli böbrek yetmezliği.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipersensitivite:

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

Hipotansiyon ve elektrolit/sıvı dengesizlikleri:

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

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 artış gösteren farmakokinetik verilerine dayanarak, karaciğer fonksiyon bozukluğu öyküsü olan hastalarda düşük doz kullanılması düşünülmelidir. Ciddi hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda losartan ile tedavi deneyimi mevcut değildir. Bu nedenle, ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda losartan 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:

Böbrek transplantasyonlu 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, bu hastalarda losartan 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 inme 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.

Yardımcı maddeler:

Laktoz: Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz/galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Gebelik:

Losartana gebelik döneminde başlanmamalıdır. Losartan tedavisine devam edilmesi zorunlu kabul edilmedikçe, gebelik planlayan hastaların gebelikte kullanım açısından belgelenmiş güvenilirlik 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:

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer antihipertansif ajanlar, losartanın hipotensif etkisini artırabilir. Trisiklik antidepressanlar, antipsikotikler, baklofen, amifostin gibi hipotansiyonu indükleyen diğer maddeler: Kan basıncını düşüren bu ilaçlarla birlikte kullanım yan etki veya ana etki olarak hipotansiyon riskini artırabilir.

Losartan başlıca sitokrom P450 yolu ile metabolize olduğundan rifampisin ve flukonazol ile beraber kullanımının aktif metabolit düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir. Bu etkileşimlerin klinik sonuçları değerlendirilmemiştir. Fluvastatin ile beraber kullanımında değişiklik saptanmamıştır.

Anjiyotensin II'yi veya etkilerini bloke eden diğer ilaçlarda olduğu gibi, potasyum tutucu diğer ilaçlar (örn., spironolakton, triamteren, amilorid) veya potasyum düzeylerini artırabilen ilaçlar, potasyum ilaveleri veya potasyumlu tuzlar serum potasyumunda artışlara neden olabilir. Eş zamanlı uygulama tavsiye edilmez.

ADE inhibitörleriyle birlikte kullanımı sırasında serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşümlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Anjiyotensin II reseptör antagonistleriyle birlikte lityum kullanımında da ender raporlar mevcuttur. Lityum ve losartanın birlikte kullanımı esnasında dikkatli olunmalıdır. Eğer birlikte kullanımları gerekirse, serum lityum düzeylerinin takip edilmesi önerilir.

Anjiyotensin II antagonistleri NSAİİ'ler (antiinflamatuvar dozlarda seçici COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit) ve seçici olmayan NSAİİ'ler ile birlikte uygulandığında antihipertansif etkiye azalma görülebilir. Anjiyotensin II antagonistleri veya diüretiklerin NSAİİ'ler ile eş zamanlı kullanımı özellikle böbrek fonksiyonu zaten bozulmuş hastalarda serum potasyumunda yükselmeye ve akut böbrek yetmezliğine 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.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: İlk trimester için C, ikinci ve üçüncü trimester için D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Planlı bir gebelikten önce, uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi

Gebeliğin ilk trimesterinde losartan kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.4). Gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde losartan kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

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

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde losartan tedavisine maruz kalımın insanlarda fötotoksisiteyi (böbrek fonksiyonunda azalma, oligohidramnios, kafatası kemiklerinde gelişme geriliği) ve neonatal toksisiteyi (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) indüklediği bilinmektedir (ayrıca bkz. bölüm 5.3). Gebeliğin ikinci trimesterinde losartana maruz kalınmışsa, böbrek fonksiyonu ve kafatasının ultrasonla kontrolü tavsiye edilir.

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

Laktasyon dönemi

Losartanın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, emziren sığırcılarda losartanın sütle atıldığını göstermektedir.

Emzirilen bebekteki istenmeyen etkiler potansiyeli nedeniyle, losartan emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

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 artırıldığında baş dönmesi veya uyuklamanın zaman zaman yaşanabileceği akılda tutulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler:

Sistem organ sınıfına göre aşağıda listelenen istenmeyen olayların sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır:

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).

Esansiyel hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalar ve proteinürisi olan tip 2 diyabetli hastaların incelendiği kontrollü klinik çalışmalarda baş dönmesi, bildirilen en yaygın tek istenmeyen olaydı.

Hipertansiyon

Losartan ile esansiyel hipertansiyonda yapılan kontrollü klinik çalışmalarda aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir:

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş dönmesi, vertigo

Yaygın olmayan: Somnolans, baş ağrısı, uyku bozuklukları

Kardiyak bozuklukları

Yaygın olmayan: Palpitasyon, anjina pectoris

Vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Semptomatik hipotansiyon (özellikle, intravasküler hacim azlığı olan, örn. ciddi kalp yetmezliği veya yüksek dozda diüretik tedavisi altında olan hastalarda), doza bağlı ortostatik etkiler, döküntü

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Karın ağrısı, obstipasyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Asteni, yorgunluk, ödem

Sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalar

Sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalarda yapılan kontrollü klinik çalışmalarda aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir:

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş dönmesi

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın: Vertigo

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni/yorgunluk

Proteinürisi olan tip 2 diyabetli ve hipertansif hastalar

Proteinürisi olan tip 2 diyabetli hastalarda (bkz. bölüm 5.1, RENAAL çalışma) ilaç ile ilişkili olarak losartan için bildirilen en yaygın advers olaylar aşağıdaki gibidir:

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş dönmesi

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Hipotansiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni/yorgunluk

Araştırmalar

Yaygın: Hipoglisemi, hiperkalemi

Aşağıdaki advers olaylar losartan alan hastalarda plaseboya kıyasla daha sık görülmüştür:

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Bilinmiyor: Anemi

Kardiyak bozuklukları

Bilinmiyor: Senkop, palpasyon

Vasküler bozukluklar

Bilinmiyor: Ortostatik hipotansiyon

Gastrointestinal bozukluklar

Bilinmiyor: Diyare

Kas - iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Sırt ağrısı

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Bilinmiyor: İdrar yolu enfeksiyonları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Grip benzeri semptomlar

Pazarlama sonrası deneyimler

Aşağıdaki advers olaylar pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilmiştir:

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Bilinmiyor: Anemi, trombositopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Seyrek: Hipersensitivite: anaflaktik reaksiyonlar, havayolu tıkanıklığına sebep olan larinks ve glottis şişmesi ve/veya yüz, dudak, farinks ve/veya dilin şişmesi dahil anjiyoödem; bu hastaların bazılarında, ADE inhibitörleri dahil diğer ilaçlarla ilişkili anjiyoödem öyküsü bildirilmiştir; Henoch-Schonlein purpurası dahil vaskülit

Sinir sistemi bozuklukları

Bilinmiyor: Migren

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Öksürük

Gastrointestinal bozukluklar

Bilinmiyor: Diyare

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Hepatit

Bilinmiyor: Karaciğer fonksiyon anormallikleri

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Bilinmiyor: Ürtiker, pruritus, döküntü

Böbrek bozuklukları

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemindeki inhibisyona bağlı olarak, risk taşıyan hastalarda böbrek fonksiyonunda değişiklikler (böbrek yetmezliği dahil) bildirilmiştir; böbrek fonksiyonundaki bu değişikliklerin, tedavinin kesilmesinden sonra geri dönüşümü olabilir (bkz. bölüm 4.4)

Araştırmalar

Kontrollü klinik çalışmalarda, standart laboratuvar parametrelerindeki klinikçe önemli değişiklikler nadiren losartan ile ilişkiliydi. Nadiren ALT düzeyindeki artışlar genellikle tedavinin kesilmesiyle düzelmiştir. Hipertansiyon klinik çalışmalarında, hastaların % 1.5' inde hiperkalemi (serum potasyumu >5.5 mmol/L) görülmüştür. Nefropatisi olan tip 2 diyabetli hastalarda yapılan bir klinik çalışmada, losartan ile tedavi edilen hastaların % 9.9'unda ve plasebo ile tedavi edilenlerin % 3.4'ünde hiperkalemi (>5.5 mEq/L) gelişmiştir (bkz. bölüm 4.4, "Elektrolit dengesizlikleri").

Pediyatrik hastalardaki advers etkilerin profili, yetişkin hastalarda görülene benzerdir. Pediyatrik popülasyonda veriler sınırlıdır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımına ilişkin veri mevcut değildir. Doz aşımının en muhtemel belirtisi hipotansiyon, taşikardi, muhtemelen bradikardidir.

Alınacak tedbirler, ilacın alım zamanına, semptomların cinsine ve şiddetine bağlıdır. Dolaşım sisteminin stabilizasyonuna öncelik verilmelidir. Doz aşımı yakın zamanda gerçekleşmişse, yeterli dozda aktif kömür kullanılır. Daha sonra, vital bulgular yakından gözlemlenmeli, gerekirse düzeltilmelidir.

Ne losartan ne de aktif metaboliti hemodiyalizle uzaklaştırılmaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri

ATC kodu: C09CA01

Losartan sentetik yolla üretilen oral bir anjiyotensin-II reseptör (tip AT1) antagonistidir. Güçlü bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II renin-anjiyotensin sisteminin primer aktif hormonudur ve hipertansiyon patofizyolojisinin önemli bir belirleyicisidir. Anjiyotensin II, birçok dokuda bulunan (örn., damar düz kası, adrenal bez, böbrekler ve kalp) AT1 reseptörüne bağlanır ve vazokonstriksiyon ile aldosteron salınımını da içeren pek çok önemli biyolojik etkilere neden olur. Anjiyotensin II düz kas hücre proliferasyonunu da uyarır.

Losartan seçici olarak AT1 reseptörüne bağlanır. *In vitro* ve *in vivo* losartan ve onun farmakolojik yönden aktif karboksilik asit metaboliti E-3 174 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 geribildirim 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.

Hipertansiyon çalışmaları

Kontrollü klinik çalışmalarda losartanın hafif-orta derecede esansiyel hipertansiyonu olan hastalara günde bir kez uygulanması sistolik ve diyastolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar sağlamıştır. Dozdan 5-6 saat sonra yapılan ölçümlere kıyasla, dozdan 24 saat sonra yapılan kan basıncı ölçümleri kan basıncı azaltımının 24 saat devam ettiğini göstermiştir; doğal diüurnal ritm korunmuştur. Dozaj aralığının sonunda kan basıncı düşüşü dozdan 5-6 saat sonra görülen etkinin %70-80'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) ulaşamadığında, ilk önce hidroklorotiyazid (12.5 mg) eklenmiştir ve daha sonra, gerektiğinde losartan veya atenolol dozu günde 100 mg'ye çıkarılmıştır. Hedef kan basıncına ulaşmak için gerektiğinde, ADE antagonistleri, 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 bileşimi 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 azatımı 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.

İrk

LIFE çalışmasında losartan ile tedavi edilen siyah ırka mensup hastalar, birincil kombine sonlanım noktası, yani bir kardiyovasküler olay (örn., kardiyak enfarktüs, kardiyovasküler ölüm) ve özellikle inme yaşama açısından atenolol ile tedavi edilen siyahi hastalardan daha büyük bir riske sahip bulunmuştur. Bu nedenle, LIFE çalışmasında kardiyovasküler morbidite/mortalite açısından atenolole kıyasla losartan ile gözlenen bulgular, hipertansiyonu ve sol ventriküler hipertrofisi olan siyahi hastalar için uygulanmamaktadır.

RENAAL çalışması

RENAAL çalışması, NIDDM'de Anyijotensin II Reseptör Antagonisti losartan ile Sonlanım Noktalarının Azaltılması çalışması olarak dünya çapında, proteinürisi olan, hipertansiyonu olan veya olmayan 1513 Tip 2 diyabetli hastada yürütülen kontrollü bir klinik çalışma olarak tasarlanmıştır. 751 hasta losartan ile tedavi edilmiştir. Bu çalışmanın amacı losartanın kan basıncını düşürücü etkisinin yanı sıra nefroprotektif etkisini göstermek olarak belirlenmiştir.

Proteinürisi olan ve 1.3-3.0 mg/dl değerinde serum kreatinine sahip hastalar, ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II antagonistlerini hariç tutan konvansiyonel antihipertansif tedavi arka planında, kan basıncı yanıtı sağlamak üzere gerektiğinde titre edilen, günde bir kez 50 mg losartan veya plasebo kullanımına randomize edilmiştir.

Uygun olduğunda, çalışma ilacı günde 100 mg'a titre edilmiştir; hastaların % 72'si zamanın büyük bir kısmı boyunca 100 mg'lık günlük dozu kullanmıştır. Her iki grupta da diğer antihipertansif ajanlara (diüretikler, kalsiyum antagonistleri, alfa ve beta reseptör blokerler ve ayrıca merkezi rol oynayan antihipertansifler) gerekliliğe göre tamamlayıcı tedavi olarak izin verilmiştir. Hastalar 4.6 yıla kadar takip edilmiştir (ortalama 3.4 yıl).

Çalışmanın birincil sonlanım noktası serum kreatininin iki katına çıkması ve son evre renal yetmezlik (diyaliz veya nakil gerektiren) veya ölüme ilişkin bileşik bir sonlanım noktası olarak belirlenmiştir.

Bulgular losartan ile tedavinin (327 olay) plasebo ile tedaviye kıyasla (359 olay), birincil bileşik sonlanım noktasına ulaşan hastaların sayısında % 16.1'lik bir risk azalması ($p=0.022$) ile sonuçlandığını göstermiştir. Bulgular tekli ve kombine birincil sonlanım noktası bileşenleri için losartan ile tedavi edilen grupta anlamlı bir risk azalması göstermiştir: serum kreatininin iki katına çıkması için % 25.3'lük risk azalması ($p=0.006$); son evre renal yetmezlik için % 28.6'lük risk azalması ($p=0.002$); son evre renal yetmezlik veya ölüm için % 19.9'lük risk azalması ($p=0.009$); serum kreatininin iki katına çıkması veya son evre renal yetmezlik için % 21.0'lük risk azalması ($p=0.01$). Tüm nedenlerden ölüm oranı iki tedavi grubu arasında anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. Bu çalışmada losartan, plasebo grubundakine benzer bir advers olaylar yüzünden tedaviyi bırakma oranıyla gösterildiği üzere genellikle iyi tolere edilmiştir.

Pediyatrik hipertansiyon

Losartanın antihipertansif etkisi, 6 ila 16 yaşındaki, vücut ağırlığı 20 kg'dan fazla ve glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/d/1.73 m²'den fazla olan 177 hipertansif pediyatrik hastayı dahil eden klinik bir çalışmada belirlenmiştir. >20 kg ila < 50 kg ağırlığındaki hastalar günlük olarak 2.5, 25 veya 50 mg losartan ve >50 kg ağırlığındaki hastalar günlük olarak 5, 50 veya 100 mg losartan kullanmıştır. Üç haftanın sonunda günde bir kez losartan uygulaması doza bağımlı bir şekilde vadi kan basıncını azaltmıştır.

Genelde, bir doz yanıtı söz konusu olmuştur. Doz yanıt ilişkisi düşük doz grubunda orta doz grubuna kıyasla belirgin olmuştur (I. periyot: 11.65 mmHg'ye karşı 6.2 mmHg), ancak orta doz grubu yüksek doz grubu ile karşılaştırıldığında azalmıştır (I. Periyot: 12.21 mmHg'ye karşı 11.65 mmHg).

Çalışılan en düşük dozlar günlük 0.07 mg/kg ortalama dozuna tekabül eden 2.5 mg ve 5 mg, tutarlı bir antihipertansif etki ortaya koyamamıştır.

Bu bulgular hastaların üç haftalık tedaviden sonra losartan kullanımına devam ettiği veya plasebo kullandığı çalışmanın II. periyodu sırasında doğrulanmıştır. Plaseboya kıyasla kan basıncı artışıdaki farklılık orta doz grubunda en fazla olmuştur (5.38 mmHg yüksek doza karşı 6.70 mmHg orta doz). Vadi diastolik kan basıncındaki artış plasebo kullanan veya her bir grupta en düşük dozda losartan kullanımına devam eden hastalarda aynı bulunmuştur; bu durum yine her bir gruptaki en düşük dozun anlamlı bir hipertansif etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Losartanın büyüme, ergenlik ve genel gelişim üzerindeki uzun süreli etkileri çalışılmamıştır.

Çocuklukta losartan ile antihipertansif tedavinin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmadaki uzun süreli etkililiği de belirlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik 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:

Losartan ve aktif metaboliti, başta albümin olmak üzere \geq %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. ¹⁴C 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, aktif olmayan metabolitleri bulunmaktadır.

Atılım:

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

Oral uygulamadan sonra, losartan ve aktif metabolitinin plazma konsantrasyonları çoklu eksponansiyal 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 ¹⁴C ile işaretli losartanın oral yolla uygulanmasından sonra, radyoaktivitenin yaklaşık % 35'i idrarda, % 58'i feçeste saptanmıştır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:
Bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

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

Losartanın kadın hipertansif hastalardaki plazma düzeyleri, erkek hipertansif hastalardakine kıyasla iki katı kadar yüksek iken, aktif metabolitinin plazma düzeyleri erkek ve kadınlar arasında fark göstermemiştir.

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).

Renal yetmezliği olan hastalarda veya hemodiyaliz hastalarında aktif metabolitin plazma konsantrasyonları değişmez.

Ne losartan ne de aktif metaboliti hemodiyalizle uzaklaştırılmaz.

Pediyatrik hastalarda farmakokinetik:

Losartanın farmakokinetiği, 1 ay ila 16 yaş arası 50 hipertansif pediyatrik hastada, günlük yaklaşık 0.54 – 0.77 mg/kg losartan (ortalama doz) oral yolla verilerek araştırılmıştır.

Sonuçlar, tüm yaş gruplarında losartandan aktif metabolitinin oluştuğunu göstermiştir. Sonuçlara göre, losartanın oral uygulanmasını takiben, bebekler ve yeni yürüyen çocuklar, okul öncesi ve okul çağındaki çocuklar ve adölesanlarda farmakokinetiği yaklaşık benzerdir. Metaboliti için farmakokinetik parametreler, yaş grupları arasında oldukça farklı bulunmuştur. Okul öncesi çağındaki çocuklar ile adölesanlar karşılaştırıldığında, bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. Bebeklerin yeni yürüyen çocuklara oranla maruziyeti oldukça yüksektir.

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.

Tekrarlayan doz toksisite çalışmalarında, losartanın uygulanması kırmızı kan hücresi parametrelerinde (eritrositler, hemoglobin, hematokrit) azalmaya, serumda üre-N artışına, serum kreatininde geçici artışa, kalp ağırlığında azalmaya (histolojik korelasyonu yoktu) ve gastrointestinal değişikliklere (mukoz membran lezyonları, ülserler, erozyonlar, kanamalar) yol açmıştır. Renin-anjiyotensin sistemini doğrudan etkileyen diğer maddeler gibi, losartanın, fetal ölüme ve malformasyonlara neden olan fetal gelişim geriliği üzerindeki advers etkileri indüklediği gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Lactose - Tablettose
Avicel pH 102
Snowflake
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat
Film Kaplama
Opadry Y-1-7000

6. 2. Geçimsizlikler :

Uygulanabilir değildir.

6.3. Raf ömrü :

Raf ömrü 24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 film tablet içeren Opak PVdC / Al. folyo blister 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ALİ RAİF İLAÇ SAN. A.Ş.
İkitelli Organize Sanayi Bölgesi
Haseyad II. Kısım No:228
34306 İkitelli/İstanbul
Tel: 0212 549 25 42 (pbx)

8. RUHSAT NUMARASI

209/22

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.10.2006

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ