KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
HYZAAR FORT® 100 mg / 25 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin maddeler:
Losartan potasyum ..... 100 mg
Hidroklorotiyazid ..... 25 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat (inekten elde edilir).....126,26 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet.
Bir yüzünde "747" baskısı olan ve diğer tarafı baskısız oval, çentiksiz, açık sarı renkte film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
HYZAAR FORT, 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.

HYZAAR FORT hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda inme riskini azaltmak için endikedir ancak bu fayda siyah ırka mensup hastalar için geçerli değildir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji:
Hipertansiyon
Losartan ve hidroklorotiyazid başlangıç tedavisi olarak kullanım için değildir, tek başına losartan potasyum veya hidroklorotiyazidle yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda kullanım içindir (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. 100 mg losartan / 12,5 mg hidroklorotiyazid 100 mg losartanla tedavi edilen, ek kan basıncı kontrolü gerektiren hastalar için bulunmaktadır.

Uygulama şekli:
Ağızdan kullanım içindir.
HYZAAR FORT, yemeklerle birlikte veya öğünler arasında, bütün olarak yeterli miktarda su ile yutularak alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-50 ml/dakika) dozaj ayarlamasına ihtiyaç yoktur. Losartan ve hidroklorotiyazid tabletleri hemodiyaliz hastalarına önerilmez. Losartan/ hidroklorotiyazid tabletleri ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi <30 ml/dak) olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

HYZAAR FORT şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:
HYZAAR FORT'un 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 HYZAAR FORT'un 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
- HYZAAR FORT'un 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

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 HYZAAR FORT tabletleri uygulanmadan önce düzeltilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.3).

Elektrolit dengesizlikleri

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

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri, potasyum içeren tuz ikamelerinin veya serum potasyum değerini arttırabilecek diğer ilaçların (örn., 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, HYZAAR FORT hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda losartan ile tedavi deneyimi mevcut değildir. Bu nedenle, HYZAAR FORT 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 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, HYZAAR FORT tabletlerinin bu hastalarda kullanımı önerilmez.

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

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

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

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

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

<u>Hidroklorotiyazid</u>
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 açı kapanması glokomu:
Sülfonamid veya sülfonamid türevi ilaçlar, görme alanı defekti, geçici miyop ve akut açı 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 açı kapanması glokomu kalıcı görme kaybına neden olabilir. Birincil tedavi, mümkün olduğunca hızlı bir şekilde ilaç alımını durdurmaktır. Intraoküler basınç kontrol edilmezse acil tıbbi veya cerrahi tedavilerin dikkate alınması gerekebilir. Akut açı 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 hiperürisemiyi 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.

HYZAAR FORT 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 eritematozus 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 126,26 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği 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 (örn., spironolakton, triamteren, amilorid), potasyum takviyelerinin, potasyumlu ikamelerinin, veya potasyum düzeylerini yükseltebilen diğer ilaçların (örn. 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-inflamatuar 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 antiinflamatuvar ilaçlarla tedavi edilen, böbrek fonksiyonu bozulmuş bazı hastalarda anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin birlikte uygulanması böbrek fonksiyonunu daha da kötüleştirebilir. Bu etkiler genellikle geri dönüşlüdür.

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).

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

İskelet kası gevşeticiler, nondepolarizan (örn. tubokürarin) nöromuskuler blokörler
Kas gevşeticiye yanıtta muhtemel artış sözkonusudur.

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

Gut tedavisinde kullanılan tıbbi ürünler (probenesid, sulfinpirazon ve allopurinol)
Hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini yükseltebildiğinden, ürikozürik tıbbi ürünlerde dozaj ayarlaması gerekebilir. Probenesid veya sulfinpirazon dozajının arttırılması gerekebilir. Tiyazidin eş zamanlı uygulanması allopurinole karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansını arttırabilir.

Antikolinerjik ajanlar (örn. atropin, biperiden)
Gastrointestinal hareketlilikte azalma ve mide boşalma hızında artış yoluyla tiyazid tipi düretiklerin biyoyararlanımını arttırabilirler.

Sitotoksik ajanlar (örn. siklofosfamid, metotreksat)
Tiyazidler sitotoksik tıbbi ürünlerin böbreklerle atılımını azaltabilir ve onların miyelosupresif etkilerini güçlendirebilirler.

Salisilatlar
Yüksek salisilat dozlarının varlığında, hidroklorotiyazid salisilatların santral sinir sistemi üzerindeki toksik etkisini arttırabilir.

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

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

Digital glikozidleri
Tiyazid ile indüklenen hipokalemi veya hipomagnezemi digital kaynaklı kalp aritmilerinin başlamasını hızlandırabilir.

Serum potasyum bozukluklarından etkilenen tıbbi ürünler
Losartan/hidroklorotiyazid serum potasyum bozukluklarından etkilenen tıbbi ürünler (örn. digitalis glikozidleri ve antiaritmikler) ve aşağıdaki Torsades de Pointes (ventriküler taşikardi) indükleyen tıbbi ürünler (bazı antiaritmikler) ile birlikte uygulandığında serum potasyum düzeyi ve EKG'nin periyodik takibi önerilir; hipokalemi Torsades de Pointes (ventriküler taşikardi) için zemin hazırlayıcı bir faktördür:

- Sınıf Ia antiaritmikler (örn. kinidin, hidrokinidin, disopiramid).
- Sınıf III antiaritmikler (örn. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- Bazı antipsikotikler (örn. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, siyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Diğerleri (örn. bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin I.V., halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vinkamin I.V.).

Kalsiyum tuzları
Tiyazid diüretikler kalsiyum atılımında azalmaya bağlı olarak serum kalsiyum düzeylerini yükseltebilirler. Kalsiyum ilavelerinin reçetelenmesi gerekiyorsa, serum kalsiyum düzeyleri izlenmeli ve kalsiyum dozajı uygun şekilde ayarlanmalıdır.

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, stimülan 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. HYZAAR FORT gebelikte kontrendike olduğundan; HYZAAR FORT ile tedavi sırasında uygun doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi
Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri (ARB'ler)
HYZAAR FORT 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 güvenlilik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçmeleri gerekir. Gebelik saptandığı anda HYZAAR FORT tedavisi derhal bırakılmalı ve uygun ise alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde HYZAAR FORT tedavisine maruz kalmanın insanlarda fetotoksisiteyi (böbrek fonksiyonunda azalma, oligohidramnios, kafatası kemiklerinde gelişme geriliği) ve neonatal toksisiteyi (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) indüklediği bilinmektedir (bkz. bölüm 5.3).

Gebeliğin ikinci trimesterinde HYZAAR FORT'a maruz kalınmışsa, böbrek fonksiyonu ve kafatasının ultrasonla kontrolü tavsiye edilir.

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

Hidroklorotiyazid:
Gebelikte hidroklorotiyazidle ilgili, özellikle ilk trimesterde sınırlı deneyim bulunmaktadır. Hayvan çalışmaları yeterli değildir.

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

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

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

Laktasyon dönemi
Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri (ARB'ler)
Emzirme döneminde HYZAAR FORT kullanımına ilişkin hiçbir bilgi yoktur. Bu nedenle, HYZAAR FORT emzirme döneminde önerilmez. Emzirme döneminde, özellikle de yeni doğmuş veya prematüre bebekler emzirilirken güvenlilik profillerinin daha iyi olduğu bilinen alternatif tedaviler tercih edilmelidir.

Hidroklorotiyazid
Hidroklorotiyazid anne sütüne çok az miktarlarda geçer. Yüksek dozda tiyazidler süt üretimini baskılayan yoğun diüreze neden olur. HYZAAR FORT'un emzirme sırasında kullanımı önerilmemektedir. HYZAAR FORT emzirme döneminde kullanılacaksa en düşük dozu tercih edilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
HYZAAR FORT'un insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

4.8. İstenmeyen etkiler
İstenmeyen olaylar aşağıda sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:
Farklı organ sistemlerinde;
Çok yaygın (≥ 1/10),
Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10),
Yaygın olmayan (≥ 1/1,000 ila <1/100),
Seyrek (≥ 1/10,000 ila <1/1,000),
Çok seyrek (<1/10,000),
Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

Esansiyel hipertansiyonun incelendiği kontrollü klinik çalışmalarda baş dönmesi, losartan ve hidroklorotiyazid ile tedavi edilen hastaların %1'inde veya daha fazlasında plaseboya göre daha yüksek insidansla ortaya çıkan ve maddeye bağlı olduğu bildirilen tek istenmeyen 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 görülmüş 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: Farengeal bölgede rahatsızlık hissi, farenjit, larenjit, dispne, bronşit, epistaksis, rinit, solunum zorluğu

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Karın ağrısı, bulantı, diyare, dispepsi
Yaygın olmayan: Kabızlık, diş ağrısı, ağız kuruluğu, flatulans, gastrit, kusma, 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, eklemde şişlik, diz ağrısı, iskelet-kas ağrısı, omuz ağrısı, tutukluk, artralji, artrit, koksalji, 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 bilirübinde 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: Koroidal efüzyon, akut miyop, akut açı 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 distresi

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

Hepato-bilier hastalıklar
Yaygın olmayan: Sarılık (intrahepatik kolestatis), pankreatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Işığa karşı duyarlılık, ürtiker, toksik epidermal nekrolizis
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, başdönmesi

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
HYZAAR FORT doz aşımının tedavisine ilişkin hiçbir spesifik bilgi yoktur. Tedavi semptomatik ve destekleyicidir. HYZAAR FORT tedavisi kesilmeli ve hasta yakından gözlemlenmelidir. Önerilen yöntemler doz aşımı yakın zamanda gerçekleşmişse kusmanın indüksiyonu ve dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, hepatik koma ve hipotansiyonun bilinen prosedürlerle düzeltilmesini içerir.

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

Ne losartan ne de aktif metaboliti hemodiyalizle uzaklaştırılamaz.

Hidroklorotiyazid
Gözlenen en yaygın semptom ve bulgular elektrolit azalmasından kaynaklanan olaylar (hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi) ve aşırı diüreze bağlı dehidratasyondur. Digitalis de uygulanmışsa, hipokalemi kalp aritmilerini arttırabilir.

Hidroklorotiyazidin hemodiyalizle ne derece uzaklaştırılabildiği belirlenmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri (losartan) ve diüretikler (hidroklorotiyazid) kombinasyonudur.
ATC kodu: C09DA01

Losartan-hidroklorotiyazid
HYZAAR FORT bileşenlerinin kan basıncının düşürülmesi üzerine aditif bir etkide bulunarak, kan basıncını tek başlarına yapabileceklerinden daha fazla düşürdükleri gösterilmiştir. Bu etkinin, her iki bileşenin birbirini tamamlayıcı etkilerinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, diüretik etkisinin sonucu olarak hidroklorotiyazid, plazma renin aktivitesini artırır, aldosteron sekresyonunu artırır, serum potasyumunu azaltır ve anjiyotensin II düzeylerini artırır. Losartan uygulaması, anjiyotensin II'nin tüm fizyolojik etkilerini bloke eder ve böylece aldosteron salgılanmasını da inhibe ederek diüretiğe bağlı oluşan potasyum kaybını azaltma eğilimi gösterir.

Losartanın hafif ve geçici ürikozürik etkisinin olduğu gösterilmiştir. Hidroklorotiyazidin ürik asitte hafif yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir; losartan ve hidroklorotiyazid kombinasyonu diüretikle indüklenen hiperürisemiyi azaltma eğilimindedir.

HYZAAR FORT'un 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, HYZAAR FORT 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.

HYZAAR FORT erkeklerde ve kadınlarda, siyah ve siyah olmayan ırklarda ve genç (<65 yaş) ve yaşlı (≥65 yaş) hastalarda kan basıncını düşürmede etkilidir ve tüm hipertansiyon derecelerinde etkindir.

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

Losartan seçici olarak AT_1 reseptörüne bağlanır. *In vitro* ve *in vivo* losartan ve onun farmakolojik yönden aktif karboksilik asit metaboliti E-3174, kaynağından veya sentez yolundan bağımsız olarak anjiyotensin II'nin tüm önemli fizyolojik etkilerini bloke eder.

Losartan kardiyovasküler regülasyonda önemli olan iyon kanallarını veya diğer hormon reseptörlerini bloke etmez ve bunlar üzerinde agonist etkisi yoktur. Ayrıca, losartan bradikinini degrade eden ADE (kininaz II) enzimini inhibe etmez. Buna bağlı olarak bradikinine bağlı istenmeyen etkilerde artış olmaz.

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

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

Losartan ile tedavi edilen hastalardaki öksürük insidansını ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarla karşılaştırmak için spesifik olarak tasarlanan bir çalışmada, losartan veya hidroklorotiyazid alan hastaların bildirdiği öksürük insidansı benzer ve ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalara kıyasla anlamlı olarak daha 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 ritm 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) ulaşılamadığında, ilk önce hidroklorotiyazid (12,5 mg) eklenmiştir ve daha sonra, gerektiğinde losartan veya atenolol dozu günde 100 mg'ye çıkarılmıştır. Hedef kan basıncına ulaşmak için gerektiğinde, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri veya beta-blokörler dışında tedaviye başka antihipertansif ajanlar dahil edilmiştir.

Ortalama takip süresi 4,8 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 enfarktüsü 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 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 bildirilmiştir.

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

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

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilşiki 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 (≥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 ≥ %99 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Losartanın dağılım hacmi 34 litredir. Sıçanlardaki çalışmalar losartanın kan-beyin bariyerini geçse bile çok az geçtiğini göstermektedir.

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

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

Aktif metabolitine ek olarak, bir N-2 tetrazol glukuronid olan önemsiz bir metaboliti ve butil yan zincirinin hidroksillenmesiyle oluşan iki ana metaboliti de içeren, aktif olmayan metabolitleri bulunmaktadır.

Hidroklorotiyazid
Yeterli veri yoktur.

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,

metabolitininki ise 6-9 saattir. Günde bir kez 100 mg dozla, ne losartan ne de aktif metaboliti plazmada anlamlı derecede birikmemiştir.

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

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

Hastalardaki karakteristik özellikler
Geriyatrik 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 uzaklaştırılamaz.

Hidroklorotiyazid
Yeterli veri yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Genel farmakoloji, genotoksisite ve karsinojenik potansiyelle ilgili klasik çalışmalara dayanan klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlikeyi ortaya koymamaktadır. Losartan/ hidroklorotiyazid kombinasyonunun toksik potansiyeli sıçanlarda ve köpeklerde altı aya kadar devam eden kronik toksisite çalışmalarında oral uygulamadan sonra 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 kombinasyonuyla tedavi edilen sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenite bulgularına rastlanmamıştır. Dişi sıçanlar gestasyon sırasında ve öncesinde tedavi edildikten sonra, F_1 nesilde kaburga sayısında küçük artışla kendini gösteren fetal toksisite gözlenmiştir. Tek başına losartan ile yapılan çalışmalarda gözlendiği gibi, gebe sıçanlar gestasyonun geç döneminde ve/veya emzirme döneminde losartan/ hidroklorotiyazid kombinasyonuyla tedavi edildiğinde renal toksisite ve fetus ölümünü içeren advers fetal ve neonatal etkiler ortaya çıkmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz (E 460)
Laktoz monohidrat (inekten elde edilir)
Prejelatinize mısır nişastası
Magnezyum stearat (E 572)
Hidroksipropil selüloz (E 463)
Hipromelloz (E 464)
Titanyum dioksit (E 171)
Kinolin sarısı alüminyum lak (E 104)
Karnauba vaks (E 903)

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 ve 98 film kaplı tablet içeren opak beyaz PVC/PE/PVDC blister ambalajlar.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Telefon : (212) 336 10 00
Faks : (212) 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI

202/81

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.07.2003
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

12.03.2021