

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Losartan HCT Mylan 50 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

Losartan HCT Mylan 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Losartan HCT Mylan 50 mg/12,5 mg: vsaka tableta vsebuje 50 mg losartana v obliki kalijevega losartanata, kar ustreza 45,76 mg losartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Losartan HCT Mylan 100 mg/25 mg: vsaka tableta vsebuje 100 mg losartana v obliki kalijevega losartanata, kar ustreza 91,52 mg losartana in 25 mg hidroklorotiazida.

Pomožna snov:

Losartan HCT Mylan 50 mg/12,5 mg: 70,31 mg laktoze monohidrata

Losartan HCT Mylan 100 mg/25 mg: 140,61 mg laktoze monohidrata

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Okrogle, rumene filmsko obložene tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Losartan HCT Mylan je indicirano za zdravljenje esencialne hipertenzije pri bolnikih, pri katerih krvnega tlaka ni mogoče ustrezno urediti samo z jemanjem losartana ali hidroklorotiazida.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Losartan HCT Mylan se lahko jemlje skupaj z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Tableto je treba zaužiti celo, s kozarcem vode. Zdravilo Losartan HCT Mylan se lahko zaužije s hrano ali brez nje.

Hipertenzija

Kombinacija losartana in hidroklorotiazida ni namenjena začetnemu zdravljenju, ampak bolnikom, pri katerih krvni tlak samo z losartanom ali samo s klorotiazidom ni ustrezno nadzorovan.

Priporočeno je titriranje odmerkov s posameznima učinkovinama (losartanom in hidroklorotiazidom).

Pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen, velja razmisliti o neposrednem prehodu z monoterapije na že pripravljeno kombinacijo, kadar je to klinično ustrezno.

Običajni vzdrževalni odmerek je 1 tableta 50 mg/12,5 mg Losartan HCT Mylan dnevno. Bolnikom, ki se na zdravilo Losartan HCT Mylan 50 mg/12,5 mg ne odzivajo ustrezno, se lahko odmerek zviša na 1 tableto Losartan HCT Mylan 100 mg/25 mg dnevno. Najvišji odmerek je 1 tableta Losartan HCT Mylan 100 mg/25 mg dnevno. Do antihipertenzivnega učinka pride večinoma v treh do štirih tednih po začetku zdravljenja.

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic in pri bolnikih na hemodializi

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (z očistkom kreatinina 30-50 ml/min) ni potrebno prilagajati začetnega odmerka. Uporaba tablet Losartan HCT Mylan pri bolnikih na hemodializi ni priporočljiva. Bolniki s hudo okvaro ledvic (z očistkom kreatinina < 30 ml/min) ne smejo uporabljati tablet Losartan HCT Mylan (glejte poglavje 4.3).

Uporaba pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom

Pred uporabo tablet Losartan HCT Mylan je potrebno uravnati intravaskularni volumen in/ali koncentracijo natrija.

Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter

Zdravilo Losartan HCT Mylan je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Uporaba pri starostnikih

Prilagajanje odmerka pri starostnikih običajno ni potrebno.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let)

Pri otrocih in mladostnikih ni izkušenj z zdravljenjem, zato se zdravila Losartan HCT Mylan pri njih ne sme uporabljati.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za losartan, derivate sulfonamidov (kot je hidroklorotiazid) ali katerokoli pomožno snov
- na zdravljenje neodzivni hipokaliemija ali hiperkalcemija
- huda okvara jeter, holestaza, obstrukcija žolča
- refraktorna hiponatriemija
- simptomatska urikemija/protin
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6)
- huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min)
- anurija

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Losartan

Angioedem

Bolnike z anamnezo angioedema (otekanje obraza, ustnic, grla, žrela in/ali jezika) je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Hipotenzija in zmanjšan intravaskularni volumen

Pri bolnikih s hipovolemijo in/ali pomanjkanjem natrija zaradi zdravljenja z visokimi odmerki diuretikov, omejenega vnosa soli s hrano, diareje ali bruhanja lahko pride do simptomatske hipotenzije, posebno po prvem odmerku. Navedena stanja je treba odpraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Losartan HCT Mylan (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Elektrolitsko neravnovesje

Pri bolnikih z okvaro ledvic in sladkorno boleznijo ali brez nje pogosto pride do elektrolitskega neravnovesja, ki ga je treba odpravljati. Zato je treba skrbno spremljati koncentracije kalija in očistek kreatinina, še posebej pri bolnikih s srčnim popuščanjem in kreatininskim očistkom od 30 do 50 ml/min.

Sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo kalij, kalijevih dodatkov in nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ter zdravila Losartan HCT Mylan ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Jetrna okvara

Glede na farmakokinetične podatke o bistveno višji koncentraciji losartana v plazmi pri bolnikih s cirozo, je treba losartan/hidroklorotiazid uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo blage do zmerne okvare jeter in pri njih pretehtati možnost uporabe nižjega odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni izkušenj z zdravljenjem z losartanom, zato je uporaba zdravila Losartan HCT Mylan pri njih kontraindicirana

(glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Ledvična okvara

Poročali so o spremembah v delovanju ledvic, vključno z ledvično odpovedjo, do katerih pride zaradi zaviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (posebno pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic odvisno od sistema renin-angiotenzin-aldosteron, na primer pri bolnikih s hudo srčno insuficienco ali z že prej prisotno ledvično disfunkcijo).

Kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, so opisovali zvišane koncentracije sečnine v krvi in kreatinina v serumu tudi pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije solitarne ledvice. Te spremembe v delovanju ledvic so lahko po prekinitvi zdravljenja reverzibilne. Pri uporabi losartana pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije solitarne ledvice je potrebna previdnost.

Presaditev ledvice

Pri bolnikih kmalu po presaditvi ledvice ni nobenih izkušenj.

Primarni hiperaldosteronizem

Pri bolnikih s primarnim hiperaldosteronizmom večinoma ne pride do odziva na antihipertenzivna zdravila, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, zato uporaba tablet losartana/hidroklorotiazida ni priporočena.

Koronarna srčna bolezen in možganskožilna bolezen

Tako kot pri drugih antihipertenzivih lahko prekomerno znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali možganskožilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Srčno popuščanje

Kot pri uporabi drugih zdravil, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, obstaja pri bolnikih s popuščanjem srca z okvaro ledvic ali brez nje, tveganje za hudo arterijsko hipotenzijo in (pogosto akutno) okvaro ledvic.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke ter obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri uporabi drugih vazodilatatorjev je potrebna posebna previdnost pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Etnične razlike

Kaže, da tako kot zaviralci angiotenzinske konvertaze tudi losartan in drugi antagonisti angiotenzina manj učinkovito znižujejo krvni tlak pri pripadnikih črne rase v primerjavi s pripadniki drugih ras, morda zato, ker je v populaciji hipertenzivnih predstavnikov črne rase pogosteje prisotna nizka aktivnost reninskega sistema.

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se med nosečnostjo ne sme začeti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Če je nosečnost potrjena, je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti, in če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Hidroklorotiazid

Hipotenzija in neravnovesje elektrolitov/telesnih tekočin

Kot pri vsakem antihipertenzivnem zdravljenju, lahko pri nekaterih bolnikih pride do simptomatske hipotenzije. Bolnike je potrebno nadzorovati, saj se lahko pojavijo klinični znaki neravnovesja tekočin ali elektrolitov, npr. zmanjšanja volumna, hiponatriemije, hipokloremične alkalozе, hipomagneziemije ali hipokaliemije, ki se lahko pojavijo med vmesno drisko ali bruhanjem. Pri teh bolnikih je potrebno v primernih intervalih periodično spremljati vrednosti elektrolitov v serumu. V vročem vremenu se pri bolnikih z edemi lahko pojavi dilucijska hiponatriemija.

Metabolni in endokrini učinki

Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki lahko poslabša toleranco za glukozo. Včasih je treba prilagoditi

odmerjanje antidiabetikov, vključno z inzulinom (glejte poglavje 4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij). Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki lahko latentna sladkorna bolezen postane manifestna.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in povzročijo blago prehodno zvišanje vrednosti kalcija v serumu. Izrazita hiperkalcemija lahko kaže na latentni hiperparatiroidizem. Pred pregledom delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki je lahko povezano z zvišanimi vrednostmi holesterola in trigliceridov.

Zdravljenje s tiazidi lahko pri določenih bolnikih izzove hiperurikemijo in/ali protin. Ker pa losartan znižuje koncentracijo sečne kisline, lahko v kombinaciji s hidroklorotiazidom ublaži hiperurikemijo, ki jo povzročajo diuretiki.

Okvara jeter

Pri uporabi tiazidov pri bolnikih z motenim delovanjem jeter ali s progresivno boleznijo jeter je potrebna previdnost, ker lahko povzročijo intrahepatično holestazo in zaradi manjših sprememb razmerja tekočin in elektrolitov izzovejo jetrno komo.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je uporaba zdravila Losartan HCT Mylan kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Drugo

Pri bolnikih, ki jemljejo tiazide, se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije ne glede na prisotnost alergije ali bronhialne astme v anamnezi. Pri jemanju tiazidov so poročali tudi o poslabšanju ali aktivaciji sistemskega eritematoznega lupusa.

Pomožne snovi

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila (glejte poglavje 6.1).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Losartan

Poročali so, da rifampicin in flukonazol zmanjšata količino aktivnega presnovka. Kliničnega pomena teh interakcij niso ovrednotili.

Kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo angiotenzin II ali njegove učinke, lahko sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo kalij (npr. spironolaktona, triamterena, amilorida), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, povzroči zvišanje vrednosti kalija v serumu. Sočasna uporaba ni priporočljiva.

Kot pri jemanju drugih zdravil, ki vplivajo na izločanje natrija, se lahko zmanjša izločanje litija. Pri bolniku, ki mora z antagonisti receptorjev angiotenzina II jemati litijeve soli, je potrebno pozorno spremljati tudi serumsko koncentracijo litija.

Če antagoniste angiotenzina II uporabljamo sočasno z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAR) (t.j. selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2, acetilsalicilno kislino v protivnetnih odmerkih in neselektivnimi NSAR-i) se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II ali diuretikov in NSAR-ov lahko poveča tveganje za poslabšanje ledvične funkcije, vključno z akutno ledvično odpovedjo, ter poveča količino kalija v serumu, še posebej pri bolnikih z že obstoječim slabim delovanjem ledvic. Kombinacijo je potrebno uporabljati previdno, še posebej pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani. Razmisliti je treba o kontroli delovanja ledvic takoj po začetku zdravljenja in občasno med zdravljenjem.

Pri nekaterih bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic, ki se zdravijo z nesteroidnimi antirevmatiki, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2, lahko sočasno jemanje antagonistov receptorjev angiotenzina II povzroči nadaljnje poslabšanje ledvičnega delovanja. Ti učinki so običajno reverzibilni. Druge učinkovine, ki povzročajo hipotenzijo, so triciklični antidepresivi, antipsihotiki, baklofen in

amifostin; sočasno jemanje teh učinkovin, ki znižujejo krvni tlak (in je to njihov glavni ali neželeni učinek), lahko poveča tveganje za hipotenzijo.

Hidroklorotiazid

Pri sočasni uporabi lahko na tiazidne diuretike vplivajo naslednja zdravila:

Alkohol, barbiturati, narkotiki, antidepresivi

Lahko pride do okrepljene ortostatske hipotenzije.

Antidiabetična zdravila (peroralna zdravila in inzulin)

Zdravljenje s tiazidi lahko vpliva na toleranco za glukozo. Lahko je potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnega zdravila. Metformin je potrebno uporabljati previdno zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo povzroči možna ledvična odpoved, povezana s hidroklorotiazidom.

Druga antihipertenzivna zdravila

Aditivni učinki.

Holestiraminske in holestipolne smole

Absorpcija hidroklorotiazida je motena v prisotnosti smol, ki so anionski izmenjevalci. Holestiraminske in holestipolne smole v enkratnem odmerku vežejo hidroklorotiazid in zmanjšajo njegovo absorpcijo iz prebavnega trakta, in sicer holestiraminske smole za do 85 %, holestipolne pa za do 43 %.

Kortikosteroidi, ACTH

Povzročajo pomanjkanje elektrolitov, še posebej hipokaliemijo.

Presorski amini (npr. adrenalin)

Možen je zmanjšan odziv na presorske amine, vendar ne tolikšen, da bi to oviralo njihovo uporabo.

Nedepolarizajoči relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin)

Možen je povečan odziv na mišični relaksant.

Litij

Diuretiki zmanjšajo ledvični očistek litija in s tem zelo povečajo tveganje za toksičnost litija. Sočasna uporaba zato ni priporočljiva.

Zdravila za zdravljenje protina (probenecid, sulfinpirazon in alopurinol)

Ker hidroklorotiazid lahko zviša koncentracijo sečne kisline v serumu, je včasih treba prilagoditi odmerjanje urikozurikov. Včasih je treba zvišati odmerjanje probenecida ali sulfinpirazona. Sočasna uporaba tiazida lahko poveča pogostnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Antiholinergiki (npr. atropin, biperiden)

Povečanje biološke uporabnosti tiazidnih diuretikov zaradi zmanjšane motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca.

Citotoksična sredstva (na primer ciklofosamid, metotreksat)

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil skozi ledvica in okrepijo njihove mielosupresivne učinke.

Salicilati

V primeru uporabe visokih odmerkov salicilatov lahko hidroklorotiazid okrepi njihovo toksično delovanje na centralno živčevje.

Metildopa

Poročali so o posameznih primerih hemolitične anemije, do katere je prišlo pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in metildope.

Ciklosporin

Sočasno zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje za hiperurikemijo in za zaplete protinske narave.

Glikozidi digitalisa

Hipokaliemija ali hipomagneziemija, ki ju povzročajo tiazidi, povečujeta verjetnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzroča digitalis.

Zdravila, na katere vplivajo spremenjene koncentracije kalija v serumu

Periodično spremljanje koncentracije kalija v serumu in snemanje EKG je priporočeno pri sočasni uporabi losartana/hidroklorotiazida in zdravil, na katere vplivajo spremenjene koncentracije kalija v serumu (npr. glikozidov digitalisa in antiaritmikov) ter naslednjih zdravil, ki lahko sprožijo *torsades de pointes* (ventrikularno tahikardijo, katere verjetnost nastopa povečuje hipokaliemija); med temi zdravili so tudi nekateri antiaritmiki:

- antiaritmiki skupine Ia (na primer kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- antiaritmiki skupine III (na primer amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- nekateri antipsihotiki (na primer tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimoizid, haloperidol, droperidol),
- druga zdravila (na primer bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vinkamin IV).

Kalcijeve soli

Tiazidni diuretiki zmanjšujejo izločanje kalcija in zato lahko zvišajo koncentracijo kalcija v serumu. Če je treba bolniku predpisati nadomestke kalcija, je treba spremljati koncentracije kalcija v serumu in temu prilagoditi odmerjanje kalcija.

Vpliv zdravila na laboratorijske preiskave

Zaradi učinka, ki ga imajo tiazidi na metabolizem kalcija, lahko vplivajo na izvide preiskav delovanja obščitnice (glejte poglavje 4.4).

Karbamazepin

Tveganje za simptomatsko hiponatriemijo. Potrebno je spremljanje kliničnih in bioloških parametrov.

Jodirano kontrastno sredstvo

V primeru z diuretikom povzročene dehidracije obstaja povečano tveganje za akutno ledvično odpoved, še posebej pri velikih odmerkih jodovega pripravka. Bolnike je treba pred uporabo jodovega kontrastnega sredstva rehidrirati.

Amfotericin B (parenteralni), kortikosteroidi, ACTH ali kontaktna odvajala

Hidroklorotiazid lahko poslabša neravnovesje elektrolitov, še posebej hipokaliemijo.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba kalijevega losartanata/hidroklorotiazida v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba kalijevega losartanata/hidroklorotiazida je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistami receptorjev angiotenzina nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje s kalijevim losartanatom/hidroklorotiazidom takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost kalijevemu losartanatu/hidroklorotiazidu v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzijo, hiperkaliemijo) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti kalijevemu losartanatu/hidroklorotiazidu od drugega trimesečja nosečnosti dalje je priporočen ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale kalijev losartan/hidroklorotiazid, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Izkušnje z jemanjem hidroklorotiazida med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, so omejene. Študije na živalih so nezadostne. Hidroklorotiazid prehaja skozi placento. Na osnovi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ogroža fetoplacentalno perfuzijo in pri zarodku ali novorojenčku povzroči zlatenico, motnje elektrolitskega ravnovesja in trombocitopenijo. Hidroklorotiazid se ne sme uporabljati za zdravljenje gestacijskega edema, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije zaradi možnosti zmanjšanja plazemskega volumna in pojava hipoperfuzije placente, če ni koristnega učinka na potek bolezni. Hidroklorotiazid ne smemo uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, kadar ni možno drugo zdravljenje.

Dojenje

Ker ni na voljo podatkov o jemanju zdravila Losartan HCT Mylan med dojenjem, jemanje ni priporočljivo. V obdobju dojenja je zato bolje preiti na alternativno zdravljenje z bolj uveljavljenim varnostnim profilom, zlasti, če je dojenček novorojenček ali nedonošenček.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Vendar pa je treba upoštevati, da pri jemanju antihipertenzivnih zdravil, posebno pri uvajanju zdravljenja ali pri zviševanju odmerka, lahko med vožnjo ali med upravljanjem s stroji občasno pride do omotičnosti ali dremavosti.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedeni neželeni učinki so ustrezno razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti: $\geq 1/10$

pogosti: $\geq 1/100, < 1/10$

občasni: $\geq 1/1.000, \leq 1/100$

redki: $\geq 1/10.000, \leq 1/1.000$

zelo redki: $\leq 1/10.000$

pogostnost

ni znana: (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V kliničnih preskušanjih s kalijevim losartanatom/hidroklorotiazidom niso opažali neželenih dogodkov, ki bi bili značilni za to kombinacijo zdravil. Neželeni dogodki so bili omejeni na tiste, ki so jih že prej opažali pri uporabi kalijevega losartanata in/ali hidroklorotiazida.

V kontroliranih kliničnih preskušanjih esencialne hipertenzije je bila omotičnost edini neželeni dogodek z opisano vzročno povezavo z zdravilom, do katerega je prišlo pri vsaj 1 % bolnikov in pogosteje pri bolnikih, ki so prejemali losartan in hidroklorotiazid, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo.

Poleg teh neželenih učinkov so navedeni tudi tisti, o katerih so poročali po prihodu zdravila na trg:

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

redki: hepatitis

Preiskave

redki: hiperkaliemija, zvišana koncentracija alanin-aminotransferaze

Drugi neželeni dogodki, ki so jih opisovali pri vsaki posamezni sestavini in bi lahko bili neželeni učinki tudi pri uporabi kombinacije kalijevega losartanata/hidroklorotiazida:

Losartan*Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

občasni: anemija, Henoch-Schönleinova purpura, ekhimoza, hemoliza

Bolezni imunskega sistema

redki: anafilaktične reakcije, angioedem, urtikarija

Presnovne in prehranske motnje

občasni: anoreksija, protin

Psihiatrične motnje

pogosti: nespečnost

občasni: tesnoba, anksiozna motnja, panična motnja, zmedenost, depresija, nenavadne sanje, motnje spanja, somnolenca, motnje spomina

Bolezni živčevja

pogosti: glavobol, omotičnost

občasni: nervoznost, parestezija, periferna nevropatija, tremor, migrena, sinkopa

Očesne bolezni

občasni: zamegljen vid, pekoč/zbadajoč občutek v očeh, konjunktivitis, zmanjšana ostrina vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

občasni: vrtoglavica, tinitus

Srčne bolezni

občasni: hipotenzija, ortostatska hipotenezija, sternalgija, angina pectoris, atrioventrikularni blok II. stopnje, možganskožilni zaplet, miokardni infarkt, palpitacije, aritmije (atrijska fibrilacija, sinusna bradikardija, tahikardija, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija)

Žilne bolezni

občasni: vaskulitis

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti: kašelj, okužba zgornjih dihal, kongestija nosne sluznice, sinusitis, bolezen sinusov

občasni: boleče žrelo, vnetje žrela, vnetje grla, dispneja, bronhitis, krvavitev iz nosu, vnetje nosne sluznice, pljučna kongestija

Bolezni prebavil

pogosti: bolečina v trebuhu, navzea, diareja, dispepsija

občasni: obstipacija, zobobol, suha usta, flatulenca, gastritis, bruhanje

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

pogostnost

ni znana: nepravilnosti delovanja jeter

Bolezni kože in podkožja

občasni: alopecija, dermatitis, suha koža, rdečina, navali rdečice, fotosenzitivnost, srbenje, izpuščaj, urtikarija, znojenje

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogosti: mišični krč, bolečine v hrbtu, bolečine v nogi, mialgija

občasni: bolečine v zgornji okončini, otekanje sklepov, bolečina v kolenu, mišičnoskeletna bolečina, bolečina v rami, okorelost, sklepna bolečina, vnetje sklepov, vnetje kolka, fibromialgija, šibkost mišic

Bolezni sečil

občasni: nikturija, pogosto uriniranje, okužba sečil

Motnje reprodukcije in dojk

občasni: zmanjšana spolna sla, impotenca

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti: astenija, utrujenost, bolečina v prsnem košu

občasni: edem obraza, povišana telesna temperatura

Preiskave

pogosti: hiperkaliemija, nekoliko zvišane vrednosti hematokrita in hemoglobina

občasni: nekoliko zvišane koncentracije sečnine in kreatinina v serumu

zelo redki: zvišane vrednosti jetrnih encimov in bilirubina

Hidroklorotiazid

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

občasni: agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitična anemija, levkopenija, purpura, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

redki: anafilaktična reakcija

Presnovne in prehranske motnje

občasni: anoreksija, hiperglikemija, hiperurikemija, hipokaliemija, hiponatriemija

Psihiatrične motnje

občasni: nespečnost

Bolezni živčevja

pogosti: cefalgija

Očesne bolezni

občasni: prehodno zamegljen vid, ksantopsija

Žilne bolezni

občasni: nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

občasni: dihalna stiska, vključno s pljučnico in pljučnim edemom

Bolezni prebavil

občasni: vnetje žleze slinavke, spazmi, draženje želodca, navzea, bruhanje, diareja, obstipacija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

občasni: ikterus (intrahepatična holestaza), pankreatitis

Bolezni kože in podkožja

občasni: fotosenzitivnost, urtikarija, toksična epidermalna nekroliza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

občasni: mišični krči

Bolezni sečil

občasni: glukozurija, intersticijski nefritis, moteno delovanje ledvic, ledvična odpoved

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

občasni: povišana telesna temperatura, omotičnost

4.9 Preveliko odmerjanje

Zaenkrat ni na voljo specifičnih informacij o zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Losartan HCT Mylan. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Zdravljenje z zdravilom Losartan HCT Mylan je potrebno prekiniti in bolnika skrbno opazovati. Priporočeni ukrepi zajemajo izzvanje bruhanja, če je bilo zdravilo zaužito nedavno, ter korekcijo dehidracije, elektrolitskega neravnovesja, hepatične kome in hipotenzije po ustaljenih postopkih.

Losartan

Podatkov o prevelikem odmerjanju pri ljudeh je malo. Najverjetnejša simptoma sta lahko hipotenzija in tahikardija; bradikardija se lahko pojavi zaradi parasimpatične (vagalne) stimulacije. Če bi se pojavila simptomatska hipotenzija, je potrebno podporno zdravljenje.

Niti losartana niti njegovega aktivnega metabolita ni mogoče odstraniti s hemodializo.

Hidroklorotiazid

Najpogostejši znaki in simptomi, ki so jih opazili, so povezani z zmanjšano količino elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracije zaradi močne diureze. Če je bolnik zaužil tudi digitalis, lahko hipokaliemija izzove srčne aritmije.

Količine hidroklorotiazida, ki se odstrani s hemodializo niso ugotavljali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II in diuretiki, oznaka ATC: C09DA01

Kombinacija losartana in hidroklorotiazida

Dokazano je, da sestavini kombinacije kalijev losartanat/hidroklorotiazid aditivno znižujeta krvni tlak, kar pomeni da skupaj bolj znižata tlak kot vsaka posamezna sestavina. Domnevajo, da do takega učinka pride zaradi komplementarnega delovanja obeh sestavih. Poleg tega hidroklorotiazid zaradi svojega diuretičnega delovanja povečuje aktivnost renina v plazmi, povečuje izločanje aldosterona, znižuje koncentracijo kalija v serumu in zvišuje koncentracijo angiotenzina II. Uporaba losartana zavira fiziološko pomembne učinke angiotenzina II in zaradi zaviranja aldosterona lahko zmanjša izgubljanje kalija, do katerega sicer pride pri uporabi diuretika.

Dokazali so, da losartan blago in prehodno povečuje izločanje sečne kisline, hidroklorotiazid pa v majhni meri zvišuje koncentracijo sečne kisline in tako kombinacija losartana in hidroklorotiazida lahko omili hiperurikemijo, do katere sicer pride pri uporabi diuretikov.

Antihipertenzivni učinek zdravila Losartan HCT Mylan se vzdržuje 24 ur. V kliničnih preskušanjih, ki so trajala vsaj eno leto, se je med rednim zdravljenjem antihipertenzivni učinek vzdrževal. Zdravljenje z zdravilom Losartan HCT Mylan kljub pomembnemu znižanju krvnega tlaka ni klinično pomembno vplivalo na srčno frekvenco. V kliničnih preskušanjih se je po 12-tedenskem zdravljenju s kombinacijo 50 mg losartana in 12,5 mg hidroklorotiazida diastolični krvni tlak, izmerjen sede tik pred naslednjim odmerkom, znižal za povprečno 13,2 mm Hg.

Zdravilo Losartan HCT Mylan učinkovito znižuje krvni tlak tako pri moških, kot pri ženskah, pri črncih in ostalih rasah, pri mlajših (< 65 let) in starejših (≥ 65 let) bolnikih in so primerna za vse stopnje hipertenzije.

Losartan

Losartan je sintezni peroralni antagonist receptorjev angiotenzina II (vrste AT₁). Angiotenzin II, ki je močan vazokonstriktor, je primarni aktivni hormon sistema renin-angiotenzin in pomemben dejavnik patofiziologije hipertenzije. Angiotenzin II se veže na receptorje AT₁, ki jih je mogoče najti v številnih tkivih (na primer v gladkih mišicah krvnih žil, nadledvični žlezi, ledvicah in srcu) in sproži več pomembnih bioloških dogajanj,

med drugim vazokonstrikcijo in sproščanje aldosterona. Poleg tega angiotenzin II spodbuja proliferacijo celic gladkega mišičja.

Losartan selektivno zavira receptorje AT₁. Tako losartan kot njegov farmakološko aktivni karboksilni kislinski metabolit E-3174 *in vitro* in *in vivo* zavirata vse fiziološko pomembne učinke angiotenzina II ne glede na njegov izvor ali način njegove sinteze.

Losartan nima agonističnega učinka in ne zavira receptorjev drugih hormonov ali ionskih kanalčkov, ki so pomembni za uravnavanje kardiovaskularnega sistema. Poleg tega losartan ne zavira angiotenzin-konvertaze (kininaze II), encima, ki razgrajuje bradikinin, zato ne pride do povečanega obsega neželenih učinkov, ki jih povzroča bradikinin.

Ker zaradi uporabe losartana ni več negativne povratne zveze angiotenzina II na izločanje renina, se poveča aktivnost renina v plazmi. Zaradi povečane aktivnosti renina v plazmi pride do višje koncentracije angiotenzina II v plazmi. Kljub tem zvišanjem se ohranjata antihipertenzivno delovanje in supresija koncentracije aldosterona v plazmi, kar kaže na učinkovito zaviranje receptorjev angiotenzina II. Po prekinitvi zdravljenja z losartanom se aktivnost renina v plazmi in vrednosti angiotenzina II v treh dneh vrnejo na izhodiščne vrednosti.

Tako losartan kot njegov poglavitni aktivni metabolit imata precej večjo afiniteto za receptorje AT₁ kot za receptorje AT₂. Z ozirom na molekulsko maso je aktivni metabolit 10 do 40-krat bolj aktiven kot losartan.

V študiji zasnovani, posebej za oceno pojavnosti kašlja pri bolnikih, zdravljenih z losartanom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z zaviralci ACE, je bila pojavnost kašlja pri bolnikih, ki so prejeli losartan ali hidroklorotiazid, podobna in pomembno manjša kot pri bolnikih, zdravljenih z zaviralcem ACE. Poleg tega je skupna analiza 16 dvojno slepih kliničnih preskušanj s 4131 bolniki pokazala, da je bila pojavnost kašlja iz spontanih poročanj pri bolnikih, zdravljenih z losartanom, podobna (3,1 %) kot pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce ACE, 8,8 %.

Pri bolnikih s hipertenzijo in proteinurijo, ki nimajo sladkorne bolezni, losartan pomembno zmanjša proteinurijo, frakcijsko izločanje albumina IgG. Ne spremeni hitrosti glomerulne filtracije, zmanjša pa frakcijo filtracije. Na splošno losartan zmanjša koncentracijo sečne kisline v serumu (običajno < 0,4 mg/dl). Ta učinek je bil pri kronični terapiji trajen.

Losartan nima učinka na avtonomne reflekse in nima trajnega učinka na količino noradrenalina v plazmi.

Pri bolnikih s popuščanjem levega prekata so 25-mg in 50-mg odmerki losartana povzročili pozitivne hemodinamične in nevrohormonske učinke, za katere so bili značilni povečanje srčnega indeksa, zmanjšanje pljučnega kapilarnega zagozditvenega tlaka, systemskega vaskularnega upora, povprečnega systemskega arterijskega tlaka in srčne frekvence ter znižanje ravni cirkulirajočega aldosterona oz. noradrenalina. Pojav hipotenzije je bil pri teh bolnikih s srčnim popuščanjem odvisen od odmerka.

Študije hipertenzije

V kontroliranih kliničnih študijah je enkrat dnevno odmerjanje losartana bolnikom z blago do zmerno esencialno hipertenzijo povzročilo statistično značilno znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka. Primerjava meritev krvnega tlaka 24 ur po odmerjanju s tistimi 5-6 ur po odmerjanju je pokazala zniževanje krvnega tlaka v obdobju 24 ur, pri tem je bil naravni dnevni ritem ohranjen. Znižanje krvnega tlaka ob koncu odmernega intervala je znašalo približno 70-80 % učinka, izmerjenega 5-6 ur po odmerjanju.

Prekinitve zdravljenja z losartanom pri hipertenzivnih bolnikih ni povzročila nenadnega porasta krvnega tlaka (povratnega učinka). Čeprav je losartan znatno znižal krvni tlak, ni imel klinično pomembnega vpliva na srčno frekvenco.

Losartan je enako učinkovit pri moških in pri ženskah ter pri mlajših (starih manj kot 65 let) in starejših hipertenzivnih bolnikih.

Študija LIFE

Študija LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) je bila randomizirana trojno slepa aktivno kontrolirana študija z 9193 hipertenzivnimi bolniki, starimi 55 do 80 let, ki so imeli z EKG potrjeno hipertrofijo levega prekata. Bolnike so randomizirali na enkrat dnevno odmerjanje 50 mg losartana ali 50 mg atenolola. Če pri bolnikih ni prišlo do ciljne vrednosti krvnega tlaka (<140/90 mmHg), so jim najprej dodali hidroklorotiazid (12,5 mg), po potrebi pa še zvišali odmerek losartana oziroma atenolola na 100 mg enkrat dnevno. Če je bilo treba, so jim za doseganje ciljne vrednosti krvnega tlaka dodali druge antihipertenzive, razen zaviralcev angiotenzinske konvertaze, antagonistov angiotenzina II in zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. Bolnike so spremljali povprečno 4,8 let.

Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz srčnožilne obolevnosti in umrljivosti, kar so vrednotili z znižanjem združenih incidenc srčnožilne smrti, možganske kapi in miokardnega infarkta. Znižanje krvnega tlaka je bilo v obeh skupinah podobno in statistično značilno. Pri zdravljenju z losartanom je bilo tveganje za nastop primarnega sestavljenega opazovanega dogodka za 13 % manjše kot pri zdravljenju z atenololom ($p=0,021$, 95-odstotni interval zaupanja v obsegu 0,77-0,98). To je mogoče pripisati predvsem zmanjšanju incidence možganske kapi. Pri zdravljenju z losartanom je bilo tveganje za možgansko kap za 25 % manjše v primerjavi z uporabo atenolola ($p=0,001$, 95-odstotni interval zaupanja v obsegu 0,63-0,89). Pogostnosti srčnožilne smrti in miokardnega infarkta se med zdravljenima skupinama nista statistično pomembno razlikovali.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja tiazidnih diuretikov ni v celoti pojasnjen. Tiazidi ovirajo mehanizem reabsorpcije elektrolitov v ledvičnih tubulih in tako neposredno povečuje izločanje natrijevih in kloridnih ionov v približno enakih količinah. Diuretično delovanje hidroklorotiazida zmanjšuje volumen plazme, povečuje aktivnost renina v plazmi, povečuje sekrecijo aldosterona, kar povzroči povečano izločanje kalijevih in hidrogenkarbonatnih ionov z urinom in znižanje koncentracije kalija v serumu. Povezava renina in aldosterona poteka preko angiotenzina II, zato sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II lahko preokrene izgubo kalija, ki je sicer povezana s tiazidnimi diuretiki.

Po peroralni uporabi v 2 urah nastopi diureza, največja je v 4 urah, traja pa 6 do 12 ur. Antihipertenzivni učinek traja do 24 ur.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Losartan

Po peroralnem vnosu se losartan dobro absorbira in pri metabolizmu prvega prehoda presnovi v aktivni karboksilni kislinski metabolit in druge neaktivne metabolite. Sistemska biološka uporabnost losartana je približno 33 %. Losartan doseže povprečno najvišjo koncentracijo v 1 uri, njegov aktivni metabolit pa v 3-4 urah. Jemanje zdravila s standardiziranim obrokom hrane ni klinično pomembno vplivalo na profil koncentracij losartana v plazmi.

Porazdelitev

Losartan

Tako losartan kot njegov aktivni metabolit se v ≥ 99 % vežeta na proteine v plazmi, predvsem na albumine. Volumen porazdelitve losartana je 34 litrov. Študije na podganah kažejo, da losartan malo prehaja hematoencefalno bariero ali pa je sploh ne prehaja.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid prehaja skozi placento, ne prehaja pa hematoencefalne bariere in se izloča v materino mleko.

Biotransformacija

Losartan

Približno 14 % intravensko ali peroralno vnešenega odmerka losartana se pretvori v njegov aktivni

metabolit. Po peroralnem in intravenskem vnosu s ^{14}C označene kalijeve soli losartana je mogoče radioaktivnost v obtoku plazme pripisati predvsem losartanu in njegovemu aktivnemu metabolitu. Minimalno pretvorbo losartana v njegov aktivni metabolit so opazili pri približno 1 % opazovanih posameznikov. Poleg aktivnega metabolita nastajajo tudi neaktivni metaboliti, med njimi dva poglobitna s hidroksilacijo stranske butilne verige in manj pomemben metabolit N-2-tetrazol-glukuronid.

Izločanje

Losartan

Plazemski očistek losartana je približno 600 ml/min, njegovega aktivnega metabolita pa 50 ml/min. Ledvični očistek losartana je približno 74 ml/min, njegovega aktivnega metabolita pa 26 ml/min. Po peroralnem vnosu se približno 4 % odmerka izloči z urinom v nespremenjeni obliki, približno 6 % odmerka pa se izloči z urinom v obliki aktivnega metabolita. V okviru peroralnih odmerkov do 200 mg kalijeve soli losartana je farmakokinetika losartana in njegovega aktivnega metabolita linearna.

Po peroralnem vnosu se koncentraciji losartana in njegovega aktivnega metabolita v plazmi znižujeta poliekspontno s končnim razpolovnim časom približno 2 uri oziroma 6-9 ur. Pri odmerjanju 100 mg enkrat dnevno se niti losartan niti njegov aktivni metabolit ne kopičita v plazmi v znatni meri.

Losartan in njegovi metaboliti se izločajo tako z žolčem kot z urinom. Pri ljudeh se po peroralnem odmerku s ^{14}C -označenega losartana približno 35 % radioaktivnosti izloči z urinom, 58 % pa z blatom.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se ne presnavlja, pač pa se hitro izloča skozi ledvica. Pri najmanj 24-urnem spremljanju koncentracij v plazmi so opažali razpolovni čas v plazmi od 5,6 do 14,8 ur. V 24 urah se izloči najmanj 61 % peroralnega odmerka v nespremenjeni obliki.

Posebne skupine bolnikov

Tablete s kombinacijo losartana in hidroklorotiazida

Koncentraciji losartana in njegovega aktivnega metabolita v plazmi ter absorpcija hidroklorotiazida se pri starejših hipertenzivnih bolnikih ne razlikujejo bistveno od vrednosti pri mlajših hipertenzivnih bolnikih.

Losartan

Pri bolnikih z blago do zmerno alkoholno jetrno cirozo je bila po peroralnem odmerjanju losartana koncentracija losartana v plazmi 5-krat višja, koncentracija njegovega aktivnega metabolita v plazmi pa 1,7-krat višja kot pri mladih moških prostovoljcih.

Niti losartana niti aktivnega metabolita ni mogoče odstraniti s hemodializo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij splošne farmakologije, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Morebitno toksičnost kombinacije losartan/hidroklorotiazid so ocenjevali po peroralnem vnosu v študiji kronične toksičnosti pri podganah in psih, ki je trajala do 6 mesecev: do sprememb, ki so jih opažali v teh študijah s kombinacijo, je večinoma prišlo zaradi losartanske komponente zdravila. Uporaba kombinacije losartana/hidroklorotiazida je povzročila zmanjšanje parametrov rdeče krvne slike (koncentracij eritrocitov, hemoglobina in hematokrita), zvišanje koncentracije sečnine v serumu, zmanjšanje srčne mase (brez temu ustreznih histoloških sprememb) in gastrointestinalne spremembe (lezije sluznice, razjede, erozije, krvavitve).

Pri uporabi kombinacije losartana/hidroklorotiazida pri podganah in kuncih ni bilo znakov teratogenosti. Pri podganah, ki so jim zdravilo dajali pred in med obdobjem brejosti, so opažali toksične učinke na plod v obliki nekoliko povečane pogostnosti nadštevilnih reber pri generaciji F_1 . Kot so opažali tudi v študijah losartana kot samostojnega zdravila, je pri uporabi kombinacije losartana/hidroklorotiazida pri brejih podganah v času pozne brejosti in/ali laktacije prišlo do neželenih učinkov na plod in na novorosotene mladiče, med drugim do toksičnih učinkov na ledvice in do smrti ploda.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

- mikrokristalna celuloza (E460)
- predgeliran koruzni škrob
- laktoza monohidrat
- magnezijev stearat (E572)

Obloga:

- hidroksipropilceluloza (E463)
- hipromeloza (E464)
- titanov dioksid (E171)
- rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz aluminija – PVC/PE/PVDC
10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 filmsko obloženih tablet

Koledarsko pakiranje
28, 98 filmsko obloženih tablet

Na trgu ni vseh navedenih velikosti pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Generics [UK] Ltd, Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Velika Britanija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA/DOVOLJENJ ZA PROMET

Losartan HCT Mylan 50 mg/12,5 mg FOT 5363-I-1996/12
Losartan HCT Mylan 100 mg/25 mg FOT 5363-I-1997/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

21.12.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.11.2011