

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PENSARTAN PLUS 50 mg/12.5 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Losartan.....50 mg (54.24 mg losartan potasyum olarak)
Hidroklorotiyazid.....12.5 mg

Yardımcı maddeler:

Aglomerat laktoz monohidrat ...76 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Açık sarı renkli, yuvarlak, hafif bombeli film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon:

PENSARTAN PLUS, tek başına losartan veya hidroklorotiyazid ile kan basıncı yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda esansiyel hipertansiyon tedavisinde endikedir.

Sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalarda kardiyovasküler morbidite ve ölüm riskinde azalma:

PENSARTAN PLUS, hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda inme riskini azaltmada endikedir, ancak bu fayda siyah ırka mensup hastalar için geçerli değildir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Hipertansiyon

PENSARTAN PLUS başlangıç tedavisinde kullanım için değildir, ancak tek başına losartan veya hidroklorotiyazid ile yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda kullanım içindir.

İçindeki her bir bileşenin (losartan ve hidroklorotiyazid) doz titrasyonu tavsiye edilir.

Klinik olarak uygun olduğunda, monoterapi ile yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda monoterapiden sabit kombinasyona doğrudan geçiş düşünülebilir.

PENSARTAN PLUS normal başlangıç dozu, günde bir defa bir tablettir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

PENSARTAN PLUS 50 mg/12.5 mg ile yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda doz hastanın durumuna göre günde bir defa PENSARTAN PLUS 100 mg/25 mg film kaplı tablete çıkarılabilir.

100 mg losartan / 25 mg hidroklorotiyazid maksimum günlük doz kombinasyonu aşılmamalıdır. Antihipertansif etki genellikle tedavinin başlamasından sonra 3-4 hafta içerisinde görülür.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

PENSARTAN PLUS, yemeklerle birlikte veya öğünler arasında, bütün olarak yeterli miktarda su ile yutulurak alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Orta şiddetteki böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-50 ml/dak.) dozaj ayarlaması gerekmez. PENSARTAN PLUS hemodiyaliz hastalarına önerilmez. Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi <30 ml/dak.) olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

PENSARTAN PLUS ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda güvenliliği ve etkinliği gösterilmemiştir. Bu nedenle, PENSARTAN PLUS çocuklarda ve 18 yaşın altındaki gençlerde kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Diğer:

İntravasküler hacim azalması olan hastalarda kullanım

PENSARTAN PLUS kullanımından önce hacim ve/veya sodyum azlığı düzeltilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Losartan, sülfonamid türevi maddeler (hidroklorotiyazid gibi) veya içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Gebelik (bkz. bölüm 4.6)
- Laktasyon (bkz. bölüm 4.6)
- Tedaviye cevap vermeyen hipokalemi ve hiperkalsemi
- Şiddetli hepatik yetmezlik; kolestaz ve safra kanal tıkanıklığı bozuklukları
- Tedaviye cevap vermeyen (refrakter) hiponatremi
- Semptomatik hiperürisemi/gut hastalığı
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dak.)
- Anüri.

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 tip durumlar PENSARTAN PLUS 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 ilaveleri ve potasyumlu tuzların losartan/hidroklorotiyazid ile eş zamanlı uygulanması önerilmez (bkz. bölüm 4.5).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu:

Sirozlu hastalarda plazma losartan konsantrasyonlarında anlamlı artış gösteren farmakokinetik verilerine dayanarak, hafif-orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu öyküsü olan hastalarda PENSARTAN PLUS dikkatle kullanılmalıdır. Ciddi hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda losartan ile tedavi deneyimi mevcut değildir. Bu nedenle, ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda PENSARTAN PLUS kontrendikedir (bkz. bölüm 4.2, 4.3 ve 5.2).

Böbrek fonksiyon bozukluğu:

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemindeki inhibisyona bağlı olarak böbrek fonksiyonunda değişiklikler (böbrek yetmezliği dahil) bildirilmiştir; bu değişiklikler özellikle böbrek fonksiyonu renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağımlı olan hastalarda (ciddi kalp yetersizliği veya mevcut böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar gibi) gözlenmiştir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen diğer ilaçlarda olduğu gibi, çift taraflı renal arter stenozu veya tek böbrekte arter stenozu olan hastalarda kan üre ve serum kreatinin düzeylerinde artışlar bildirilmiştir; böbrek fonksiyonundaki bu değişiklikler tedavi kesildikten sonra geri dönüşlü olabilmektedir. Losartan çift taraflı renal arter stenozu veya tek böbrekte arter stenozu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Böbrek transplantasyonu:

Böbrek transplantasyonlu hastalarda deneyim mevcut değildir.

Primer hiperaldosteronizm:

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

Koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık:

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

Kalp yetmezliği:

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

Aort ve mitral kapak stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati:

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

Etnik farklar:

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

Gebelik:

PENSARTAN PLUS 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 PENSARTAN PLUS tedavisi derhal bırakılmalı ve uygun ise alternatif tedaviye başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.6).

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.

Paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan önce tiyazidler kesilmelidir.

Tiyazid diüretik tedavisi kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artışlarla ilişkili olabilir.

Tiyazid tedavisi belirli hastalarda hipertansiyonu ve/veya gutu hızlandırabilir. Losartan ürik asiti azalttığından, losartan ile hidroklorotiyazid kombinasyonu diüretik bağı hipertansiyonu azaltır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu:

Tiyazidler intrahepatik kolestaza neden olabileceğinden, karaciğer fonksiyon bozukluğu veya ilerleyen karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Tiyazid ile oluşan sıvı ve elektrolit dengesinde küçük değişiklikler hepatik komayı hızlandırabilir.

PENSARTAN PLUS ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3. ve 5.2).

Diğer:

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

Biyolojik test 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.

İyod kontrast boyası:

Diüretik bağı dehidratasyonda, özellikle iyot ürününün yüksek dozlarıyla akut böbrek yetmezliği riski artar. Uygulamadan önce hastalar rehidrate edilmelidir.

Amfoterisin B (parenteral), kortikosteroidler, ACTH veya stimulan laksatifler:

Hidroklorotiyazid elektrolit dengesizliğini, özellikle hipokalemiyi şiddetlendirebilir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat: Nadir kalımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikozgalaktoz 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 diüretikler (örn., spironolakton, triamteren, amilorid), potasyum ilaveleri veya potasyumlu tuzlar 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 (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 dönüşümlüdür.

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, nondepolarize (örn., tubokürarin):

Kas gevşeticilere yanıtta muhtemel artış söz konusudur.

Lityum:

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

Gut tedavisinde kullanılan tıbbi ürünler (probenesid, sülfipirazon ve allopurinol):

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

Antikolinergik ajanlar (örn. atropin, biperiden):

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

Sitotoksik ajanlar (örn., siklofosfamid, metotreksat):

Tiyazidler sitotoksik tıbbi ürünlerin böbreklerle atılımını azaltabilir ve onların miyelosüpresif 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 (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 kalsiyumun atılımında azalmaya bağlı olarak serum kalsiyum düzeylerini yükseltebilirler. Kalsiyum ilavelerinin reçetelenmesi gerekiyorsa, serum kalsiyum düzeyleri izlenmeli ve kalsiyum dozağı uygun şekilde ayarlanmalıdır.

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 gebelikten önce, uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi

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

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

Gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde PENSARTAN PLUS tedavisine maruz kalımın insanlarda fototoksisteyi (böbrek fonksiyonunda azalma, oligohidramnios, kafatası kemiklerinde gelişme geriliği) ve neonatal toksisteyi (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) indüklediği bilinmektedir (bkz. bölüm 5.3).

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

Anneleri PENSARTAN PLUS kullanmış bebekler hipotansiyon yönünden dikkatle gözlemlenmelidir (ayrıca bkz. bölüm 4.3 ve 4.4). Hidroklorotiyazid hem plazma hacmini hem de uteroplasental kan akışını azaltabilir. Tiyazidler plasentadan geçer ve kordon kanında saptanır. Tiyazidler fetüste elektrolit dengesizliklerine ve erişkinlerde gözlenen diğer reaksiyonlara yol açabilir. Yenidoğanlarda trombositopeni ve fetüs veya yenidoğanda sarılık olguları tiyazidler ile tedavi edilen annelerin bebeklerinde bildirilmiştir.

Laktasyon dönemi

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

Tiyazidler anne sütüne geçer. Emzirilen bebekteki istenmeyen etkiler potansiyeli nedeniyle, emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Üreme yeteneği /Fertilite

Klinik veya klinik dışı üreme yeteneği üzerine çalışmalar mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

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

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

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 olaydı.

Bu etkilerin yanısıra, losartan / hidroklorotiyazid kombinasyonunun pazara sunulmasından sonra aşağıdakileri içeren başka istenmeyen reaksiyonlar da bildirilmiştir:

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Hepatit

Araştırmalar

Seyrek: Hiperkalemi, ALT enziminde artış

Bileşenlerden herhangi biriyle görülmüş ve losartan potasyum/ hidroklorotiyazid kombinasyonu için potansiyel olabilecek diğer istenmeyen olaylar şunlardır:

Losartan

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

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

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar, anjiyoödem, ürtiker

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Anoreksi, gut

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Uykusuzluk

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

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

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

Göz bozuklukları

Yaygın olmayan: Bulanık görme, gözde yanma/batma, konjunktivit, görsel keskinlikte azalma.

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın olmayan: Vertigo, kulak çınlaması.

Kardiyak bozuklukları

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, sternalji, anjina pektoris, ikinci derece AV blok, serebrovasküler atak, miyokard infarktüsü, palpasyon, aritmi (atriyal fibrilasyon, sinüs bradikardisi, taşikardi, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon)

Vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

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

Yaygın olmayan: Farengeal bölgede rahatsızlık hissi, faranjit, larenjit, dispne, bronşit, epistaksis, rinit, solunum zorluğu

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın : Karın ağrısı, bulantı, diyare, dispepsi

Yaygın olmayan : Kabızlık, diş ağrısı, ağız kuruluğu, flatulans, gastrit, kusma

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Karaciğer fonksiyon anormallikleri

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Alopesi, dermatit, cilt kuruluğu, eritem, sıcak basması, ışığa karşı duyarlılık, prurit, ürtiker, terleme

Kas - iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları

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

Yaygın olmayan: Kol ağrısı, eklem şişmesi, diz ağrısı, iskelet-kas ağrısı, omuz ağrısı, sertlik, artralji, artrit, koksajli, fibromiyalji, kas zayıflığı

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Yaygın olmayan: Noktüri, idrar sıklığında artış, idrar yolu enfeksiyonu, impotans, libido azalması

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni, kırıklık, göğüs ağrısı

Yaygın olmayan: Yüz ödemi, ateş

Araştırmalar

Yaygın: Hiperkalemi, hematokrit ve hemoglobinde hafif düşüş

Yaygın olmayan: Üre ve kreatinin serum düzeylerinde hafif yükselme

Çok seyrek: Karaciğer enzimlerinde ve bilirubinde artış

Hidroklorotiyazid

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

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

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

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

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın olmayan: Uykusuzluk

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı

Göz Bozuklukları

Yaygın olmayan: Geçici bulanık görme, ksantopsi.

Vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Nekrotizan anjitis (vaskülit ve kütanöz vaskülit).

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

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

Gastrointestinal bozukluklar

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

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık), pankreatit

Deri ve deri altı doku bozuklukları

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

İskelet - kas sistemi, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın olmayan: Kas krampı

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Yaygın olmayan: Glikozüri, interstisyel nefrit, renal fonksiyon bozukluğu, böbrek yetmezliği

Genel bozukluklar

Yaygın olmayan: Ateş, baş dönmesi

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Losartan / hidroklorotiyazid kombinasyonunun doz aşımının tedavisine ilişkin hiçbir spesifik bilgi yoktur. Tedavi semptomatik ve destekleyicidir. PENSARTAN 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 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

Losartan / hidroklorotiyazid 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 diüretığe bağlı oluşan potasyum kaybını azaltma eğilimi gösterir.

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

Losartan / hidroklorotiyazid kombinasyonun 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

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

Losartan seçici olarak AT1 reseptörüne bağlanır. *In vitro* ve *in vivo* losartan ve onun farmakolojik yönden aktif karboksilik asit metaboliti E-3 174 kaynağından veya sentez yolundan bağımsız olarak anjiyotensin II'nin tüm önemli fizyolojik etkilerini bloke eder.

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

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

Hem losartan hem de ana aktif metabolitinin AT1 reseptörüne afinitesi AT2 reseptörüne göre çok daha fazladır. Aktif metabolit ağırlık temelinde losartandan 10-40 kat daha aktiftir.

Losartan ile tedavi edilen hastalardaki öksürük insidansını ADE antagonistleriyle tedavi edilen hastalarla karşılaştırmak için spesifik olarak tasarlanan bir çalışmada, losartan veya hidroklorotiyazid alan hastaların bildirdiği öksürük insidansı benzer ve ADE antagonistleriyle tedavi edilen hastalara kıyasla anlamlı olarak daha düşük olmuştur.

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 antagonistleriyle insidans %8.8'di.

Diyabetik olmayan, proteinürlü 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 (wedge) basıncında, sistemik damar direncinde, ortalama sistemik arteriyel basınçta ve kalp hızında azalmalar (hemodinamik etkiler) ve dolaşımdaki aldosteron ve norepinefrin düzeylerinde azalma (nörohormonal etkiler) ile karakterizedydi. Kalp yetmezliği olan bu hastalarda hipotansiyon görülmesi doza bağlıydı.

Hipertansiyon çalışmaları:

Kontrollü klinik çalışmalarda losartanın hafif-orta derecede esansiyel hipertansiyonu olan hastalara günde bir kez uygulanması sistolik ve diyastolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar sağlamıştır. Dozdan 5-6 saat sonra yapılan ölçümlere kıyasla, dozdan 24 saat sonra yapılan kan basıncı ölçümleri kan basıncı azaltımının 24 saat devam ettiğini göstermiştir; doğal diüurnal ritm korunmuştur. Dozaj aralığının sonunda kan basıncı düşüşü dozdan 5-6 saat sonra görülen etkinin %70-80'i idi.

Hipertansif hastalarda losartanın kesilmesi kan basıncında ani yükselmeye (rebound) yol açmamıştır. Kan basıncında anlamlı azalmaya karşın, losartan kalp hızı üzerinde klinik yönden anlamlı etkiye yol açmamıştır.

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

LIFE çalışması:

Hipertansiyonda Son Nokta Azaltımı için Losartan Tedavisi (LIFE) çalışması EKG ile belgelenmiş sol ventrikül hipertrofisi olan 55-80 yaş arası 9193 hipertansif hastada yürütülen randomize, üç-kör, aktif-kontrollü bir çalışmadır. Hastalar günde tek doz losartan 50 mg veya atenolol 50 mg almak üzere randomize edilmiştir. Hedef kan basıncına (<140/90 mmHg) ulaşılmadığında, ilk önce hidroklorotiyazid (12.5 mg) eklenmiştir ve daha sonra, gerektiğinde losartan veya atenolol dozu günde 100 mg'ye çıkarılmıştır. Hedef kan basıncına ulaşmak için gerektiğinde, ADE antagonistleri, anjiyotensin II antagonistleri veya beta-blokörler dışında tedaviye başka antihipertansif ajanlar dahil edilmiştir.

Ortalama takip süresi 4.8 yıldır.

Birincil son nokta kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin 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 değildi.

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid bir tiyazid diüretiktir. Tiyazid diüretiklerin antihipertansif etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tiyazidler elektrolit böbrek tübüllerinde geri emilim mekanizmalarını etkileyerek sodyum ve klorid 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 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.

5.2. Farmakokinetik 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.

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. ¹⁴C ile işaretli losartan potasyumun oral ve intravenöz uygulanmasını takiben, dolaşımdaki plazma radyoaktivitesi esas olarak losartan ve aktif metabolitine aittir. Losartanın aktif metabolitine minimal dönüşümü, incelenen kişilerin yaklaşık % 1'inde görülmüştür. Aktif metabolitine ek olarak, bir N-2 tetrazol glukuronid olan önemsiz bir metaboliti ve butil yan zincirinin hidroksillenmesiyle oluşan iki ana metaboliti de içeren, aktif olmayan metabolitleri bulunmaktadır.

Eliminasyon:

Losartan

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

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

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

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.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik:

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 yüksektir. Ne losartan ne de aktif metaboliti hemodiyalizle uzaklaştırılmaz.

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 değerlendirildi ve bu çalışmalarda bu kombinasyon ile gözlenen değişiklikler esas olarak losartan bileşenine bağlıydı.

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 (mukoz 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, F1 nesilde kaburga sayısında küçük artışla kendini gösteren fetal toksisite gözlenmiştir. Tek başına losartan ile yapılan çalışmalarda gözleendiği gibi, gebe sıçanlar gestasyonun geç döneminde ve/veya emzirme döneminde losartan/ hidroklorotiyazid kombinasyonu ile tedavi edildiğinde renal toksisite ve fetüs ölümünü içeren advers fetal ve neonatal etkiler ortaya çıkmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristal selüloz PH 200
Prejelatinize nişasta
Agglomerat laktöz monohidrat (Tabletose 80)
Kolloidal anhidr silika
Magnezyum stearat
Polivinil alkol. GL-05FS USP
Titanyum dioksit USP
Polietilen glikol 3350 toz EEP
Talk USP
D&C Sarı #10 alüminyum lak

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 film kaplı tablet içeren, opak, PVC / PVDC - Alüminyum 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

Pensa Pharma İlaç Tic. ve San. A.Ş.

Fulya Mah. Yeşil Çimen Sok. Polat Tower 441-442, 34394 Şişli –İstanbul

Tel : 0 212 266 74 75

Faks: 0 212 266 74 44

8. RUHSAT NUMARASI

222/42

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.12.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ