

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SARİLEN 50 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Losartan potasyum 50 mg

#### Yardımcı maddeler:

Lactose – Tablettose (inek sütü kaynaklı) 50 mg

Kroskarmelloz sodyum 1.750 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

##### Hipertansiyon:

SARİLEN hipertansiyon tedavisinde endikedir.

Sol ventriküler hipertrofisi olan hipertansif hastalarda inme riskinde azalma:

Sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansiyonlu hastalarda inme riskini azaltmada endikedir.

Proteinürisi olan Tip 2 diyabetli hastalarda renal koruma:

SARİLEN, proteinüriyi azaltma ve ölüm, son evre böbrek hastalığı (diyaliz veya renal transplantasyon gerektiren) veya serum kreatinin seviyesinin iki katına çıkma süresi, insidansları ile ölçülen böbrek yetmezliğinin ilerlemesini geciktirmede endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### **Pozoloji:**

##### Hipertansiyon:

SARİLEN'in başlangıç dozu genellikle günde bir kez 50 mg'dır. Maksimum antihipertansif etki, tedavinin başlangıcından 3 ila 6 hafta sonra elde edilir. Bazı hastalar, dozun günde 100 mg'a yükseltilmesiyle (sabahları) ek bir yarar görebilirler.

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

Günde  $\geq 0.5$  g proteinürisi olan hipertansif Tip 2 diyabetli hastalar:

SARİLEN'in başlangıç dozu genellikle günde bir defa 50 mg'dır. Tedavi başlangıcından bir ay sonrasında itibaren kan basıncındaki yanıtı göre doz günde bir defa 100 mg'a çıkarılabilir. SARİLEN diğer antihipertansif ajanlarla birlikte (örn: diüretikler, kalsiyum kanal blokerleri, alfa ya da beta blokerler ve merkezi sinir sistemini etkileyen ajanlar) olduğu gibi insülin ve diğer yaygın kullanılan hipoglisemik ajanlarla da (örn; sülfonilüreler, glitazonlar ve glukozidaz inhibitörleri) kullanılabilir.

Sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalarda inme riskinin azaltılması:

SARİLEN'in başlangıç dozu genellikle günde bir defa 50 mg'dır. Kan basıncı yanıtına bağlı olarak, SARİLEN dozu günde bir defa 100 mg'a çıkarılabilir ve/veya hidroklorotiyazidin düşük

bir dozu ilave edilebilir.

**Uygulama sıklığı ve süresi:**

SARİLEN 50 mg film tablet günde bir kez yemekle birlikte veya öğünler arasında alınır.

**Uygulama şekli:**

Ağızdan kullanım içindir.

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

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve hemodiyaliz hastalarında başlangıç dozunda ayarlama gerekmez.

**Karaciğer yetmezliği:**

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

**Pediyatrik popülasyon:**

6-18 yaş arası çocuklarda ve adolesanlarda hipertansiyon tedavisinde losartanın etkinlik ve güvenilirliğiyle ilgili veriler sınırlıdır (bkz. bölüm 5.1). Yaşı 1 aydan fazla hipertansif çocuklarda sınırlı farmakokinetik veriler mevcuttur (bkz. bölüm 5.2).

Tabletleri yutma problemi olmayan, >20 - <50 kg arası hastalarda önerilen doz günde bir kez 25 mg'dır. İstisnai durumlarda doz günde maksimum 50 mg'a çıkarılabilir. Dozaj kan basıncı yanıtına göre ayarlanmalıdır.

Vücut ağırlığı >50 kg olan hastalarda doz günde bir kez 50 mg'dır. İstisnai durumlarda doz günde maksimum 100 mg'a çıkarılabilir. Günde 1.4 mg/kg'ın üzerindeki dozlar (veya günde > 100 mg) pediyatrik hastalarda incelenmemiştir.

6 yaşından küçük çocuklarda veriler sınırlı olduğundan, losartanın bu hasta gruplarında kullanımı tavsiye edilmez.

Glomerüler filtrasyon hızı < 30 ml/min / 1.73 m<sup>2</sup> olan çocuklarda veri bulunmadığından bu çocuklara losartan önerilmez (bkz. bölüm 4.4).

Losartan karaciğer fonksiyon bozukluğu olan çocuklara da önerilmez (bkz. bölüm 4.4).

**Geriatrik popülasyon:**

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

**Diğer:**

**İntravasküler hacim azalması olan hastalarda kullanım:**

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

### 4.3. Kontrendikasyonlar:

SARİLEN, bu ürünün herhangi bir bileşenine, gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde ve şiddetli karaciğer bozukluğunda kontrendikedir.

Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5).

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

#### Aşırı duyarlılık:

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

#### Hipotansiyon ve elektrolit/sıvı dengesizlikleri:

Aşırı diüretik tedavisi, diyetle alınan tuzun kısıtlanması, ishal veya kusma nedeniyle hacim ve/veya sodyum azlığı olan hastalarda, özellikle ilk dozdan sonra ve doz yükseltildikten sonra semptomatik hipotansiyon ortaya çıkabilir. Bu tip durumlar SARİLEN uygulanmadan önce düzeltilmeli veya daha düşük başlangıç dozu kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2). Bu 6-18 yaş arası çocuklarda da geçerlidir.

#### Elektrolit dengesizlikleri:

Elektrolit dengesizlikleri diyabetik veya diyabeti olmayan, böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda yaygındır ve düzeltilmelidir. Nefropatili tip 2 diyabetli hastalarda yürütülen bir klinik çalışmada hiperkalemi insidansı losartan ile tedavi edilen grupta plasebo grubuna göre daha yüksektir (bkz. bölüm 4.8). Buna bağlı olarak, plazma potasyum konsantrasyonları ve kreatinin 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 ve potasyumlu tuzların losartan ile eş zamanlı uygulanması önerilmez (bkz. bölüm 4.5).

#### Karaciğer fonksiyon bozukluğu:

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

Losartan karaciğer fonksiyon bozukluğu olan çocuklarda kullanılmaz (bkz. bölüm 4.2).

#### Böbrek fonksiyon bozukluğu:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan pediyatrik hastalarda kullanım

Losartan glomerüler filtrasyon hızı <30 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> olan çocuklarda veri olmadığı için tavsiye edilmez (bkz. bölüm 4.2).

Losartanla tedavi sırasında, renal fonksiyonda bozulma olabileceğinden, renal fonksiyon düzenli olarak kontrol edilmelidir. Bu özellikle losartan ateş, dehidratasyon gibi renal fonksiyonlarda bozulmaya neden olacak diğer durumların varlığında geçerlidir.

Losartanla ADE-inhibitörlerinin bir arada kullanımının renal fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı, bir arada kullanım önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5).

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

Duyarlı kişilerde, özellikle bu sistemi etkileyecek kombinasyon kullanımlarında hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklikler (akut renal yetmezlik dahil) rapor edilmiştir. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ARB veya ADE inhibitörlerinin aliskiren ile beraber kullanımı önerilmemektedir. Aliskirenle kombinasyon diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4. 3).

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, losartan tabletlerinin bu hastalarda kullanımı önerilmez.

Koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık:

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

Kalp yetmezliği:

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

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

Aort ve mitral kapak stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:

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

Gebelik:

Losartana gebelik döneminde başlanmamalıdır. Losartan tedavisine devam edilmesi zorunlu kabul edilmedikçe, gebelik planlayan hastaların gebelikte kullanım açısından belgelenmiş güvenilirlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçmeleri gerekir. Gebelik saptandığı anda losartan tedavisi derhal bırakılmalı ve uygun ise alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Gebelik sırasında losartan kullanılmamalıdır. Renin-anjiyotensin sistemi üzerinde doğrudan etkili olan ilaçlar, gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde kullanıldığında, oluşmakta olan fetusta hasara, hatta ölüme yol açabilir. Gebelik fark edildiğinde SARİLEN kullanımına en kısa zamanda son verilmelidir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.6).

#### Diğer uyarılar ve önlemler:

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle gözleendiği gibi, losartan ve diğer anjiyotensin antagonistleri siyah ırka mensup hastalarda kan basıncını düşürmede belirgin şekilde daha az etkilidir; bunun muhtemel nedeni siyah hipertansif popülasyonda düşük renin düzeylerinin prevalansının daha yüksek olmasıdır.

#### Yardımcı maddeler:

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

Potasyum: Her bir tablet 4.24 mg potasyum içerir. Potasyum miktarına bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Diğer antihipertansif ajanlar, losartanın hipotansif etkisini güçlendirebilir.

Trisiklik antidepresanlar, antipsikotikler, baklofen, amifostin gibi hipotansiyonu indükleyen diğer maddeler: İstenmeyen bir reaksiyon olarak kan basıncını düşürebilen bu ilaçlarla birlikte kullanım hipotansiyon riskini artırabilir.

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

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

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

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

İkili blokaj (örneğin bir ADE inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör antagonistine eklenmesiyle) ya da aliskiren kullanımının hipotansiyon, bayılma, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklikleri (akut renal yetmezlik dahil) ile daha yüksek sıklıkta ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kan basıncı, renal fonksiyon, elektrolit seviyeleri, SARİLEN tedavisindeki ve renin anjiyotensin aldosteron sistemini etkileyen diğer ilaçları alan hastalarda yakinen takip edilmelidir. Diyabeti olan hastalarda SARİLEN aliskirenle birlikte kullanılmamalıdır. Renal

bozukluğu olan hastalarda aliskiren SARİLEN'le birlikte kullanılmamalıdır (GFR<60ml/dak.).

Aliskiren ile kullanım:

ARB ve ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73m<sup>2</sup>) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

### **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: İlk trimester için C, ikinci ve üçüncü trimester için D'dir.

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

Planlı bir hamilelikten önce, uygun bir alternatif antihipertansif tedaviye geçilmelidir.

### **Gebelik dönemi**

Losartanın gebeliğin ilk trimestrinde kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.4). Losartanın gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

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

Gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde AIIRA tedavisine maruz kalımın insanlarda fetotoksisiteyi (böbrek fonksiyonunda azalma, oligohidramnios, kafatası kemiklerinde gelişme geriliği) ve neonatal toksisiteyi (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) indüklediği bilinmektedir (bkz. bölüm 5.3). Gebeliğin ikinci trimesterinde losartana maruz kalınmışsa, böbrek fonksiyonu ve kafatasının ultrasonla kontrolü tavsiye edilir.

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

### **Laktasyon dönemi**

Losartanın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmediğinden, losartan önerilmemektedir. Birçok ilacın anne sütüne geçtiği ve bunun emzirilen bebekte yarattığı istenmeyen etkiler göz önüne alınarak ilacın anne için önemi saptandıktan sonra emzirmeye veya ilaç kullanımına son verilmesi hakkında bir karara varılmalıdır.

### **Üreme yeteneği /Fertilite**

Klinik veya klinik dışı üreme yeteneği üzerine çalışmalar mevcut değildir.

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanma becerisine etkileri inceleyen hiçbir çalışma yapılmamıştır. Ancak

araç veya makine kullanırken, antihipertansif alımı sırasında ve özellikle de tedaviye başlanırken veya doz arttırıldığında baş dönmesi veya uyuklamanın zaman zaman yaşanabileceği akılda tutulmalıdır.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Losartanın değerlendirildiği klinik çalışmalar aşağıdaki gibidir:

- Esansiyel hipertansiyon için, 18 yaş ve üstünde 3000'den fazla yetişkin hastanın dahil olduğu kontrollü klinik çalışma,
- 6-16 yaş arasındaki 177 hipertansif pediatrik hastanın dahil olduğu bir kontrollü klinik çalışma
- 55 ila 80 yaş arasındaki 9000'den fazla sol ventriküler hipertrofisi olan hipertansif hastanın dahil olduğu kontrollü klinik çalışma,
- Kronik kalp yetmezliği olan 7700'den fazla yetişkin hastanın dahil olduğu kontrollü klinik çalışma,
- 31 yaş ve üstündeki 1500'den fazla proteinürlü Tip II diyabet hastasının dahil olduğu bir kontrollü klinik çalışma,

Bu klinik çalışmalarda en yaygın görülen yan etki baş dönmesidir.

Sistem organ sınıfına göre aşağıda listelenen istenmeyen olayların sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $<1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  ila  $<1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10,000$  ila  $<1/1,000$ ); çok seyrek ( $<1/10,000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İstenmeyen etkiler	İstenmeyen etkilerin endikasyona göre sıklığı				Pazarlama sonrası deneyim
	Hipertansiyon	Sol ventriküler hipertrofili hipertansif hastalar	Kronik kalp yetmezliği	Hipertansiyon ve böbrek hastalıklarıyla tip 2 diyabet	
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>					
Anemi			Yaygın		Sıklık bilinmiyor
Trombositopeni					Sıklık Bilinmiyor
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>					
Aşırı duyarlılık reaksiyonları, anjiyoödem* ve vaskülit**					Seyrek
<b>Endokrin hastalıkları</b>					
Eretil disfonksiyon ve impotans					Sıklık bilinmiyor
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>					
Depresyon					Sıklık bilinmiyor
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>					
Baş dönmesi	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın	
Uyku hali	Yaygın olmayan				
Baş ağrısı	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan		

Uyku bozukluğu	Yaygın olmayan				
Parestezi			Seyrek		
Migren					Sıklık bilinmiyor
Disgüzi					Sıklık bilinmiyor
<b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b>					
Vertigo	Yaygın	Yaygın			
Kulak çınlaması					Sıklık bilinmiyor
<b>Kardiyak hastalıklar</b>					
Çarpıntı	Yaygın olmayan				
Angina pectoris	Yaygın olmayan				
Bayılma			Seyrek		
Atriyal fibrilasyon			Seyrek		
Serebrovasküler olay			Seyrek		
<b>Vasküler hastalıklar</b>					
(Ortostatik) Hipotansiyon (Doza bağlı ortostatik etkileri içeren) <sup>II</sup>	Yaygın olmayan		Yaygın	Yaygın	
<b>Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları</b>					
Dispne			Yaygın olmayan		
Öksürük			Yaygın olmayan		Bilinmiyor
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>					
Abdominal ağrı	Yaygın olmayan				
Kabızlık	Yaygın olmayan				
Diyare			Yaygın olmayan		Bilinmiyor
Bulantı			Yaygın olmayan		
Kusma			Yaygın olmayan		
<b>Hepato-bilier hastalıklar</b>					
Pankreatit					Bilinmiyor
Hepatit					Seyrek
Karaciğer fonksiyon bozuklukları					Bilinmiyor
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>					
Ürtiker			Yaygın olmayan		Bilinmiyor
Kaşıntı			Yaygın olmayan		Bilinmiyor

Döküntü	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan		Bilinmiyor
Işığa karşı hassasiyet					Bilinmiyor
<b>Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>					
Miyalji					Bilinmiyor
Artralji					Bilinmiyor
Rabdomiyaliz					Bilinmiyor
<b>Böbrek ve idrar hastalıkları</b>					
Böbrek fonksiyonunda bozukluk			Yaygın		
Böbrek yetmezliği			Yaygın		
<b>Genel bozukluklar ve uygulama yeri koşulları</b>					
Asteni	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın olmayan	Yaygın	
Yorgunluk	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın olmayan	Yaygın	
Ödem	Yaygın olmayan				
Kendini iyi hissetmeme					Bilinmiyor
<b>Araştırmalar</b>					
Hiperkalemi	Yaygın		Yaygın <sup>+</sup> olmayan	Yaygın <sup>++</sup>	
Alanin aminotransferaz-da artış (ALT) §	Seyrek				
Kan üre, serum kreatinin ve serum potasyumunda artış			Yaygın		
Hiponatremi					Bilinmiyor
Hipoglisemi				Yaygın	

\*Larenks, küçük dil, yüz, dudaklar, farenks ve/veya dilde (havayolu tıkanıklığına neden olan) şişme; anjiyoödem görülen bazı hastalar, geçmişte ADE inhibitörleri dahil diğer ilaçların birarada kullanılmasının sonucuyla ilişkilendirilmiştir.

\*\*Henoch-Schönlein purpura dahil

II Şiddetli kalp yetmezliği olan ya da yüksek doz diüretik tedavisinde olan hastalarda gibi özellikle intravasküler azalması olan hastalar

+ 50 mg losartan yerine 150 mg losartan alan hastalarda yaygındır.

++ Tip II diyabeti ve nefropatisi olan hastalarda yapılan klinik çalışmada, losartan tabletle tedavi edilen hastaların %9.9'unda >5.5 mmol/l ve plaseboyla tedavi edilen hastaların %3.4'ünde hiperkalemi gelişmiştir.

§ Tedavinin bırakılmasıyla geri döner.

Sırt ağrısı, üriner sistem infeksiyonu ve flu-benzeri belirtiler, plaseboya göre losartan alan hastalarda daha sık (sıklığı bilinmiyor) görülmüştür.

**Böbrek ve idrar hastalıkları:**

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

Pediyatrik hastalardaki istenmeyen olay profili erişkin hastalardaki ile benzerdir. Pediyatrik popülasyonda veriler sınırlıdır.

#### 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**

##### İntoksikasyon semptomları

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

##### İntoksikasyon tedavisi

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

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri (losartan)

ATC kodu: C09CA01

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 (örn., 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> reseptörünü bloke eder. *In vitro* ve *in vivo* losartan ve onun farmakolojik yönden aktif karboksilik asit metaboliti E-3 174 kaynağından veya sentez yolundan bağımsız olarak anjiyotensin II'nin tüm önemli fizyolojik etkilerini bloke eder.

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

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

Hem losartan hem de ana aktif metabolitinin 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.

#### 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 düşüklüğünün 24 saat devam ettiğini göstermiştir.

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

#### LIFE çalışması

Hipertansiyonda Son Nokta Azaltımı için Losartan Tedavisi (LIFE) çalışması EKG ile belgelenmiş sol ventrikül hipertrofisi olan 55-80 yaş arası 9193 hipertansif hastada yürütülen randomize, üç-kör, aktif-kontrollü bir çalışmadır.

Ortalama takip süresi 4.8 yıldır.

Birincil sonlanım noktası kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bileşimidir ve kardiyovasküler ölüm, inme ve miyokard infarktüsünün kombine insidansında azalmayla ölçülmüştür. Kan basıncı iki grupta benzer düzeylere anlamlı olarak azalmıştır. Losartan tedavisi birincil bileşik sonlanım noktasına ulaşan hastalarda atenolole göre %13 risk azaltımı sağlamıştır (p=0.021, %95 güven aralığı 0.77- 0.98). Bu azalma esas olarak inme insidansında azalmaya bağlıydı. Losartan tedavisi inme riskini atenolole göre %25 azaltmıştır (p=0.001, %95 güven aralığı 0.63-0.89). Kardiyovasküler ölüm ve miyokard enfarktüsü oranları tedavi gruplarında anlamlı olarak farklı değildir.

#### RENAAL çalışması

Tip II Diabetes mellitusta anyijotensin II Reseptör Antagonisti losartan ile Sonlanım Noktalarının Azaltımı (RENAAL) çalışması hipertansiyonun eşlik ettiği veya etmediği proteinürisi olan 1513 Tip 2 diyabetli hastada tüm dünyada yürütülen kontrollü bir klinik çalışmadır. Çalışmanın amacı kan basıncını düşürme yararının ötesinde ve buna ek olarak losartan potasyumun böbrekleri koruyucu etkisini göstermektedir.

Hastalar 4.6 yıl kadar izlenmiştir (ortalama 3.4 yıl).

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

Sonuçlar losartan tedavisinin (327 olay) primer birleşik sonlanım noktasına ulaşan hastaların sayısında plaseboya (359 olay) kıyasla %16.1 risk azaltımı sağladığını göstermiştir (p=0.022). Primer sonlanım noktasının ayrı ve kombine bileşenleri bakımından, sonuçlar losartan ile tedavi edilen grupta anlamlı risk azaltımı göstermiştir: serum kreatinin düzeyinde iki kat artışta %25.3 risk azaltımı (p=0.006); son evre böbrek yetmezliğinde % 28.6 risk azaltımı (p= 0.002); son evre böbrek yetmezliği veya ölümden %19.9 risk azaltımı (p=0.009); son evre böbrek yetmezliği serum kreatinin düzeyinde iki kat artışta %21.0 risk azaltımı (p=0.01).

#### HEAAL Çalışması

Anjiyotensin II Antagonisti Losartanın Kalp Yetmezliği Son Noktasında Değerlendirilmesi

(HEAAL) çalışması ADE inhibitör tedavisini tolere etmeyen 18-98 yaş arası kalp yetmezliği (NYHA Sınıf I-IV) olan 3834 hastada tüm dünyada yürütülen kontrollü bir klinik çalışmadır. Hastalar ADE inhibitörleri dışında klasik tedaviye ek olarak günde bir kez losartan 50 mg veya losartan 150 mg almak üzere randomize edilmişlerdir.

Hastalar 4 yıldan fazla süre takip edildiler (medyan 4.7 yıl). Çalışmanın birincil son noktası tüm nedenlere bağlı ölüm veya kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışı içeren birleşik bir son noktadır.

Sonuçlar 150 mg losartan ile tedavinin (828 olay) birincil birleşik son noktaya ulaşan hastaların sayısında 50 mg losartana (889 olay) kıyasla %10.1 risk azaltımı sağladığını göstermiştir (p=0.027, %95 güven aralığı 0.82-0.99). 150 mg losartan ile tedavi, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riskini 50 mg losartana kıyasla %13.5 oranında azaltmıştır (p=0.025, %95 güven aralığı 0.76-0.98). Tüm nedenlere bağlı ölüm oranı açısından tedavi grupları arasında anlamlı bir fark yoktur.

ELITE I ve ELITE II çalışmaları

Kalp yetmezliği (NYHA sınıf II-IV) olan 722 hastada 48 hafta süreyle yürütülen ELITE çalışmasında, losartan ile tedavi edilen ve kaptopril alan hastalarda böbrek fonksiyonunda uzun vadede değişim (birincil son nokta) bakımından hiçbir fark gözlenmemiştir. Losartanın mortalite riskini kaptoprile göre azalttığı yönündeki gözlemi takip eden daha geniş kapsamlı ELITE II çalışmasında doğrulanmamıştır.

ELITE II çalışmasında losartan 50 mg/gün günde üç kez kaptopril 50 mg ile karşılaştırılmıştır.

Kalp yetmezliği (NYHA sınıf II-IV) olan 3152 hasta, medyan: 1.5 yıl takip edilmiş; mortaliteyi azaltma bakımından losartan ve kaptopril arasında istatistiksel yönden anlamlı herhangi bir fark görülmemiştir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler:**

### **Genel özellikler**

Emilim:

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

Dağılım:

Hem losartan hem de aktif metaboliti, başta albümin olmak üzere  $\geq$  %99 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Losartanın dağılım hacmi 34 litredir.

Biyotransformasyon:

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

Aktif metabolitine ek olarak inaktif metabolitler de oluşur.

Atılım:

Losartanın ve aktif metabolitinin plazma klerensi, sırasıyla yaklaşık 600 ml/dak. ve 50 ml/dak.,

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

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

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

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:  
Bulunmamaktadır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Geriyatrik:

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

Cinsiyet:

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

Böbrek yetmezliği:

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

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

Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta derecede alkole bağlı karaciğer sirozu olan hastalara oral uygulamadan sonra, losartan ve aktif metabolitinin plazma konsantrasyonları genç erkek gönüllülerdekinden sırasıyla yaklaşık 5 kat ve 1.7 kat daha yüksektir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Lactose – Tablettose (inek sütü kaynaklı)

Avicel pH 102

Snowflake nişasta

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat

### **Film Kaplama:**

Opadry Y-1-7000 (Hipromelloz, titanyum dioksit, makrogol içerir.)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

### **6.3. Raf ömrü**

Raf ömrü 36 aydır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

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

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

28 film tablet içeren Opak PVDC/Al. folyo blister ambalaj

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

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Ali Raif İlaç San. A.Ş.

Kağıthane/İSTANBUL

## **8. RUHSAT NUMARASI**

209/22

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

İlk ruhsat tarihi: 26.10.2006

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

.../.../...