

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Losartan Mylan 50 mg filmsko obložene tablete  
Losartan Mylan 100 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena Losartan Mylan 50 mg tableta vsebuje 50 mg kalijevega losartanata.  
Ena Losartan Mylan 100 mg tableta vsebuje 100 mg kalijevega losartanata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena Losartan Mylan 50 mg tableta vsebuje 25,50 mg laktoze monohidrata.  
Ena Losartan Mylan 100 mg tableta vsebuje 51,00 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Losartan Mylan 50 mg in 100 mg filmsko obložene tablete: okrogle, bele filmsko obložene tablete

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih, otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 18 let.
- Zdravljenje bolezni ledvic pri bolnikih s hipertenzijo in sladkorno boleznijo tipa 2 s proteinurijo  $\geq 0,5$  g/dan kot del zdravljenja hipertenzije.
- Zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja (pri bolnikih  $\geq 60$  let), kadar zdravljenje z zaviralcem ACE ni primerno zaradi inkompatibilnosti, posebej kašlja, ali kontraindikacije. Bolnikom s srčnim popuščanjem, katerih stanje je stabilno ob jemanju zaviralca ACE, zdravila ne smemo zamenjati z losartanom. Bolniki morajo imeti iztisno frakcijo levega ventrikla  $\leq 40$  % in morajo biti klinično stabilni ter na utečeni terapiji kroničnega srčnega popuščanja.
- Zmanjšanje tveganja za možgansko kap pri odraslih hipertenzivnih bolnikih s hipertrofijo levega prekata, potrjeno z EKG-jem (glejte poglavje 5.1 Študija LIFE, Rasa).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Način uporabe

Tablete z losartanom je treba pogoltniti s kozarcem vode.

##### Odmerjanje

##### Hipertenzija

Običajni in vzdrževalni odmerek zdravila je 50 mg enkrat na dan. Največji antihipertenzivni učinek je dosežen 3 do 6 tednov po začetku zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih lahko dodatno korist dosežemo s povečanjem odmerka na 100 mg enkrat na dan (zjutraj).

Losartan se lahko jemlje skupaj z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, še posebej z diuretiki (npr. hidroklorotiazidom).

##### Pediatrična populacija

Število podatkov o učinkovitosti in varnosti losartana za zdravljenje hipertenzije pri otrocih in mladostnikih, starih 6 do 16 let, je omejeno (glejte poglavje 5.1). Prav tako je na voljo omejeno število farmakokinetičnih podatkov pri otrocih s hipertenzijo, starih več kot en mesec (glejte poglavje 5.2).

Za bolnike, ki tablete lahko pogoltnejo in so težki od 20 – 50 kg, je priporočeni odmerek 25 mg enkrat na dan. V izjemnih primerih se odmerek lahko poveča do največ 50 mg enkrat na dan. Odmerek je treba prilagoditi glede na odziv krvnega tlaka.

Pri bolnikih > 50 kg je običajni odmerek 50 mg enkrat na dan. V izjemnih primerih se odmerek lahko prilagodi do največ 100 mg enkrat na dan. Odmerki nad 1,4 mg/kg (ali nad 100 mg) na dan pri pediatričnih bolnikih niso bili preizkušani.

Uporabe losartana ne priporočamo pri otrocih, mlajših od 6 let, ker je število razpoložljivih podatkov za to starostno skupino omejeno.

Losartana ne priporočamo za uporabo pri otrocih, ki imajo hitrost glomerulske filtracije < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ker ni na voljo nobenih podatkov (glejte tudi poglavje 4.4).

Losartana ne priporočamo tudi za uporabo pri otrocih z jetrno okvaro (glejte tudi poglavje 4.4).

#### Bolniki s hipertenzijo in sladkorno boleznijo tipa 2 s proteinurijo $\geq 0,5$ g/dan

Običajni začetni odmerek je 50 mg enkrat na dan. Odmerek lahko povečamo na 100 mg enkrat na dan glede na odziv bolnikovega krvnega tlaka, od prvega meseca po uvedbi zdravljenja dalje. Zdravilo Losartan Mylan lahko uporabljamo skupaj z drugimi antihipertenzivi (npr. z diuretiki, zaviralci kalcijevih kanalčkov, zaviralci receptorjev alfa ali beta in zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje), pa tudi skupaj z inzulinom in drugimi običajnimi hipoglikemičnimi zdravili (npr. sulfonilsečninami, glitazoni in zaviralci glukozidaze).

#### Srčno popuščanje

Običajni začetni odmerek pri srčnem popuščanju je 12,5 mg enkrat na dan. Odmerek je običajno treba titrirati tedensko (to je 12,5 mg na dan, 25 mg na dan, 50 mg na dan), do običajnega vzdrževalnega odmerka 50 mg enkrat na dan, glede na to, kako bolnik zdravilo prenaša.

#### Zmanjšanje tveganja za možgansko kap pri hipertenzivnih bolnikih s hipertrofijo levega prekata, potrjeno z EKG-jem

Običajni začetni odmerek je 50 mg losartana enkrat na dan. Glede na odziv krvnega tlaka je treba dodati majhen odmerek hidroklorotiazida in/ali odmerek losartana povečati na 100 mg enkrat na dan.

#### Uporaba pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom

Pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom (npr. tistih, ki se zdravijo z velikimi odmerki diuretikov), je treba razmisliti o začetnem odmerku 25 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

#### Uporaba pri bolnikih z ledvično okvaro in pri bolnikih na hemodializi

Pri bolnikih z ledvično okvaro in bolnikih na hemodializi začetnega odmerka ni treba prilagoditi.

#### Uporaba pri bolnikih z jetrno okvaro

Pri bolnikih z jetrno okvaro v pretekli anamnezi je potrebno razmisliti o manjšem odmerku. Terapevtskih izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro jeter nimamo. Zato je uporaba losartana pri bolnikih s hudo okvaro jeter kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### Uporaba pri starostnikih

Čeprav moramo pri bolnikih, starejših od 75 let, razmisliti o uvedbi zdravila z začetnim odmerkom 25 mg, prilagoditev odmerka pri njih običajno ni potrebna.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavji 4.4 in 6.1)
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda okvara jeter.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Preobčutljivost

*Angioedem.* Bolnike z angioedemom v pretekli anamnezi (otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika) je treba pozorno spremljati (glejte poglavje 4.8).

### Hipotenzija in elektrolitsko/tekočinsko neravnovesje

Simptomatska hipotenzija, posebej po prvem odmerku in po povečanju odmerka, se lahko pojavi pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija zaradi zdravljenja z velikimi odmerki diuretikov, diete z zmanjšano količino soli v hrani, driske ali bruhanja. Pred začetkom zdravljenja z losartanom je treba ta stanja pozdraviti ali pa uporabiti manjši začetni odmerek (glejte poglavje 4.2). To velja tudi za otroke, stare od 6 do 18 let.

### Elektrolitsko neravnovesje

Motnje ravnovesja elektrolitov so pogoste pri bolnikih z okvaro ledvic z ali brez sladkorne bolezni in jih je treba zdraviti. V klinični študiji pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in nefropatijo je bila pojavnost hiperkalemije večja v skupini, zdravljeni z losartanom, kot v skupini, ki je prejela placebo (glejte poglavje 4.8). Zato je treba pozorno spremljati plazemske koncentracije kalija in očistek kreatinina, še posebej pri bolnikih s srčnim popuščanjem in očistkom kreatinina med 30-50 ml/min.

Sočasne uporabe diuretikov, ki varčujejo kalij, kalijevih dodatkov in nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ter losartana ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

### Jetrna okvara

Glede na farmakokinetične podatke, ki kažejo pomembno zvišanje plazemskih koncentracij losartana pri bolnikih s cirozo jeter, je treba pri bolnikih, ki so kdaj imeli okvaro jeter, razmisliti o manjšem odmerku. Izkušenj z zdravljenjem z losartanom pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni. Zato je uporaba losartana pri bolnikih s hudo jetrno okvaro kontraindicirana (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Uporabe losartana ne priporočamo pri otrocih z okvaro jeter (glejte poglavje 4.2).

### Ledvična okvara

Poročali so o spremembah delovanja ledvic, vključno z ledvično odpovedjo, ki so nastale kot posledica zaviranja sistema renin-angiotenzin, še posebej pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic odvisno predvsem od sistema renin-angiotenzin-aldosteron, na primer pri tistih s hudim srčnim popuščanjem ali pri tistih z obstoječimi motnjami delovanja ledvic. Kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, so pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo ledvične arterije pri solitarni ledvici poročali tudi o povečanju koncentracije sečnine v krvi in kreatinina v serumu. Zdravilo Losartan Mylan je torej treba uporabljati previdno pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo ledvične arterije pri solitarni ledvici.

### Uporaba pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic

Uporabe losartana ne priporočamo pri otrocih, ki imajo hitrost glomerulne filtracije  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , ker ni na voljo nobenih podatkov (glejte poglavje 4.2).

Med zdravljenjem z losartanom je treba redno kontrolirati delovanje ledvic, ker se lahko poslabša. To velja še posebej takrat, ko se losartan daje ob prisotnosti drugih stanj, ki lahko okvarijo ledvice (zvišana telesna temperatura, dehidracija).

Pokazalo se je, da sočasna uporaba losartana in zaviralcev ACE okvari ledvice. Zato sočasne uporabe ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

### Presaditev ledvice

Izkušenj pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvice ni.

### Primarni hiperaldosteronizem

Bolniki s primarnim aldosteronizmom se na zdravljenje z antihipertenzivi, ki zavirajo sistema renin-angiotenzin, večinoma na odzovejo. Zato uporabe losartana ne priporočamo.

### Koronarna srčna bolezen in možganskožilna bolezen

Kot pri drugih antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično srčnožilno ali možganskožilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

### Srčno popuščanje

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem z okvaro ledvic ali brez obstaja, tako kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, tveganje za hudo arterijsko hipotenzijo in (pogosto akutno) ledvično okvaro. Izkušenj z zdravljenjem z losartanom pri bolnikih s srčnim popuščanjem in sočasno hudo okvaro ledvic, pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razreda IV po klasifikaciji NYHA) ter bolnikih s srčnim popuščanjem in simptomatskimi, smrtno nevarnimi srčnimi aritmijami ni dovolj. Zato je treba pri teh skupinah bolnikov losartan uporabljati previdno. Kombinacijo losartana in zaviralca beta je treba uporabljati previdno (glejte poglavje 5.1).

### Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kot pri drugih vazodilatatorjih je potrebna posebna previdnost pri bolnikih, ki imajo stenozo aortne in mitralne zaklopke ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

### Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno motnjo za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcije glukoze in galaktoze tega zdravila ne smejo jemati.

### Nosečnost

Zdravljenja z losartanom se ne sme začeti med nosečnostjo. 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 losartanom nujno. Ko se ugotovi nosečnost, je treba zdravljenje z losartanom takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

### Druga opozorila in previdnostni ukrepi

Kot so opazili pri zaviralcih encima angiotenzinske konvertaze, so losartan in drugi antagonisti angiotenzina očitno manj učinkoviti za zniževanje krvnega tlaka pri črnih kot pri osebah drugih ras, morda zaradi večje pojavnosti nizkih vrednosti pri črnski rasi hipertonicov.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Drugi antihipertenzivi lahko okrepijo hipotenzivno delovanje losartana. Sočasna uporaba drugih učinkovin, katerih neželeni učinek je lahko hipotenzija (kot so triciklični antidepresivi, antipsihotiki, baklofen in amifostin), lahko poveča tveganje za hipotenzijo.

Losartan se presnavlja pretežno s citokromom P450 (CYP) 2C9 v aktivni karboksikislinski presnovek. V kliničnem preskušanju so ugotovili, da flukonazol (zaviralec CYP2C9) zmanjšuje izpostavljenost aktivnemu presnovku losartana za približno 50 %. Ugotovili so tudi, da sočasno zdravljenje z losartanom in rifampicinom (induktor presnovnih encimov) vodi do 40 % zmanjšanja plazemske koncentracije aktivnega presnovka, vendar klinična pomembnost tega učinka ni znana. Pri sočasnem zdravljenju s fluvastatinom (šibek zaviralec encima CYP2C9) niso ugotovili nobenih razlik v izpostavljenosti.

Kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo angiotenzin II ali njegove učinke, lahko sočasna uporaba drugih zdravil, ki zadržujejo kalij v telesu (npr. diuretiki, ki varčujejo kalij: amilorida, triamterena in spironolaktona) ali lahko povečajo koncentracijo kalija (npr. heparin), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, povzroči zvišanje vrednosti kalija v serumu. Sočasna uporaba losartana z naštetimi zdravili torej ni priporočljiva.

O reverzibilnih zvišanjih koncentracije litija v serumu in toksičnosti so poročali pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE. O zelo redkih primerih so poročali tudi pri antagonistih angiotenzina II. Sočasne uporabe litija in losartana se je treba lotiti previdno. Če se ta kombinacija izkaže za nujno, med sočasno uporabo priporočamo spremljanje vrednosti litija v serumu.

Če se antagonisti angiotenzina II uporabljajo sočasno z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAR) (npr. selektivnimi zaviralci COX-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 možno akutno ledvično odpovedjo, ter poveča količino kalija v serumu, še posebej pri bolnikih z že obstoječim slabim delovanjem ledvic. Kombinacijo je treba 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.

Sočasno jemanje dveh zaviralcev (npr. kombinacija zaviralca ACE in zaviralca receptorja za angiotenzin II) naj bo omejeno le na posamezne primere s skrbnim nadzorom delovanja ledvic. Nekatere raziskave so pokazale, da je pri bolnikih z ugotovljeno aterosklerozo, srčnim popuščanjem, ali diabetesom s poškodbo organa, sočasno jemanje dveh zaviralcev renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, povezano z večjo verjetnostjo za pojav hipotenzije, sinkope, hiperkaliemije in spremembe ledvične funkcije (vključno z ledvično odpovedjo) v primerjavi z jemanjem ene učinkovine z zaviralnim delovanjem na sistem renin-angiotenzin-aldosteron.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Uporaba losartana v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba losartana je kontraindicirana v 2. in 3. 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 (AIIA-jev), lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. 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 AIIA-jem nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z losartanom takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zdravljenju z antagonisti angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnija, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3). V primeru izpostavljenosti losartanu od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

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

##### Dojenje

Podatkov glede uporabe losartana med dojenjem ni na voljo, zato njegove uporabe ne priporočamo. Boljša izbira so alternativna zdravila z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, zlasti v obdobju dojenja novorojenčka ali nedonošenčka.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Kljub temu morate med vožnjo ali upravljanjem s stroji upoštevati, da lahko med jemanjem antihipertenzivov občasno nastopita omotica ali zaspanost, še posebej v času uvajanja terapije ali povečevanja odmerka.

#### 4.8 Neželeni učinki

Losartan so ocenjevali v naslednjih kliničnih preskušanjih:

- v kontroliranem kliničnem preskušanju pri > 3.000 odraslih bolnikih, starih 18 let in več, z esencialno hipertenzijo
- v kontroliranem kliničnem preskušanju pri 177 hipertenzivnih pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16 let
- v kontroliranem kliničnem preskušanju pri > 9.000 hipertenzivnih bolnikih, starih od 55 do 80 let, s hipertrofijo levega prekata (glejte LIFE študije, poglavje 5.1)
- v kontroliranem kliničnem preskušanju pri > 7.700 odraslih bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem (glejte ELITE I, ELITE II in HEAAL študije, poglavje 5.1)
- v kontroliranem kliničnem preskušanju pri > 1.500 bolnikih, starih 31 let in več, s sladkorno boleznijo tipa 2 in proteinurijo (glejte RENAAL študija, poglavje 5.1)

V teh kliničnih preskušanjih je bil najpogostejši neželeni učinek omotica.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Tabela 1. Pogostnost neželenih učinkov je bila določena na podlagi podatkov iz s placebom nadzorovanih kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja**

Neželeni učinek	Pogostnost neželenih učinkov po indikacijah				Ostalo
	hipertenzija	hipertenzivni bolniki s hipertrofijo levega ventrikla	kronično srčno popuščanje	hipertenzija in diabetes tipa 2 z ledvično boleznijo	izkušnje v obdobju trženja
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>					
anemija			pogosti		neznana pogostnost
trombocitopenija					neznana pogostnost
<b>Bolezni imunskega sistema</b>					
preobčutljivostne reakcije, anafilaktične reakcije, angioedem* in vaskulitis**					redki
<b>Psihiatrične bolezni</b>					
depresija					neznana pogostnost
<b>Bolezni živčevja</b>					
omotica	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	
somnolenca	občasni				
glavobol	občasni		občasni		
motnje spanja	občasni				
parestezija			redki		
migrena					neznana pogostnost
disgevizija					neznana pogostnost
<b>Ušesna bolezni, vključno z montjami labirinta</b>					
vtroglavica	pogosti	pogosti			
tinitus					neznana pogostnost
<b>Bolezni srca</b>					
palpitacije	občasni				
angina pectoris	občasni				
sinkopa			redki		
atrijska fibrilacija			redki		
Možgansko-žilini dogodek			redki		
<b>Žilne bolezni</b>					
(ortostatska) hipotenzija (vključno z od odmerka-odvisnimi ortostatskimi učinki) <sup>ll</sup>	občasni		pogosti	pogosti	
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>					
dispneja			občasni		
kašelj			občasni		neznana pogostnost
<b>Bolezni prebavil</b>					

bolečine v trebuhu	občasni				
zaprtje	občasni				
diareja			občasni		neznana pogostnost
navzea			občasni		
bruhanje			občasni		
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>					
pankreatitis					neznana pogostnost
hepatitis					redki
motnje delovanja jeter					neznana pogostnost
<b>Bolezni kože in podkožja</b>					
urtikarija			občasni		neznana pogostnost
pruritus			občasni		neznana pogostnost
izpuščaj	občasni		občasni		neznana pogostnost
fotosensitivnost					neznana pogostnost
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>					
mialgija					neznana pogostnost
artralgija					neznana pogostnost
rabdomioliza					neznana pogostnost
<b>Bolezni sečil</b>					
ledvično popuščanje			pogosti		
odpoved ledvic			pogosti		
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>					
erektilna disfunkcija / impotenca					neznana pogostnost
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>					
astenija	občasni	pogosti	občasni	pogosti	
utrujenost	občasni	pogosti	občasni	pogosti	
edem	občasni				
slabo počutje					neznana pogostnost
<b>Preiskave</b>					
hiperkaliaemija	pogosti		občasni <sup>†</sup>	pogosti <sup>‡</sup>	
povečane vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) <sup>§</sup>	redki				
zvišane vrednosti sečnine v krvi, kreatinina v serumu in kalija v serumu			pogosti		
hiponatriemija					neznana pogostnost
hipoglikemija				pogosti	

\* Vključno z otekanjem grla, glotisa, obraza, ustnic, žrela in/ali jezika (povzroča obstrukcijo dihalnih poti); pri nekaterih od teh bolnikov so v preteklosti poročali o angiedemu v povezavi z jemanjem drugih zdravil, vključno z zaviralci ACE

\*\*Vključno s Henoch-Schönleinejevo purpuro

‖ Posebno pri bolnikih z intravaskularno deplecijo, npr. pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali pri zdravljenju z velikimi odmerki diuretikov

† Pogosto pri bolnikih, ki so jemali namesto 50 mg losartana jemali 150 mg losartana

‡ V klinični študiji, izvedeni pri bolnikih z diabetesom tipa 2 z nevropatijo, se je hiperkaliemija >5.5 mmol/l pojavila pri 9.9% bolnikov, zdravljenih z zdravilom Losartan Mylan, ter pri 3.4% bolnikov, zdravljenih s placebom

§ Običajno izzvenijo po prenehanju jemanja zdravila

Naslednji neželeni učinki so se pojavljali pogosteje pri bolnikih, ki so jemali losartan kot placebo (neznana pogostnost): bolečine v hrbtu, infekcije urinarnega trakta in gripi podobni simptomi

### Bolezni sečil:

Kot o posledici zaviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron so pri bolnikih s tveganjem poročali o spremembah ledvične funkcije, vključno z ledvično odpovedjo. Te spremembe ledvične funkcije so po prekinitvi zdravljenja lahko reverzibilne (glejte poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

Profil neželenih učinkov za pediatrične bolnike je podoben tistemu za odrasle bolnike. Podatkov za pediatrične bolnike je malo.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### *Simptomi zastrupitve*

Na voljo je malo podatkov glede prevelikega odmerjanja pri ljudeh. Najverjetneje bi se preveliko odmerjanje izražalo kot hipotenzija in tahikardija. Zaradi parasimpatične (vagalne) stimulacije se lahko pojavi bradikardija.

### *Zdravljenje zastrupitve*

Če se pojavi simptomatska hipotenzija je potrebno uvesti podporno zdravljenje. Terapevtski ukrepi so odvisni od časa zaužitja zdravila ter od vrste in jakosti simptomov. Prednost ima stabilizacija kardiovaskularnega sistema. Po peroralnem zaužitju zdravila je indicirana uporaba zadostnega odmerka aktivnega oglja, sledi natančno spremljanje vitalnih parametrov ter njihovo zdravljenje po potrebi. Niti losartana niti njegovega aktivnega presnovka ni mogoče odstraniti iz telesa s hemodializo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila  
Oznaka ATC: C09CA01

Losartan je sintetičen peroralni antagonist receptorjev za angiotenzin II (tipa AT<sub>1</sub>). Angiotenzin II, ki je močan vazokonstriktor, je poglavitni aktivni hormon sistema renin-angiotenzin in pomemben dejavnik v patofiziologiji hipertenzije. Angiotenzin II se veže na receptor AT<sub>1</sub>, ki ga najdemo v mnogih tkivih (npr. v gladkem mišičju ožilja, v nadledvični žlezi ter v ledvicah in srcu), in ima več pomembnih bioloških učinkov, na primer vazokonstrikcijo in sproščanje aldosterona. Angiotenzin II tudi spodbuja proliferacijo gladkih mišičnih celic.

Losartan selektivno blokira receptorje AT<sub>1</sub>. *In vitro* ter tudi *in vivo* tako losartan kot njegov farmakološko aktiven karboksikislinski presnovek E-3174 zavirata vse fiziološko pomembne učinke angiotenzina II, ne glede na njegov vir oziroma na pot sinteze.

Losartan nima agonističnega učinka in ne zavira drugih hormonskih receptorjev ali ionskih kanalčkov, ki so pomembni za uravnavanje delovanja srčnožilnega sistema. Poleg tega zdravilo losartan tudi ne zavira encima ACE (kininaza II), ki razgrajuje bradikinin, zato ne pride do okrepitve neželenih učinkov, posredovanih z bradikininom.

Med dajanjem losartana odsotnost negativne povratne zveze angiotenzina II na izločanje renina povzroči povečano aktivnost renina v plazmi (PAR), to pa povzroči zvečanje koncentracije angiotenzina II v plazmi. Kljub temu se ohranja antihipertenzivna aktivnost zdravila in supresija koncentracije aldosterona v plazmi, kar kaže na učinkovito blokado receptorjev za angiotenzin II. Po ukinitvi terapije z losartanom so se vrednosti plazemske aktivnosti renina in angiotenzina II povrnila na začetne vrednosti že v treh dneh.

Losartan kot tudi njegov glavni aktivni presnovek imata veliko večjo afiniteto za receptorje AT<sub>1</sub> kot za receptorje AT<sub>2</sub>. Aktivni presnovek losartana je kar 10 do 40-krat bolj aktiven od samega losartana, merjeno na osnovi mase.

### Študije hipertenzije

V nadzorovanih kliničnih študijah je losartan v odmerkih enkrat na dan pri bolnikih z blago do zmerno esencialno hipertenzijo statistično pomembno znižal sistolični in diastolični krvni tlak. Meritve krvnega tlaka 24 ur po zaužitju odmerka so v primerjavi z meritvami 5 do 6 ur po odmerku pokazale 24-urno znižanje krvnega tlaka; ohranjen je bil naravni vsakodnevni ritem. Znižanje krvnega tlaka ob koncu odmernega intervala je znašalo 70 do 80 % učinka, ki so ga opazili 5 do 6 ur po odmerku.

Prekinitev jemanja losartana pri bolnikih s hipertenzijo ni povzročila nenadnega povratnega dviga krvnega tlaka. Kljub znatnemu znižanju krvnega tlaka losartan ni imel nobenega klinično pomembnega vpliva na frekvenco srca.

Losartan je enako učinkovit pri moških kot pri ženskah ter pri mlajših bolnikih (<65 let) kot pri starejših bolnikih s hipertenzijo.

### Študija LIFE

Študija z naslovom Intervencija z losartanom za zmanjšanje končnega rezultata pri bolnikih s hipertenzijo (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension – LIFE) je bila randomizirana, trojno slepa, z zdravilno učinkovino nadzorovana študija. Vključevala je 9193 hipertenzivnih bolnikov, starih od 55 do 80 let, z EKG-jem potrjeno hipertrofijo levega prekata. Bolnike so randomizirali tako, da so enkrat na dan dobivali 50 mg losartana ali 50 mg atenolola. Če ciljnega krvnega tlaka (< 140/90 mmHg) niso dosegli, so v terapijo najprej dodali hidroklorotiazid (12,5 mg), potem pa so, če je bilo potrebno, povečali odmerek losartana ali atenolola na 100 mg enkrat na dan. Za doseg ciljnega krvnega tlaka so, če je bilo potrebno, dodali še druge antihipertenzive, razen zaviralcev ACE, zaviralcev angiotenzina II ali zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta.

Spremljanje bolnikov je povprečno trajalo 4,8 let.

Primarni končni rezultat sta predstavljali srčnožilna obolevnost in umrljivost, merjeni z zmanjšanjem kombinirane incidence smrti zaradi srčnožilnih zapletov, možganske kapi in miokardnega infarkta. Krvni tlak se je pomembno znižal v obeh skupinah na podobno raven. Zdravljenje z losartanom je v primerjavi z atenololom tveganje za primarni sestavljeni opazovani dogodek zmanjšalo za 13,0 % (p=0,021, 95 % interval zaupanja 0,77-0,98). To so pripisali predvsem zmanjšanju incidence možganske kapi. Zdravljenje z losartanom je zmanjšalo tveganje za možgansko kap v primerjavi z atenololom za 25 % (p=0,001, 95 % interval zaupanja 0,63-0,89). Pogostnosti smrti zaradi srčnožilnih vzrokov in miokardnega infarkta med obema skupinama niso bile pomembno različne.

### Rasa

V študiji LIFE so imeli bolniki črne rase, zdravljeni z losartanom, večje tveganje za primarni sestavljeni opazovani dogodek, to je srčnožilni dogodek (npr. srčni infarkt, smrt zaradi srčnožilne bolezni) in še posebej za možgansko kap, kot pa tisti bolniki, ki so se zdravili z atenololom. Izsledki študije LIFE glede priverjave zdravljenja z losartanom in atenololom kar zadeva srčnožilno obolevnost oziroma umrljivost torej ne veljajo za črnce s hipertenzijo in hipertrofijo levega prekata.

### Študija RENAAL

Študija z naslovom Zmanjšanje končnih rezultatov pri NIDDM z antagonistom receptorjev za angiotenzin II losartanom (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan – RENAAL) je bila nadzorovana klinična študija. Potekala je po vsem svetu in zajela 1513 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 s proteinurijo, s hipertenzijo ali brez nje. V tej študiji so z losartanom zdravili 751 bolnikov.

Cilj študije je bil poleg koristi za znižanje krvnega tlaka dokazati zaščitni učinek kalijevega losartanata na ledvice.

Bolnike s proteinurijo in vrednostjo kreatinina v serumu 1,3 do 3,0 mg/dl so randomizirali tako, da so dobivali losartan 50 mg enkrat na dan, po potrebi s titracijo odmerka, da bi dosegli želeni odziv krvnega tlaka, druga pa placebo ob običajni osnovni antihipertenzivni terapiji, z izjemo zaviralcev ACE ali antagonistov angiotenzina II.

Raziskovalci so dobili navodila, naj odmerek preiskovanega zdravila titrirajo do 100 mg na dan, če je potrebno. Na podlagi tega je 72 % bolnikov večino časa prejelo odmerek 100 mg enkrat na dan. Bolniki iz obeh skupin so po potrebi lahko dobivali druga antihipertenzivna zdravila (diuretike, kalcijeve antagoniste, zaviralce adrenergičnih receptorjev alfa in beta ter antihipertenzive z delovanjem na centralni živčni sistem). Bolnike so spremljali do 4,6 let (v povprečju 3,4 let).

Primarni končni rezultat študije je bil sestavljen iz zadnjega stadija ledvične odpovedi s podvojitvijo vrednosti kreatinina v serumu (potreba po dializi ali transplantaciji ledvice) oziroma smrti bolnika.

Izsledki študije so pokazali, da je zdravljenje z losartanom (327 dogodkov) v primerjavi s placebom (359 dogodkov) vodilo do zmanjšanja tveganja za 16,1 % ( $p = 0,022$ ) kar zadeva število bolnikov, ki so dosegli primarni sestavljeni končni rezultat. Za naslednje posamezne in sestavljene komponente končnega rezultata so izsledki študije pokazali bistveno zmanjšanje tveganja v skupini, zdravljeni z losartanom: zmanjšanje tveganja za podvojitve vrednosti kreatinina v serumu za 25,3 % ( $p = 0,006$ ); zmanjšanje tveganja za končni stadij ledvične odpovedi za 28,6 % ( $p = 0,002$ ); zmanjšanje tveganja za končni stadij ledvične odpovedi ali smrt bolnika za 19,9 % ( $p = 0,009$ ); zmanjšanje tveganja za podvojitve vrednosti kreatinina v serumu ali končni stadij ledvične odpovedi za 21,0 % ( $p = 0,01$ ).

Stopnja umrljivosti zaradi vseh vzrokov pa se ni bistveno razlikovala med obema vrstama zdravljenja.

V tej študiji so bolniki na splošno dobro prenašali losartan, kar je pokazala tudi pogostnost ukinitve terapije zaradi neželenih učinkov, saj je bila ta podobna kot v skupini, ki je prejela placebo.

### Študiji ELITE I in ELITE II

V 48-tedenski študiji ELITE pri 722 bolnikih s srčnim popuščanjem (razreda II-IV po klasifikaciji NYHA) niso opazili nikakršne razlike med bolniki, zdravljenimi z losartanom, in tistimi, ki so jemali kaptopril, glede primarnega končnega rezultata, ki je bil dolgoročna sprememba delovanja ledvic. Kasneje opravljena študija ELITE II, ki je opisana v nadaljevanju, ni potrdila opažanj iz študije ELITE I, da je v primerjavi s kaptoprilom losartan zmanjšal tveganje za umrljivost bolnikov.

V študiji ELITE II so primerjali jemanje losartana 50 mg enkrat na dan (z začetnim odmerkom 12,5 mg, povečanim na 25 mg in potem še na 50 mg enkrat na dan) z jemanjem kaptoprila 50 mg trikrat na dan (z začetnim odmerkom 12,5 mg, povečanim na 25 mg in potem še na 50 mg trikrat na dan). Primarni končni rezultat te prospektivne študije je bila stopnja umrljivosti zaradi vseh vzrokov.

V tej študiji so 3152 bolnikov s srčnim popuščanjem (razreda II-IV po klasifikaciji NYHA) spremljali skoraj dve leti (mediana vrednost 1,5 let), z namenom ugotoviti, ali je losartan boljši od kaptoprila pri zmanjševanju umrljivosti zaradi vseh vzrokov. Primarni končni rezultat te študije ni pokazal nikakršne statistično pomembne razlike med losartanom in kaptoprilom pri zmanjševanju umrljivosti zaradi vseh vzrokov.

V obeh kliničnih študijah, nadzorovanih s primerjalno učinkovino (in ne s placebom), pri bolnikih s srčnim popuščanjem so ti bolniki bolje prenašali losartan kot kaptopril, kar so ugotovili na osnovi bistveno manjše stopnje ukinitve terapije zaradi neželenih učinkov in bistveno manjše pogostnosti kašlja. Povečano smrtnost so opazili v majhni podskupini bolnikov iz študije ELITE II (22 % vseh bolnikov s srčnim popuščanjem), ki so na začetku jemali beta zaviralce.

### Pediatrična hipertenzija

Antihipertenzivni učinek losartana so dokazali v klinični študiji, ki je zajela 177 hipertenzivnih pediatričnih bolnikov, starih 6 do 16 let, s telesno maso  $> 20$  kg in hitrostjo glomerulne filtracije  $> 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Bolniki, ki so tehtali  $> 20$  kg do  $< 50$  kg, so prejeli bodisi 2,5, 25 ali 50 mg losartana na dan, bolniki, ki so tehtali  $> 50$  kg, pa so prejeli bodisi 5, 50 ali 100 mg losartana na dan. Po treh tednih se je pri uporabi losartana enkrat na dan krvni tlak v času, ko je učinek zdravila najnižji, zmanjšal v skladu z odmerkom.

Na splošno so opazili odziv na odmerek. Razlika v odzivu na odmerek med skupinama z majhnim in srednjim odmerkom je bila zelo očitna (obdobje I: -6,2 mmHg proti -11,65 mmHg), in je bila med skupinama s srednjim in velikim odmerkom (obdobje I: -11,65 mmHg proti -12,21 mmHg) manjša. Najmanjša preizkušana odmerka, 2,5 mg in 5 mg, ki ustrezata povprečnima dnevni odmerkoma 0,07 mg/kg, nista imela dosledne antihipertenzivne učinkovitosti.

Ti rezultati so bili potrjeni po treh tednih v drugem obdobju študije, v kateri so bolnike randomizirali tako,

da so nadaljevali zdravljenje z losartanom ali pa prejeli placebo. Razlika v povečanju krvnega tlaka v času, ko je učinek zdravila najmanjši, v primerjavi s placebom je bila večja v skupini s srednjim odmerkom (6,70 mmHg srednji odmerek proti 5,38 mmHg večji odmerek). Povečanje diastoličnega krvnega tlaka tik pred naslednjim odmerkom je bilo enako pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z losartanom z najmanjšim odmerkom v obeh skupinah. To ponovno nakazuje, da najmanjši odmerek v obeh skupinah ni imel pomembnega antihipertenzivnega učinka.

Dolgoročni učinki losartana na rast, puberteto in splošen razvoj niso bili preučevani. Dolgoročne učinkovitosti antihipertenzivnega zdravljenja z losartanom v otroštvu za zmanjšanje obolevnosti in smrtnosti zaradi srčno-žilnih vzrokov prav tako niso preučevali.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po peroralni uporabi se losartan dobro absorbira in se pri prvem prehodu skozi jetra presnovi do aktivnega karboksikislinskega presnovka in do drugih, neaktivnih presnovkov. Sistemska biološka uporabnost zdravila Losartan Mylan je približno 33 %. Najvišja srednja koncentracija losartana oz. njegovega aktivnega presnovka je dosežena po 1 oz. 3 do 4 urah.

### Porazdelitev

Losartan in njegov aktivni presnovek sta  $\geq 99$  % vezana na plazemske beljakovine, predvsem na albumin. Porazdelitveni volumen losartana znaša 34 litrov.

### Biotransformacija

Približno 14 % intravenskega ali peroralnega odmerka losartana se pretvori v njegov aktivni presnovek. Po peroralni in intravenski uporabi s  $C^{14}$  označenega kalijevega losartanata lahko izmerjeno količino radioaktivnosti v plazmi pripišemo predvsem losartanu in njegovemu aktivnemu presnovku. Minimalno pretvorbo losartana v njegov aktivni presnovek so opazili pri približno 1 % posameznikov v študijah.

Poleg aktivnega presnovka nastajajo tudi neaktivni presnovki.

### Izločanje

Plazemski očistek losartana je približno 600 ml/min, plazemski očistek njegovega aktivnega presnovka pa 50 ml/min. Ledvični očistek losartana je približno 74 ml/minuto, ledvični očistek njegovega aktivnega presnovka pa 26 ml/minuto. Pri peroralni uporabi losartana se s sečem izloči približno 4 % odmerka v nespremenjeni obliki, približno 6 % odmerka pa v obliki njegovega aktivnega presnovka. Farmakokinetiki losartana in njegovega aktivnega presnovka sta linearni za peroralne odmerke kalijevega losartanata do 200 mg.

Po peroralni uporabi plazemske koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka padajo poliekspONENTNO, pri čemer je končni razpolovni čas losartana približno 2 uri, njegovega aktivnega presnovka pa 6 do 9 ur. Pri enkrat dnevnem odmerjanju 100 mg se niti losartan niti njegov aktivni presnovek v plazmi ne kopičita pomembno.

K izločanju losartana in njegovih presnovkov prispevata tako izločanje z žolčem kot izločanje preko ledvic. Po peroralnem/intravenskem odmerku s  $C^{14}$  označenega losartana pri človeku najdemo približno 35 % / 43 % radioaktivnosti v seču in 58 % / 50 % pa v blatu.

### Značilnosti pri bolnikih

Pri starejših bolnikih s hipertenzijo se plazemski koncentraciji losartana in njegovega aktivnega presnovka ne razlikujeta bistveno od njunih plazemskih koncentracij pri mlajših bolnikih s hipertenzijo.

Pri ženskah s hipertenzijo je plazemska koncentracija losartana do dvakrat višja kot pri moških s hipertenzijo, medtem ko se plazemska koncentracija njegovega aktivnega presnovka ne razlikuje med ženskami in moškimi.

Pri bolnikih z blago do zmerno alkoholno jetrno cirozo so bile plazemske koncentracije losartana po peroralni uporabi 5-krat višje kot pri mlajših moških prostovoljcih, plazemske koncentracije njegovega aktivnega presnovka pa so bile 1,7-krat višje kot pri mlajših moških prostovoljcih (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

Plazemske koncentracije losartana se pri bolnikih z očistkom kreatinina nad 10 ml/minuto ne razlikujejo. V primerjavi z bolniki z normalno ledvično funkcijo je pri bolnikih na hemodializi pa je vrednost AUC losartana približno 2-krat večja.

Plazemske koncentracije aktivnega presnovka losartana se pri bolnikih z okvaro ledvic oziroma pri bolnikih na hemodializi ne razlikujejo.

S hemodializo ne moremo odstraniti niti losartana niti njegovega aktivnega presnovka.

#### Farmakokinetika pri pediatričnih bolnikih

Farmakokinetiko losartana so preučevali pri 50 pediatričnih bolnikih s hipertenzijo, starih > 1 mesec do < 16 let, po enkrat dnevni peroralni uporabi približno 0,54 do 0,77 mg/kg losartana (povprečni odmerki). Rezultati so pokazali, da se iz losartana tvori aktivni presnovek v vseh starostnih skupinah. Rezultati so pokazali, da so farmakokinetični parametri losartana po peroralni aplikaciji pri dojenčkih in malčkih, predšolskih otrocih, šoloobveznih otrocih in mladostnikih približno podobni. Farmakokinetični parametri presnovka so se med različnimi starostnimi skupinami bolj razlikovali. Pri primerjavi predšolskih otrok z mladostniki so te razlike postale statistično značilne. Izpostavljenost pri dojenčkih/malčkih je bila sorazmerno visoka.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij splošne farmakologije, genotoksičnosti in kancerogenosti zdravila ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah toksičnosti zdravila pri ponavljajočih se odmerkih je uporaba losartana povzročila zmanjšanje eritrocitnih parametrov (števila eritrocitov, hemoglobina, hematokrita), zvišanje vrednosti N-sečnine v serumu in občasno zvišanje vrednosti kreatinina v serumu, zmanjšanje mase srca (brez histološke povezave) in spremembe v prebavilih (lezije na sluznici, razjede, erozije, krvavitve). Tako kot druge snovi, ki neposredno vplivajo na sistem renin-angiotenzin, ima tudi losartan neželene učinke na pozni razvoj ploda, kar povzroči smrt ploda in malformacije.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Jedro tablete:

laktoza monohidrat  
predgeliran koruzni škrob  
mikrokristalna celuloza  
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hidroksipropilceluloza  
hipromeloza  
titanov dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Zdravilo shranjujte v originalni ovojnini.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz aluminija in PE/PVDC

Pakiranja po 10, 14, 20, 21, 28, 28 (koledarsko pakiranje), 30, 50 x 1, 56, 60, 98, 98 (koledarsko pakiranje), 100, 210, 280 tablet.

HDPE vsebniki: HDPE vsebniki z sušilnim sredstvom silikagelom v polipropilenskem pokrovu, ki vsebujejo 100 in 250 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih 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. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

Losartan Mylan 50 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-434/11, pakiranje 28 tablet

Losartan Mylan 50 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-435/11, pakiranje 98 tablet

Losartan Mylan 100 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-436/11, pakiranje 28 tablet

Losartan Mylan 100 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-437/11, pakiranje 98 tablet

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve pridobitve: 10.01.2008

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

13.02.2013