

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SARİLEN<sup>®</sup> PLUS 100 mg/12,5 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Losartan potasyum ..... 100 mg  
Hidroklorotiyazid. .... 12,5 mg  
Her tablet 8,48 mg potasyum ihtiva eder.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)....125 mg  
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "L6" baskısı olan ve diğer yüzü düzgün beyaz renkli oval film tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

SARİLEN<sup>®</sup> PLUS, tek başına losartan veya hidroklorotiyazid ile kan basıncı yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda esansiyel hipertansiyon tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

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

SARİLEN<sup>®</sup> PLUS hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda inme riskini azaltmak için endikedir ancak bu fayda siyah ırka mensup hastalar için geçerli değildir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

Hipertansiyon

Losartan ve hidroklorotiyazid başlangıç tedavisi olarak kullanım için değildir, tek başına losartan potasyum veya hidroklorotiyazidle yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda kullanım içindir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

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.

SARİLEN<sup>®</sup> PLUS, yemeklerle birlikte veya öğünler arasında, bütün olarak yeterli miktarda su ile yutularak alınmalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-50 ml/dakika) dozaj ayarlamasına ihtiyaç yoktur. Losartan ve hidroklorotiyazid tabletleri hemodiyaliz hastalarına önerilmez. Losartan/ hidroklorotiyazid tabletleri ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi < 30 ml/dak) olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

SARİLEN<sup>®</sup> PLUS şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

SARİLEN<sup>®</sup> PLUS'ın pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği gösterilmemiştir. Bu nedenle, çocuklarda ve 18 yaşından küçük gençlerde losartan/hidroklorotiyazid kullanımı önerilmez.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda genellikle dozaj ayarlamasına ihtiyaç yoktur.

#### **Diğer:**

##### İntravasküler hacim azalması olan hastalarda kullanım

Losartan/hidroklorotiyazid tabletleri uygulanmadan önce hacim ve/veya sodyum azlığı düzeltilmelidir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Losartan, sülfonamid türevi maddeler (hidroklorotiyazid gibi) veya SARİLEN<sup>®</sup> PLUS'ın içerdiği diğer maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1).
- Tedaviye cevap vermeyen hipokalemi ve hiperkalsemi
- Şiddetli karaciğer yetmezliği; kolestaz ve safra kanal tıkanıklığı bozuklukları
- Refrakter hiponatremi

- Semptomatik hiperürisemi/gut hastalığı
- Gebelik (bkz. Bölüm 4.6)
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dakika)
- Anüri
- SARİLEN® PLUS'ın aliskiren içeren ilaçlar ile beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR < 60 ml/dak/1,73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

#### 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 SARİLEN® PLUS tabletleri uygulanmadan önce düzeltilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3).

##### *Elektrolit dengesizlikleri*

Elektrolit dengesizlikleri diyabetik veya diyabeti olmayan, böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda yaygındır ve düzeltilmelidir. Buna bağlı olarak plazma potasyum konsantrasyonları ve kreatinin klerens değerleri yakından izlenmelidir; özellikle kalp yetmezliği olan ve kreatinin klerensi 30-50 ml/dak olan hastalar yakından takip edilmelidir.

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri, potasyum içeren tuz ikamelerinin veya serum potasyum değerini arttıracak diğer ilaçların (örneğin, trimetoprim içeren ürünler) losartan/hidroklorotiyazid ile eş zamanlı uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

##### *Karaciğer yetmezliği*

Sirozlu hastalarda plazma losartan konsantrasyonlarında anlamlı artışı gösteren farmakokinetik verilere dayanarak, SARİLEN® PLUS hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda losartan ile tedavi deneyimi mevcut değildir. Bu nedenle, SARİLEN® PLUS ciddi karaciğer yetmezliği 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 daha önceden böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar gibi) gözlenmiştir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen diğ er ilaçlarda oldu ğ u gibi, çift taraflı renal arter stenozu veya tek böbrekte arter stenozu olan hastalarda kan üre ve serum kreatinin düzeylerinde artışlar bildirilmiştir; böbrek fonksiyonundaki bu değ iş iklikler tedavi kesildikten sonra geri dönüş lü 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 aracılığ ıyla etki gösteren antihipertansif ilaçlara genel olarak yanıt vermezler. Bu nedenle, SARİLEN<sup>®</sup> PLUS tabletlerinin bu hastalarda kullanımını önerilmez.

#### Koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık:

Diğ er antihipertansif ajanlarda oldu ğ u gibi, iskemik kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığı olan hastalarda aş ırı kan basıncı düş üş ü miyokard infarktüsü veya inmeye yol açabilir.

#### Kalp yetmezliğı:

Renin-anjiyotensin sistemini etkileyen diğ er ilaçlarda oldu ğ u gibi, kalp yetmezliğı olan hastalarda (böbrek yetmezliğı ile birlikte veya böbrek yetmezliğı olmadan), ciddi arteriyel hipotansiyon ve (genellikle akut) böbrek fonksiyon bozukluğı riski vardır.

#### Aort ve mitral kapak stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiopati:

Diğ er vazodilatör ilaçlarda oldu ğ u gibi, aort veya mitral kapak stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiopatisi olan hastalarda çok dikkatli olunmalıdır.

#### Etnik farklar:

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

#### Gebelik:

SARİLEN<sup>®</sup> PLUS gebelik döneminde başlanmamalıdır. Losartan/hidroklorotiyazid tedavisine devam edilmesi zorunlu kabul edilmedikçe, gebelik planlayan hastaların gebelikte kullanım açısından belgelenmiş güvenilirlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçmeleri gerekir. Gebelik saptandığı anda SARİLEN<sup>®</sup> PLUS tedavisi derhal bırakılmalı ve uygun ise alternatif tedaviye başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

#### Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:

ADE inhibitörleri, anjiyotensin il reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliğı dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE-inhibitörleri, anjiyotensinil reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanımını 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 anjiyotensinil reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

#### 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.

##### Göz hastalıkları

Koroidal efüzyon, akut miyop ve sekonder açığı kapanması glokomu:

Sülfonamid veya sülfonamid türevi ilaçlar, görme alanı defekti, geçici miyop ve akut açığı kapanması glokomu ile koroidal efüzyonla sonuçlanan idiyosenkratik bir reaksiyona neden olabilir. Semptomlar, akut başlangıçlı azalmış görme keskinliği veya oküler ağrıyı içerir ve tipik olarak ilaca başlanmasından sonraki saatler ila haftalar içinde ortaya çıkar. Tedavi edilmeyen akut açığı kapanması glokomu kalıcı görme kaybına neden olabilir. Birincil tedavi, mümkün olduğunca hızlı bir şekilde ilaç alımını durdurmaaktır. İntraoküler basınç kontrol edilmezse acil tıbbi veya cerrahi tedavilerin dikkate alınması gerekebilir. Akut açığı kapanması glokomu gelişimi için risk faktörleri, sülfonamid veya penisilin alerjisi öyküsünü içerebilir.

Paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan önce tiyazidler kesilmelidir.

Tiyazid diüretik tedavisi kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artışlarla ilişkili olabilir.

Tiyazid tedavisi belirli hastalarda hiperürisemi ve/veya gutu hızlandırabilir. Losartan ürik asidi azalttığından, losartan ile hidroklorotiyazid kombinasyonu diüretiğe bağlı hiperürisemiye azaltır.

##### Karaciğer yetmezliği

Tiyazidler intrahepatik kolestaza neden olabileceğinden, karaciğer yetmezliği veya ilerleyen karaciğer hastalığı olan hastalarda tiyazidler dikkatle kullanılmalıdır ve sıvı ve elektrolit dengesinde küçük değişiklikler hepatik komayı hızlandırabilir.

SARİLEN<sup>®</sup> PLUS ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2).

Diğer

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

#### *Melanom dışı cilt kanseri*

Danimarka Ulusal Kanser Kayıtlarına dayanarak yapılan iki epidemiyolojik çalışmada; artan kümülatif hidroklorotiyazid maruziyeti ile melanom dışı cilt kanseri [bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom] riskinde artış gözlenmiştir. Hidroklorotiyazidin fotosensitivite yapıcı etkisi melanom dışı cilt kanserinde olası bir mekanizma olarak rol oynayabilir.

Hidroklorotiyazid alan hastalar melanom dışı cilt kanseri riski hakkında bilgilendirilmeli ve yeni lezyonlar için ciltlerini düzenli olarak kontrol etmeleri ve şüpheli deri lezyonlarını derhal bildirmeleri önerilmelidir. Hastalara deri kanseri riskini minimum düzeye indirmek üzere güneş ışığı ve UV ışını maruziyetini sınırlandırmaları gibi önleyici tedbirler almak ve maruziyet durumunda yeterli koruma uygulamaları tavsiye edilmelidir. Şüpheli deri lezyonları, histolojik biyopsi incelemeleri de dahil edilerek acil olarak incelenmelidir. Melanom dışı deri kanseri öyküsü olan hastalarda hidroklorotiyazid kullanımının dikkatli bir şekilde tekrar gözden geçirilmesi de gerekebilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.8).

Bu tıbbi ürün 125 mg laktöz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal 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**

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 diüretiklerin (örneğin, spironolakton, triamteren, amilorid), potasyum takviyelerinin, potasyumlu ikamelerinin, veya potasyum düzeylerini yükseltebilen diğer ilaçların (örneğin, trimetoprim içeren ürünler) eş zamanlı kullanımı 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 (Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar) (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 antiinflatuvar ilaçlarla tedavi edilen, böbrek fonksiyonu bozulmuş bazı hastalarda anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin birlikte uygulanması böbrek fonksiyonunu daha da kötüleştirebilir. Bu etkiler genellikle geri dönüşlüdür.

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-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).

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

Elektrolit azlığında (özellikle hipokalemi) şiddetlenme.

#### Presör aminler (örneğin, adrenalin)

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

#### İskelet kası gevşeticiler, nondepolarizan (örneğin, tubokürarin) nöromusküler blokörler

Kas gevşeticilere yanıtta muhtemel artış söz konusudur.

## Lityum

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

## Gut tedavisinde kullanılan tıbbi ürünler (probenesid, sulfinpirazon ve allopurinol)

Hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini yükseltebildiğinden, ürikozürik tıbbi ürünlerde dozaj ayarlaması gerekebilir. Probenesid veya sulfinpirazon dozajının arttırılması gerekebilir. Tiyazidin eş zamanlı uygulanması allopurinole karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansını arttırabilir.

## Antikolinergik ajanlar (örneğin, atropin, biperiden)

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

## Sitotoksik ajanlar (örneğin, 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 metildopanin eş zamanlı kullanımıyla ortaya çıkan hemolitik anemiye dair izole raporlar mevcuttur.

## Siklosporin

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

## Digitalis glikozidleri

Tiyazid ile indüklenen hipokalemi veya hipomagnezemi digitalis 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 (örneğin, kinidin, hidrokinidin, disopiramid).
- Sınıf III antiaritmikler (örneğin, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Bazı antipsikotikler (örneğin, tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, siyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Diğerleri (örneğin, 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.

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, stimulan laksatifler veya glisirizin (meyan kökünde bulunan)*

Hidroklorotiyazid elektrolit dengesizliğini, özellikle hipokalemiyi şiddetlendirebilir.

## **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.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Planlı bir hamilelikten önce, uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir. SARİLEN<sup>®</sup> PLUS gebelikte kontrendike olduğundan; SARİLEN<sup>®</sup> PLUS ile tedavi sırasında uygun doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

*Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri (ARB'ler)*

SARİLEN<sup>®</sup> PLUS gebelik süresince kullanılmamalıdır.

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 güvenlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçmeleri gerekir. Gebelik saptandığı anda SARİLEN<sup>®</sup> PLUS tedavisi derhal bırakılmalı ve uygun ise alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde Losartan+Hidroklorotiyazid tedavisine maruz kalmanın insanlarda fetotoksitesi (böbrek fonksiyonunda azalma, oligohidramnios, kafatası kemiklerinde gelişme geriliği) ve neonatal toksitesi (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) indüklediği bilinmektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebeliğin ikinci trimesterinde SARİLEN<sup>®</sup> PLUS'a maruz kalınmışsa, böbrek fonksiyonu ve kafatasının ultrasonla kontrolü tavsiye edilir.

Anneleri SARİLEN<sup>®</sup> PLUS kullanmış bebekler hipotansiyon yönünden dikkatle gözlemlenmelidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

**Hidroklorotiyazid:**

Gebelikte hidroklorotiyazid ile ilgili, özellikle ilk trimesterde sınırlı deneyim bulunmaktadır. Hayvan çalışmaları yeterli değildir.

Hidroklorotiyazid plasentadan geçer. Hidroklorotiyazidin farmakolojik etki mekanizması nedeniyle, 2. ve 3. trimesterlerde kullanımı fetoplental perfüzyonu tehlikeye atabilir ve fetüs ve yenidoğanda trombositopeni, elektrolit dengesinde bozulma ve ikter gibi etkilere yol açabilir.

Plazma hacminde azalma ve plasentada hipoperfüzyon riski ve hastalık seyri üzerinde yararlı bir etkisi olmaması nedeniyle hidroklorotiyazid, gestasyonel ödem, gestasyonel hipertansiyon veya preeklampsi için kullanılmamalıdır.

Hidroklorotiyazid gebe kadınlarda, başka alternatif tedavinin kullanılmadığı nadir durumlar haricinde, esansiyel hipertansiyon için kullanılmamalıdır.

## **Laktasyon dönemi**

*Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri (ARB'ler)*

Emzirme döneminde SARİLEN<sup>®</sup> PLUS kullanımına ilişkin hiçbir bilgi yoktur. Bu nedenle, SARİLEN<sup>®</sup> PLUS emzirme döneminde önerilmez. Emzirme döneminde, özellikle de yeni doğmuş veya prematüre bebekler emzirilirken güvenlik profillerinin daha iyi olduğu bilinen alternatif tedaviler tercih edilmelidir.

**Hidroklorotiyazid**

Hidroklorotiyazid anne sütüne çok az miktarda geçer. Yüksek dozda tiyazidler süt üretimini baskılayan yoğun diürece neden olur. SARİLEN<sup>®</sup> PLUS'ın emzirme sırasında kullanımı önerilmemektedir. SARİLEN<sup>®</sup> PLUS emzirme döneminde kullanılacaksa en düşük dozu tercih edilmelidir.

## Üreme yeteneği /Fertilite

SAİLEN<sup>®</sup> PLUS'ın insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

### 4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen olaylar aşağıda sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Sıklıklar řu şekilde tanımlanmıştır:

Farklı organ sistemlerinde;

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10,000$  ila  $< 1/1,000$ ), çok seyrek ( $< 1/10,000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Losartan potasyum tuzu ve hidroklorotiyazid ile yürütölen klinik çalışmalarda, bu madde kombinasyonuna spesifik hiçbir istenmeyen olay gözlenmemiştir. İstenmeyen olaylar losartan potasyum tuzu ve/veya hidroklorotiyazid ile daha önce gözlenenlerle sınırlıdır.

Esansiyel hipertansiyonun incelendiği kontrollö 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 olaydır.

Bu etkilerin yanısıra, ürünün pazara sunulmasından sonra aşağıda belirtilen istenmeyen reaksiyonlar bildirilmiştir:

### Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Hepatit

### Araştırmalar

Seyrek: Hiperkalemi, ALT enziminde artış

Ayrı bileşenlerden biriyle görölmüş ve losartan potasyum/ hidroklorotiyazidin potansiyel istenmeyen olayları olabilecek diğer istenmeyen olaylar:

Losartan

### Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi, Henoch-Schönlein purpurası, ekimoz, hemoliz

Bilinmiyor: Trombositopeni

## **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Hipersensitivite: Anaflaktik reaksiyonlar, yüzde, dudaklarda, farenks ve/veya dilde havayolu tıkanıklığına neden olan, larenks ve glottiste şişme dahil anjiyoödem.

Geçmişte bazı hastalarda ADE inhibitörleri dahil, diğer ilaçların uygulanmasıyla anjiyoödem bildirilmiştir.

## **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Anoreksi, gut

## **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: İnsomnia

Yaygın olmayan: Anksiyete, anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu, konfüzyon, depresyon, anormal rüya görme, uyku bozukluğu, somnolans, hafıza kaybı

## **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Sinirlilik, parestezi, periferik nöropati, tremor, migren, senkop

Bilinmiyor: Disguzi

## **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

Bilinmiyor: Doza bağlı ortostatik etkiler

## **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Öksürük, üst solunum yolu enfeksiyonu, burun tıkanıklığı, sinüzit, sinüslerde rahatsızlık

Yaygın olmayan: Farengal 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, tedaviye dirençli kabızlık

Bilinmiyor: Pankreatit

## **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, döküntü, ürtiker, terleme

## **Kas- iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Kas krampları, sırt ağrısı, bacak ağrısı, miyalji

Yaygın olmayan: Kol ağrısı, eklemdede şişlik, diz ağrısı, iskelet-kas ağrısı, omuz ağrısı, tutukluk, artralji, artrit, koksajli, fibromiyalji, kas zayıflığı

Bilinmiyor: Rabdomiyoliz

## **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: Renal bozukluk, renal yetmezlik

Yaygın olmayan: Noktüri, idrar sıklığında artış, idrar yolu enfeksiyonu

## **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Libido azalması, erektil disfonksiyon/impotans

## **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Asteni, yorgunluk, göğüs ağrısı

Yaygın olmayan: Yüzde ödem, ödem, ateş

Bilinmiyor: Grip benzeri belirtiler, halsizlik

## **Araştırmalar**

Yaygın: Hiperkalemi, hematokrit ve hemoglobinde hafif düşüş, hipoglisemi

Yaygın olmayan: Üre ve kreatinin serum düzeylerinde hafif yükselme

Çok seyrek: Karaciğer enzimlerinde ve bilirubinde artış

Bilinmiyor: Hiponatremi

## Hidroklorotiyazid

### **İyi huylu neoplazmlar, malign ve belirtilmemiş (kist ve polip dahil)**

Bilinmiyor: Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Agranülositoz, aplastik anemi, hemolitik anemi, lökopeni, purpura, trombositopeni

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Anaflaktik reaksiyonlar

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Anoreksi, hiperglisemi, hiperürisemi, hipokalemi, hiponatremi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: İnsomnia

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Geçici bulanık görme, ksantopsi

Bilinmiyor: Korodial efüzyon, akut miyop, akut açığı kapanması glokomu

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: Nekrotizan anjitis (vaskülit ve kutanöz vaskülit)

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Pnömoni ve pulmoner ödem dahil olmak üzere solunum distressi

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Sialadenit, spazmlar, gastrik iritasyon, bulantı, kusma, diyare, kabızlık

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın olmayan: Sarılık (intrahepatik kolestatis), pankreatit

## **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

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

Bilinmiyor: Kütanöz lupus eritematoz

## **Kas iskelet bozuklukları, 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 bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan: Ateş, baş dönmesi

### *Seçilen yan etkilerin tanımı*

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı ilişki gözlenmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve 5 .1).

### 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; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

SARİLEN<sup>®</sup> PLUS doz aşımının tedavisine ilişkin hiçbir spesifik bilgi yoktur. Tedavi semptomatik ve destekleyicidir. SARİLEN<sup>®</sup> PLUS tedavisi kesilmeli ve hasta yakından gözlemlenmelidir. Önerilen yöntemler doz aşımı yakın zamanda gerçekleşmişse kusmanın indüksiyonu ve dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, hepatik koma ve hipotansiyonun bilinen prosedürlerle düzeltilmesini içerir.

### **Losartan**

İnsanlarda doz aşımına ilişkin veriler sınırlıdır. Doz aşımının en muhtemel belirtisi hipotansiyon ve taşikardidir; bradikardi parasempatik (vagal) stimülasyondan kaynaklanabilir. Semptomatik hipotansiyon ortaya çıkarsa destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Ne losartan ne de aktif metaboliti hemodiyalizle uzaklaştırılmaz.

### **Hidroklorotiyazid**

Gözlenen en yaygın semptom ve bulgular elektrolit azalmasından kaynaklanan olaylar (hipokalemi,

hipokloremi, hiponatremi) ve aşırı diürece bağlı dehidratasyondur. Digitalis de uygulanmışsa, hipokalemi kalp aritmilerini arttırabilir.

Hidroklorotiyazidin hemodiyalizle ne derece uzaklaştırılabildiği belirlenmemiştir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri (losartan) ve diüretikler (hidroklorotiyazid) kombinasyonudur.

ATC kodu: C09DA01

Losartan-hidroklorotiyazid

SARİLEN<sup>®</sup> PLUS 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 hiperürisemiye azaltma eğilimindedir.

SARİLEN<sup>®</sup> PLUS'ın antihipertansif etkisi 24 saat boyunca devam eder. En az bir yıl süren klinik çalışmalarda antihipertansif etki tedaviye devam edildiğinde korunmuştur. Kan basıncında anlamlı azalmaya karşın, Losartan+Hidroklorotiyazid uygulaması kalp hızı üzerinde klinik yönden anlamlı etkiye yol açmamıştır. Klinik çalışmalarda, losartan 50 mg/hidroklorotiyazid 12,5 mg ile 12 hafta tedaviden sonra oturur pozisyonda ölçülen vadi diyastolik kan basıncı ortalama 13,2 mmHg düzeyinde azalmıştır.

Losartan+Hidroklorotiyazid 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<sub>1</sub>) antagonistidir. Güçlü bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II Renin-Anjiyotensin sisteminin primer aktif hormonudur ve hipertansiyon patofizyolojisinin önemli bir belirleyicisidir. Anjiyotensin II, birçok dokuda bulunan (örneğin, damar düz kası, adrenal bez, böbrekler ve kalp) AT<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> reseptörüne bağlanır. *In vitro* ve *in vivo* losartan ve onun farmakolojik yönden aktif karboksilik asit metaboliti E-3174 kaynağından veya sentez yolundan bağımsız olarak anjiyotensin II'nin tüm önemli fizyolojik etkilerini bloke eder. Losartan kardiyovasküler regülasyonda önemli olan iyon kanallarını veya diğer hormon reseptörlerini bloke etmez ve bunlar üzerinde agonist etkisi yoktur. Ayrıca, losartan bradikininini degrade eden ADE (kininaz II) enzimini inhibe etmez. Buna bağlı olarak bradikininine 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<sub>1</sub> reseptörüne afinitesi AT<sub>2</sub> 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 düşüktür. 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'dir.

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 karakterizedir. Kalp yetmezliği olan bu hastalarda hipotansiyon görülmesi doza bağlıdır.

#### 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 ritim korunmuştur. Dozaj aralığının sonunda kan basıncı düşüşü dozdan 5-6 saat sonra görülen etkinin % 70-80'idir.

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

Ortalama takip süresi 4,8 yıldır.

Birincil son nokta kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bileşimiydi ve kardiyovasküler ölüm, inme ve miyokard infarktüsünün kombine insidansında azalmayla ölçüldü. Kan basıncı iki grupta benzer 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 infarktüsü oranları tedavi gruplarında anlamlı olarak farklı değildir.

#### Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı

İki büyük randomize kontrollü çalışma (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bir ADE-inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokeriyle kombine kullanımını incelemiştir.

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 hipotansiyon riskinde artış görülmüştür. Benzer farmakodinamik özellikleri nedeniyle, bu sonuçlar diğer ADE inhibitörleri ve anjiyotensin 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 bildirilmiştir.

### Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid bir tiazid diüretiktir. Tiazid diüretiklerin antihipertansif etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tiazidler böbrek tübüllerinde elektrolitlerin geri emilim mekanizmalarını etkileyerek sodyum ve klorür atılımını yaklaşık olarak eşit miktarlarda doğrudan artırır. Hidroklorotiyazidin diüretik etkisi plazma hacmini azaltır, plazma renin aktivitesini ve aldosteron sekresyonunu artırır ve buna bağlı olarak idrarla potasyum ve bikarbonat kaybında artışlara ve serum potasyumunda azalmalara neden olur. Renin-aldosteron bağlantısına Anjiyotensin II aracılık eder; dolayısıyla bir Anjiyotensin II reseptör antagonistinin eş zamanlı uygulanması tiazid diüretikleriyle ilişkili potasyum kaybını geri döndürme eğilimi gösterir.

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

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430,833 ve 172.462 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklorotiyazid kullanımı ( $\geq 50,000$  mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (% 95 güven aralığı (CI):1,23-1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (% 95 CI:3,68 ve 4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR; Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir. Hem bazal hücreli karsinom, hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontroller eşleştirilmiştir. 2,1 (% 95 CI: 1,7 – 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranıyla (OR) kümülatif doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~25,000 mg) OR 3,9'a (3,0-4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~100,000 mg) 7,7'ye (5,7 ve 10,5) yükselmektedir.

## 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  $\geq$  % 99 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Losartanın dağılım hacmi 34 litredir. Sıçanlardaki çalışmalar losartanın kan-beyin bariyerini geçse bile çok az geçtiğini göstermektedir.

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid plasentadan geçer, anne sütüne salgılanır, ancak kan-beyin bariyerini geçemez.

Biyotransformasyon:

Losartan

Oral yoldan veya intravenöz olarak uygulanan losartan dozunun yaklaşık % 14'ü aktif metabolitine dönüşür. <sup>14</sup>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.

Eliminasyon:

Losartan

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

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

Losartanın ve metabolitlerinin atılımında hem safra hem de idrarla atılımın katkısı vardır. İnsanlara

<sup>14</sup>C ile işaretli losartanın oral yolla uygulanmasından sonra, radyoaktivitenin yaklaşık % 35'i idrarda, % 58'i feçeste saptanmıştır.

#### Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid metabolize olmaz, ancak böbrekten hızlı bir şekilde elimine edilir. Plazma düzeyleri en az 24 saat süreyle izlendiğinde, plazma yarılanma ömrünün 5,6 ve 14,8 saat arasında değiştiği görülür. Oral yolla uygulanan dozun en az % 61'i, 24 saat içinde değişmeden atılır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Geriyatrik popülasyon:

##### 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 yüksek bulunmuştur. Ne losartan ne de aktif metaboliti hemodiyalizle uzaklaştırılmaz.

#### 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 değerlendirilmiş ve bu çalışmalarda bu kombinasyon ile gözlenen değişikliklerin esas olarak losartan bileşenine bağlı olduğu saptanmıştır. Losartan/hidroklorotiyazid kombinasyonunun uygulanması kırmızı kan hücresi parametrelerinde (eritrositler, hemoglobin, hematokrit) azalmaya, serumda üre-N artışına, kalp ağırlığında azalmaya (histolojik korelasyonu yoktu) ve gastrointestinal değişikliklere (muköz membran lezyonları, ülserler, erozyonlar, kanamalar) yol açmıştır.

Losartan/hidroklorotiyazid kombinasyonu ile tedavi edilen sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenite bulgularına rastlanmamıştır. Dişi sıçanlar gestasyon sırasında ve öncesinde tedavi edildikten sonra, F<sub>1</sub> 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 kombinasyonu ile tedavi edildiğinde renal toksisite ve fetus ölümünü içeren advers fetal ve neonatal etkiler ortaya çıkmıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mikrokristalin selüloz (Avicel PH 102)

Laktoz-tabletoz (inek sütü kaynaklı)

Starch 1500

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat

Opadry II 34G28775 White (hipromelloz, triasetin polietilen gikol, titanyum dioksit, laktoz monohidrat)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **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 kaplı tablet içeren PVC-PVDC/Al opak 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

ALİ RAİF İLAÇ SAN. A.Ş.

Kağıthane/İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

247/25

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

İlk ruhsat tarihi: 25.12.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**