

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Losartan/hidroklorotiazid Mylan 50 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Losartan/hidroklorotiazid Mylan 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Losartan/hidroklorotiazid 50 mg/12,5 mg

Ena tableta kot zdravilni učinkovini vsebuje 50 mg kalijevega losartanata in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Losartan/hidroklorotiazid Mylan 100 mg/25 mg

Ena tableta kot zdravilni učinkovini vsebuje 100 mg kalijevega losartanata in 25 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi

Losartan/hidroklorotiazid Mylan 50 mg/12,5 mg

Ena tableta vsebuje 120 mg laktoze monohidrat.

Losartan/hidroklorotiazid Mylan 100 mg/25 mg

Ena tableta vsebuje 240 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

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

Rumena, filmsko obložena, ovalna, bikonveksna tableta z zaobljenim robom in z vtisnjeno oznako 'M' na eni in 'LH4' na drugi strani.

Losartan/hidroklorotiazid Mylan 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rumena, filmsko obložena, ovalna, bikonveksna tableta z zaobljenim robom in z vtisnjeno oznako 'M' na eni in 'LH6' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Mylan je indicirano za zdravljenje esencialne hipertenzije pri bolnikih, pri katerih krvni tlak samo z losartanom ali samo s hidroklorotiazidom ni ustrezno nadzorovan.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Mylan se lahko jemlje sočasno z drugimi antihipertenzivnimi zdravili.

Tablete Losartan/hidroklorotiazid Mylan je treba pogoltniti s kozarcem vode. Zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Mylan se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Hipertenzija

Kombinacija losartan/hidroklorotiazid ni namenjena začetnemu zdravljenju, ampak bolnikom, pri katerih krvni tlak samo s kalijevim losartanatom ali samo s hidroklorotiazidom ni ustrezno nadzorovan.

Priporočamo titriranje odmerkov s posameznima učinkovinama (losartanom in hidroklorotiazidom).

Če je klinično primerno, lahko pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno nadzorovan, takoj preidete z zdravljenja z eno učinkovino na zdravljenje s fiksno kombinacijo.

Običajni vzdrževalni odmerek zdravila Losartan/hidroklorotiazid Mylan je ena tableta zdravila Losartan/hidroklorotiazid Mylan 50 mg/12,5 mg (losartan 50 mg/hidroklorotiazid 12,5 mg) enkrat na dan. Pri bolnikih, ki se na zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Mylan 50 mg/12,5 mg ne odzivajo ustrezno, lahko odmerek povečate na eno tableto zdravila Losartan/hidroklorotiazid Mylan 100 mg/25 mg (losartan 100 mg/hidroklorotiazid 25 mg) enkrat na dan. Največji odmerek je ena tableta zdravila Losartan/hidroklorotiazid Mylan 100 mg/25 mg enkrat na dan. Antihipertenzivni učinek je dosežen večinoma v treh do štirih tednih po začetku zdravljenja. Zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Mylan 100 mg/12,5 mg (losartan 100 mg/hidroklorotiazid 12,5 mg) je na voljo za bolnike, ki ob zdravljenju z zdravilom losartan 100 mg potrebujejo dodaten nadzor krvnega tlaka.

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic in bolnikih na hemodializi

Bolnikom z zmerno okvaro ledvic (to je z očistkom kreatinina 30–50 ml/min) začetnega odmerka ni treba prilagoditi. Kombinacije losartan/hidroklorotiazid ne priporočamo bolnikom na hemodializi. Tablet losartan/hidroklorotiazid ne smejo jemati bolniki s hudo okvaro ledvic (to je z očistkom kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

Uporaba pri bolnikih z zmanjšanim znotrajžilnim volumnom

Pred uporabo tablet z losartanom in hidroklorotiazidom je treba uravnati znotraj žilni volumen in/ali količino natrija.

Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter

Zdravilo losartan/hidroklorotiazid je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Uporaba pri starejših

Pri starejših odmerka običajno ni treba prilagoditi.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (< 18 let)

Izkušenj pri otrocih in mladostnikih ni. Zato se kombinacije losartan/hidroklorotiazid pri otrocih in mladostnikih ne sme uporabljati.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za losartan, derivate sulfonamidov (kot je hidroklorotiazid) ali katerokoli pomožno snov.
- Na zdravljenje neodzivna hipokaliemija ali hiperkalcemija.
- Huda okvara jeter, holestaza in obstrukcija žolča.
- Refraktorna hiponatriemija.
- Simptomatska hiperurikemija/protin.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda okvara ledvic (tj. očistek kreatinina < 30 ml/min).
- Anurija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Losartan

Angioedem

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

Hipotenzija in zmanjšan intravaskularni volumen

Simptomatska hipotenzija, posebej po prvem odmerku, se lahko pojavi pri bolnikih z zmanjšanim znotraj žilnim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija zaradi zdravljenja z velikimi odmerki diuretikov, diete z omejitvijo vsebnostjo soli v hrani, driske ali bruhanja. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Losartan/hidroklorotiazid Mylan je treba ta stanja uravnati (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Elektrolitska neravnovesja

Pri bolnikih z okvaro ledvic, s sladkorno boleznijo ali brez nje, so pogosta elektrolitska neravnovesja, ki jih je potrebno urediti. Zato je treba pozorno spremljati plazemske koncentracije kalija ter očistek kreatinina, še posebej pri bolnikih s srčnim popuščanjem in očistkom kreatinina 30–50 ml/min.

Sočasne uporabe diuretikov, ki varčujejo s kalijem, kalijevih dodatkov in nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ter kombinacije losartan/hidroklorotiazid ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Okvara delovanja jeter

Glede na farmakokinetične podatke, ki kažejo pomembno zvišanje plazemskih koncentracij losartana pri bolnikih s cirozo, je treba pri bolnikih, ki so kdaj imeli blago do zmerno okvaro jeter, zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Mylan uporabljati previdno. Izkušenj z zdravljenjem z losartanom pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni. Zato je zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Mylan pri bolnikih s hudo okvaro jeter kontraindicirano (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Okvara delovanja ledvic

Zaradi zaviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron so poročali o spremembah delovanja ledvic, vključno z odpovedjo ledvic (še posebej pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic odvisno od sistema renin-angiotenzin-aldosteron, kot je pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali že obstoječim poslabšanjem delovanja ledvic).

Tako kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, so pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije ene same ledvice poročali o zvišanju sečnine v krvi in kreatinina v serumu. Te spremembe delovanja ledvic so po prekinitvi zdravljenja lahko reverzibilne. Losartan je treba pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije ene same ledvice uporabljati previdno.

Presaditev ledvice

Izkušenj pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvice ni.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolniki s primarnim aldosteronizmom se na zdravljenje z antihipertenzivnimi zdravili, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin, večinoma ne odzovejo. Zato uporabe tablet Losartan/hidroklorotiazid Mylan ne priporočamo.

Koronarna srčna bolezen in možganskožilna bolezen

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

Srčno popuščanje

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem z okvaro ledvic ali brez nje obstaja, tako kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, tveganje za hudo arterijsko hipotenzijo in (pogosto akutno) okvaro ledvic.

Zožitev aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri drugih vazodilatatorjih je posebna previdnost indicirana pri bolnikih, ki imajo zožitev aortne ali mitralne zaklopke ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Etnične razlike

Tako kot zaviralci angiotenzinske konvertaze, so tudi losartan in drugi antagonisti angiotenzina pri zmanjševanju krvnega tlaka pri temnopoltih manj učinkoviti kot pri ostalih rasah, verjetno zaradi prevladovanja nizkih vrednosti renina pri temnopoltih bolnikih s hipertenzijo.

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II 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 antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti 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/tekočin

Kot pri vsakem antihipertenzivnem zdravljenju se lahko pri nekaterih bolnikih pojavi simptomatska hipotenzija. Bolnike je treba nadzorovati zaradi morebitnega pojava kliničnih znakov neravnovesja tekočin ali elektrolitov, npr. zmanjšanja volumna, hiponatriemije, hipokloremične alkaloze, hipomagneziemija ali hipokaliemije, ki se lahko pojavijo med vmesno drisko ali bruhanjem. Pri takih bolnikih je treba v primernih intervalih periodično spremljati elektrolite v serumu. V vročem vremenu se pri bolnikih z edemi lahko pojavi dilucijska hiponatriemija.

Presnovni in endokrini učinki

Zdravljenje s tiazidi lahko poslabša toleranco za glukozo. V tem primeru je lahko treba prilagoditi odmerjanje antidiabetičnega zdravila, vključno z inzulinom (glejte poglavje 4.5). Med zdravljenjem s tiazidi se lahko prikaže do tedaj prikrita sladkorna bolezen.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija v urin, kar lahko povzroči občasno in rahlo zvišanje kalcija v serumu. Izrazita hiperkalcemija je lahko pokazatelj skritega hiperparatiroidizma. Jemanje tiazidov je treba prekiniti pred izvedbo testov paratiroidne funkcije.

Diuretično zdravljenje s tiazidi lahko povzroči dvig koncentracije holesterola in trigliceridov.

Zdravljenje s tiazidi lahko pri nekaterih bolnikih povzroči hiperurikemijo in/ali protin. Losartan znižuje koncentracijo sečne kisline, zato v kombinaciji s hidroklorotiazidom ublaži hiperurikemijo, ki jo povzroči diuretik.

Okvara jeter

Tiazide je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro jetrne funkcije ali napredovalo boleznijo jeter, ker lahko povzročijo intrahepatično holestazo in zaradi manjših sprememb razmerja tekočin in elektrolitov izzovejo jetrno komo.

Zdravilo Losartan/hidroklorotiazid Mylan je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Drugo

Pri bolnikih, ki jemljejo tiazide, se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije ne glede na to, ali so kdaj imeli alergije ali bronhialno astmo, ali ne. Pri uporabi tiazidov so poročali tudi o poslabšanju ali aktivaciji sistemskega eritematoznega lupusa.

Pomožna snov

Zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. 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. Kliničnih posledic teh interakcij niso ovrednotili.

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

Kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na izločanje natrija, se lahko zmanjša izločanje litija. Zato je treba v primeru, ko mora bolnik sočasno z antagonisti receptorjev angiotenzina II jemati litijeve soli, pozorno spremljati količino litija v serumu.

Če se antagonisti angiotenzina II uporabljajo sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) (tj. selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino v protivnetnih odmerkih) in neselektivnimi NSAID se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II ali diuretikov in NSAID 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 treba uporabljati previdno, še posebej pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani. Razmisliti je treba o kontroli delovanja ledvic takoj po začetku zdravljenja in periodično med zdravljenjem.

Pri nekaterih bolnikih z oslABLJENIM delovanjem ledvic, ki se zdravijo z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, lahko sočasna uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II povzroči nadaljnje slabšanje delovanja ledvic. Ti učinki so običajno reverzibilni.

Druge učinkovine, ki povzročajo hipotenzijo, kot so triciklični antidepresivi, antipsihotiki, baklofen, amifostin: sočasna uporaba 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 ali antidepresivi
Okrepijo lahko ortostatsko hipotenzijo.

Antidiabetična zdravila (peroralna zdravila in insulin)

Zdravljenje s tiazidi lahko vpliva na toleranco za glukozo. Lahko je potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnega zdravila. Metformin je treba 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

Stopnjujejo pomanjkanje elektrolitov, še posebej hipokaliemijo.

Presorni amini (npr. adrenalin)

Možna je zmanjšana odzivnost na presorne amine, vendar ne toliko, da bi to oviralo njihovo uporabo.

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin)

Možna je povečana odzivnost na mišični relaksant.

Litij

Diuretiki zmanjšajo ledvični očistek litija in s tem zelo povečajo tveganje za toksičnost litija. Sočasne uporabe zato ne priporočamo.

Zdravila za zdravljenje protina (probenecid, sulfipirazon in alopurinol)

Morda je treba prilagoditi odmerjanje urikozurčnih zdravil, ker lahko hidroklorotiazid poveča količino sečne kisline v serumu. Morda je treba povečati odmerke probenecida ali sulfipirazona. Sočasna uporaba tiazida lahko poveča pojavnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Antiholinergiki (npr. atropin, biperiden)

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

Citotoksična zdravila (npr. ciklofosfamid, metotreksat)

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

Salicilati

V primeru velikih odmerkov salicilatov lahko hidroklorotiazid poveča toksični učinek salicilatov na centralno živčevje.

Metildopa

Poročali so o posameznih primerih hemolitične anemije pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in metildope.

Ciklosporin

Sočasno zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje za hiperurikemijo in s protinom povezane zaplete.

Glikozidi digitalisa

S tiazidi povzročena hipokaliemija ali hipomagneziemija lahko vzpodbudi nastanek z digitalisom povzročenih srčnih aritmij.

Zdravila, na katera vplivajo spremenjene vrednosti kalija v serumu

Periodično spremljanje vrednosti kalija v serumu in EKG priporočamo, kadar se kombinacija losartan/hidroklorotiazid uporablja z zdravili, na katera vplivajo spremembe količine kalija v serumu (npr. glikozidi digitalisa in antiaritmiki), in z naslednjimi zdravili, ki povzročajo *torsades de pointes* (ventrikularno tahikardijo) (vključno z nekaterimi antiaritmiki), katere glavni povzročitelj je hipokaliemija:

- antiaritmiki razreda Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, disopiramid)
- antiaritmiki razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- nekateri antipsihotiki (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- drugi (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vinkamin i.v.)

Kalcijeve soli

Tiazidni diuretiki lahko povečajo količino kalcija v serumu zaradi njegovega zmanjšanega izločanja. Če morate predpisati dodatke kalcija, morate spremljati količino kalcija v serumu in ustrezno prilagoditi odmere kalcija.

Vpliv na laboratorijske teste

Zaradi svojih učinkov na presnovo kalcija lahko tiazidi vplivajo na izvid testov paratiroidne funkcije (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 rehidrirati.

Amfotericin B (parenteralni), kortikosteroidi, ACTH, kontaktna odvajala ali glicirizin (v sladkem korenu)

Hidroklorotiazid lahko poslabša neravnovesje elektrolitov, še posebej hipokaliemijo.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Antagonisti receptorjev angiotenzina II (AIIRAs:)

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Uporaba antagonistov angiotenzina II 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 kontrolnih 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 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. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost 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 poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

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

Hidroklorotiazid:

Izkušnje s hidroklorotiazidom med nosečnostjo, še posebej v prvem trimesečju, so omejene. Študije na živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja placento. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogrozi fetu-

placentalno perfuzijo in pri plodu ali novorojenčku povzroči simptome, podobne zlatenici, motnje ravnovesja elektrolitov in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje edemov v nosečnosti, nosečniške hipertenzije ali preeklampsije zaradi nevarnosti za zmanjšanje volumna plazme in placentalne hipoperfuzije brez koristnega učinka na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, kjer ne moremo uporabiti drugega zdravljenja.

Dojenje

Antagonisti receptorjev angiotenzina II (AIIAs:)

Ker ni razpoložljivih podatkov o uporabi kombinacije losartan/hidroklorotiazida med dojenjem, uporaba le-te ni priporočljiva. Prednost je treba dati alternativnemu zdravljenju z bolj uveljavljenim varnostnim profilom med dojenjem, predvsem pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

Hidroklorotiazid:

Hidroklorotiazid se v majhnem obsegu izloča v materino mleko. Ker lahko tiazidi v visokih odmerkih povečujejo diurezo in zavrejo tvorbo materinega mleka, uporaba kombinacije losartan/hidroklorotiazid med dojenjem ni priporočljiva. V primeru nadaljevanja jemanja kombinacije losartan/hidroklorotiazida v obdobju dojenja je potrebno uporabiti najmanjši še delujoči odmerek.

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 pri vožnji ali upravljanju s stroji treba upoštevati, da se pri antihipertenzivnem zdravljenju občasno lahko pojavita omotica ali dremavost, še posebej na začetku zdravljenja ali pri povečanju odmerka.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj naštetih neželenih učinkov so razvrščeni glede na organski sistem in pogostnost 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: $\leq 1/10.000$

neznana pogostnost: (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V kliničnih preskušanjih s kalijevim losartanatom in hidroklorotiazidom niso opazili nobenih neželenih učinkov, značilnih za to kombinacijo učinkovin. Neželeni učinki so bili omejeni na tiste, ki so jih že predhodno opazili pri kalijevem losartanatu in/ali hidroklorotiazidu.

V kontroliranih kliničnih preskušanjih pri esencialni hipertenziji je bila omotica edini neželeni učinek, o katerem so poročali kot o z zdravilom povezanim neželenem učinku, ki se je pojavil pri 1 % ali več bolnikov, zdravljenih z losartanom in hidroklorotiazidom, in pogosteje kot pri placebo.

Poleg teh učinkov, so po prihodu zdravila na trg poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

redki: hepatits

Preiskave

redki: hiperkaliemija, zvišanje ALT

Dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri eni od učinkovin in so lahko možni neželeni učinki kombinacije kalijev losartanat/hidroklorotiazid, so:

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: anksioznost, anksiozne motnje, panične motnje, zmedenost, depresija, nenormalne sanje, motnje spanja, zaspanost, motnje spomina

Bolezni živčevja

pogosti: glavobol, omotica

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

Očesne bolezni

občasni: zamegljen vid, pekoč občutek/občutek zbadanja v očesu, konjunktivitis, zmanjšana ostrina vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

občasni: vrtoglavica, tinitus

Srčne bolezni

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

Žilne bolezni

občasni: vaskulitis

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti: kašelj, okužba zgornjih dihal, zamašen nos, sinuzitis, težave s sinusi

občasni: nelagodje v žrelu, faringitis, laringitis, dispneja, bronhitis, krvavitev iz nosu, rinitis, respiratorna kongestija

Bolezni prebavil

pogosti: bolečine v trebuhu, navzea, driska, dispepsija

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

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

neznana pogostnost: nenormalno delovanje jeter

Bolezni kože in podkožja

občasni: alopecija, dermatitis, suha koža, eritem, zardevanje, fotosenzitivnost, srbenje, izpuščaji, urtikarija, znojenje

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogosti: mišični krči, bolečina v hrbtu, bolečina v nogi, mialgija

občasni: boleča roka, otekel sklep, boleče koleno, mišično-skeletne bolečine, bolečine v rami, togost, artralgija, artritis, bolečina v kolku, fibromialgija, šibkost mišic

neznana pogostnost: rabdomioliza

Bolezni sečil

občasni: nokturija, pogosto uriniranje, okužba urinarnega trakta

Motnje reprodukcije in dojk

občasni: zmanjšan libido, impotenca

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti: astenija, utrujenost, bolečina v prsnem košu

občasni: edem obraza, povišana telesna temperatura

Preiskave

pogosti: hiperkaliemija, blago znižan hematokrit in hemoglobin

občasni: blago zvišanje vrednosti sečnine in kreatinina v serumu

zelo redki: zvišanje 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: glavobol

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, krči, draženje želodca, navzea, bruhanje, diareja, zaprtje

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

občasni: zlatenica (intrahepatična holestaza), vnetje trebušne slinavke

Bolezni kože in podkožja

občasni: fotosenzitivnost, urtikarija, toksična epidermalna nekroza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

občasni: mišični krči

Bolezni sečil

občasni: glikozurija, intersticijski nefritis, motnje delovanja ledvic, odpoved ledvic

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije
občasni: povišana telesna temperatura, omotica

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Losartan/hidroklorotiazid Mylan nimamo specifičnih informacij. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Zdravljenje z zdravilom Losartan/hidroklorotiazid Mylan je treba prekiniti in bolnika pozorno opazovati. Priporočeni ukrepi zajemajo izzvanje bruhanja, če je bilo zdravilo zaužito pred kratkim, ter korekcijo dehidracije, elektrolitskega neravnovesja, hepatične kome in hipotenzije po ustaljenih postopkih.

Losartan

Podatki o prevelikem odmerjanju pri ljudeh so omejeni. Najverjetnejša simptoma prevelikega odmerjanja bi bila hipotenzija in tahikardija; bradikardija se lahko pojavi zaradi parasimpatične (vagalne) stimulacije. Če bi se pojavila simptomatska hipotenzija, je potrebno podporno zdravljenje.

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

Hidroklorotiazid

Najpogostejši znaki in simptomi, ki so jih opazili, so tisti, ki jih povzročata zmanjšana količina elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracija zaradi močne diureze. Če je bolnik vzel tudi digitalis, lahko hipokaliemija izzove srčne aritmije.

Količine hidroklorotiazida, ki se odstrani s hemodializo, niso ugotovili.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Losartan/hidroklorotiazid

Učinkovini losartan in hidroklorotiazid imata aditivni učinek na zniževanje krvnega tlaka, saj ga v kombinaciji znižata bolj kot vsaka učinkovina posebej. Domnevajo, da je ta učinek posledica komplementarnega delovanja obeh učinkovin. Rezultat diuretičnega delovanja hidroklorotiazida je povečanje plazemske reninske aktivnosti in izločanje aldosterona, znižanje koncentracije kalija v serumu in povečanje koncentracije angiotenzina II. Losartan zavira vse fiziološko pomembne učinke angiotenzina II in z zaviranjem aldosterona lahko zmanjša izgubo kalija, ki jo povzroči diuretik.

Losartan ima blag in prehodni urikozurikni učinek. Hidroklorotiazid povzroča zmerno povečanje koncentracije sečne kisline. Tako kombinacija losartana in hidroklorotiazida teži k zniževanju z diuretikom povzročene hiperurikemije.

Antihipertenzivni učinek losartana in hidroklorotiazida se vzdržuje 24 ur. V kliničnih študijah, ki so trajale vsaj eno leto, se je med rednim zdravljenjem antihipertenzivni učinek vzdrževal. Zdravljenje z losartanom in hidroklorotiazidom ni imelo klinično pomembnega vpliva na srčno frekvenco kljub pomembnemu znižanju krvnega tlaka. V kliničnih preskušanjih se je po 12-tedenskem zdravljenju z losartanom 50 mg/hidroklorotiazidom 12,5 mg diastolični krvni tlak, izmerjen sede tik pred naslednjim odmerkom, znižal za povprečno 13,2 mmHg.

Kombinacija losartan/hidroklorotiazid je učinkovita za znižanje krvnega tlaka pri moških in ženskah, pri temnopoltih in ostalih rasah, pri mlajših (< 65 let) in starejših (≥ 65 let) bolnikih in je učinkovita za vse stopnje hipertenzije.

Losartan

Losartan je sintetični peroralni antagonist angiotenzina II (tipa AT₁). Angiotenzin II, močan vazokonstriktor, je primarni aktivni hormon sistema renin-angiotenzin in pomemben faktor v patofiziologiji hipertenzije. Angiotenzin II se veže na AT₁ receptorje, ki se nahajajo v številnih tkivih (npr. gladkih mišicah krvnih žil, nadledvični žlezi, ledvicah in srcu), in sproži več pomembnih bioloških učinkov, vključno z vazokonstrikcijo in sproščanjem aldosterona. Angiotenzin II pospešuje tudi proliferacijo celic gladkih mišic.

Losartan selektivno blokira AT₁ receptor. *In vitro* in *in vivo* losartan in njegov farmakološko aktivni karboksikislinski presnovek E-3174 blokirata vse fiziološko pomembne učinke angiotenzina II, ne glede na njegov izvor ali sintezno pot.

Losartan nima agonističnega učinka niti ne zavira drugih hormonskih receptorjev ali ionskih kanalov, pomembnih za srčno-žilno regulacijo. Nadalje, losartan ne zavira ACE (kininaze II), encima, ki razgrajuje bradikinin. Posledično ne okrepi z bradikininom povezanih neželenih učinkov.

Med dajanjem losartana odsotnost negativne povratne zveze angiotenzina II na izločanje renina povzroči povečano aktivnost renina v plazmi. Povečana aktivnost renina v plazmi povzroči povečanje koncentracije angiotenzina II v plazmi. Kljub tem povečanjem pa se ohranjata antihipertenzivna aktivnost in zmanjševanje koncentracije aldosterona v plazmi, kar kaže na učinkovito blokado receptorjev za angiotenzin II. Po prekinitvi zdravljenja z losartanom so aktivnost renina v plazmi in vrednosti angiotenzina II v 3 dneh padle na začetne vrednosti.

Oba, losartan in njegov osnovni aktivni presnovek, imata precej večjo afiniteto za AT₁ receptor kot za AT₂ receptor. Aktivni presnovek je 10- do 40-krat bolj aktiven kot losartan (v isti količini).

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 4.131 bolniki pokazala, da je bila pojavnost kašlja iz spontanih poročil pri bolnikih, zdravljenih z losartanom, podobna (3,1 %) kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (2,6 %) ali hidroklorotiazid (4,1 %), medtem ko je bila pojavnost pri zaviralcih ACE 8,8 %.

Pri bolnikih s hipertenzijo in proteinurijo, ki nimajo sladkorne bolezni, dajanje kalijevega losartanata pomembno zmanjša proteinurijo, frakcijsko izločanje albumina in IgG. Losartan ne spremeni hitrosti glomerulne filtracije, zniža 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 ventrikla so 25 mg in 50 mg odmerki losartana povzročili pozitivne hemodinamične in nevrohormonske učinke, za katere so bili značilni povečan srčni indeks in zmanjšanje pljučnega kapilarnega zagozditvenega tlaka, sistemskega vaskularnega upora, povprečnega sistemskega arterijskega tlaka in srčne frekvence ter zmanjšanje ravni cirkulirajočega aldosterona in noradrenalina. Pojav hipotenzije je bil pri teh bolnikih s srčnim popuščanjem odvisen od odmerka.

Študije hipertenzije

V kontroliranih 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 odmerku so v primerjavi z meritvami 5–6 ur po odmerku pokazale 24-urno znižanje krvnega tlaka; ohranjen je bil naravni vsakodnevni ritem. Znižanje

krvnega tlaka ob koncu odmernega intervala je znašalo približno 70–80 % učinka, ki so ga opazili 5–6 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 zdravljenju bolnikov s hipertenzijo moškega in ženskega spola, tako mlajših (mlajših od 65 let) kot starejših.

Študija LIFE

Študija LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*; Zdravljenje z losartanom za zmanjšanje končnih opazovanih dogodkov pri bolnikih s hipertenzijo) je bila randomizirana, trojno slepa študija s primerjalnim zdravilom. Vključevala je 9193 bolnikov s hipertenzijo, 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 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, antagonistov angiotenzina II ali beta zaviralcev.

Spremljanje je povprečno trajalo 4,8 let.

Primarni opazovani dogodek sta predstavljali srčno-žilna obolevnost in smrtnost, merjeni z zmanjšanjem kombinirane pojavnosti smrti zaradi srčno-žilnih 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-odstotni interval zaupanja 0,77–0,98). To so prisodili predvsem zmanjšanju pojavnosti možganske kapi. Zdravljenje z losartanom je v primerjavi z atenololom zmanjšalo tveganje za možgansko kap za 25 % ($p=0,001$; 95-odstotni interval zaupanja 0,63–0,89). Deleži smrti zaradi srčno-žilnih vzrokov in miokardnega infarkta med obema skupinama niso bili pomembno različni.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja tiazidnih diuretikov ni popolnoma znan. Tiazidi vplivajo na renalni tubularni mehanizem reabsorpcije elektrolitov in tako neposredno povečujejo izločanje natrija in klorida v približno enakih količinah. Z diuretičnim učinkom hidroklorotiazid zmanjša volumen plazme, poveča reninsko aktivnost v plazmi ter poveča izločanje aldosterona, s posledičnim povečanjem kalija v urinu in zmanjšanjem bikarbonata, in zmanjša količino kalija v serumu. Zanko renin-aldosteron uravnava angiotenzin II, zato sočasna uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II zaustavi izgubo kalija, povezano s tiazidnimi diuretiki.

Po peroralni uporabi se diureza začne v 2 urah, maksimum doseže v 4 urah in traja 6 do 12 ur, antihipertenzivni učinek pa traja do 24 ur.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Losartan

Po peroralnem zaužitju se losartan dobro absorbira in je podvržen presnovi prvega prehoda, kjer nastajajo aktivni karboksikislinski presnovek in ostali neaktivni presnovki. Sistemska biološka uporabnost losartana je približno 33 %. Povprečne najvišje koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka so dosežene po 1 oz. 3–4 urah. Zaužitje zdravila med standardiziranim obrokom ni imelo nobenega klinično pomembnega vpliva na plazemski koncentracijski profil losartana.

Porazdelitev

Losartan

Tako losartan kot njegov aktivni presnovek sta v ≥ 99 % vezana na plazemske beljakovine, predvsem na albumin. Volumen porazdelitve losartana je 34 litrov. Študije na podganah kažejo, da losartan v zelo majhnem deležu, če sploh, prehaja skozi krvno-možgansko bariero.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid prehaja skozi placento, vendar ne prehaja krvno-možganske bariere. Izloča se v materinem mleku.

Presnova

Losartan

Približno 14 % intravensko ali peroralno danega odmerka losartana se pretvori v njegov aktivni presnovek. Radioaktivnost plazme po peroralni in intravenski aplikaciji s ^{14}C označenega kalijevega losartanata pripisujemo predvsem losartanu in njegovemu aktivnemu presnovku. Minimalno pretvorbo losartana v njegov aktivni presnovek so opazili pri približno enem odstotku posameznikov v študijah.

Poleg aktivnega presnovka se tvorijo tudi neaktivni presnovki, vključno z dvema večjima, ki nastaneta s hidrosilacijo butilne stranske verige, in enim manjšim, N-2 tetrazol glukuronidom.

Izločanje

Losartan

Plazemski očistek losartana je približno 600 ml/min, njegovega aktivnega presnovka pa 50 ml/min. Ledvični očistek losartana je približno 74 ml/min, njegovega aktivnega presnovka pa 26 ml/min. Po peroralnem odmerku losartana se približno 4 % zaužitega odmerka izloči v urin nespremenjenega, približno 6 % zaužitega odmerka pa v obliki aktivnega presnovka. Farmakokinetiki losartana in njegovega aktivnega presnovka sta linearni za peroralne odmerke kalijevega losartanata v odmerku do 200 mg.

Po peroralnem zaužitju plazemske koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka padajo poliekspONENTNO, pri čemer je končni razpolovni čas losartana približno 2 uri, njegovega aktivnega presnovka pa 6–9 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 skozi ledvice. Po peroralnem odmerku s ^{14}C označenega losartana pri človeku najdemo približno 35 % radioaktivnosti v urinu, 58 % pa v blatu.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se ne presnavlja, ampak se hitro izloči skozi ledvice. Po najmanj 24-urnem spremljanju plazemskih koncentracij so opazili spremenljiv plazemski razpolovni čas med 5,6 in 14,8 urami. Vsaj 61 % peroralnega odmerka se izloči nespremenjenega v 24 urah.

Značilnosti pri bolnikih

Losartan-hidroklorotiazid

Plazemske koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka ter absorpcija hidroklorotiazida pri starejših bolnikih s hipertenzijo niso bile pomembno drugačne od tistih pri mladih bolnikih s hipertenzijo.

Losartan

Pri bolnikih z blago do zmerno alkoholno cirozo jeter so bile plazemske koncentracije losartana oz. njegovega aktivnega presnovka po peroralni aplikaciji 5- in 1,7-krat večje od tistih pri mladih moških prostovoljcih.

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij splošne farmakologije, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Toksični potencial kombinacije losartan/hidroklorotiazid so ovrednotili v študijah kronične toksičnosti, ki so trajale do šest mesecev, pri podganah in psih, ki so jim kombinacijo dajali peroralno. Spremembe, ki so jih opazili v teh študijah s kombinacijo, so bile večinoma zaradi losartana. Uporaba kombinacije losartan/hidroklorotiazid je povzročila zmanjšanje eritrocitnih parametrov (števila eritrocitov, hemoglobina, hematokrita) in povečanje količine N-sečnine v serumu, zmanjšanje teže srca (brez histološke povezave) in spremembe v prebavilih (poškodbe, razjede, erozije in krvavitve mukozne membrane).

Pri podganah ali kuncih, ki so prejeli kombinacijo losartan/hidroklorotiazid, niso odkrili teratogenosti. Pri podganah so škodljive učinke na plod, ki so se pokazali z rahlim povečanjem pojavnosti odvečnih reber v generaciji F₁, opazili, če so samice zdravili pred in med brejostjo. Kot so opazili v študijah s samim losartanom, so se neželeni fetalni in neonatalni učinki, ki so vključevali toksičnost za ledvice in smrt ploda, pojavili, če so breje podgane prejemale kombinacijo losartan/hidroklorotiazid med visoko brejostjo in/ali dojenjem.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

mikrokristalna celuloza (PH113)
laktoza monohidrat
predgelirani koruzni škrob
magnezijev stearat

Losartan-hidroklorotiazid Mylan 50 mg/12,5 mg

Filmska obloga (OPADRY rumena 20A82674):

hidroksipropilceluloza (E463)
titanov dioksid (E171)
hipromeloza 6cP (E464)
kinolinsko rumeno (E104)
karnauba vosek

Losartan/hidroklorotiazid Mylan 100 mg/25 mg:

Filmska obloga (OPADRY rumena 20A82794):

hidroksipropilceluloza (E463)
titanov dioksid (E171)
hipromeloza 15cP (E464)
kinolinsko rumeno (E104).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

- Bele neprosojne HDPE platenke s polipropilenskim (PP) pokrovčkom v pakiranjih po 100 tablet.
- Beli neprosojni PVC/PE/PVdC pretisni omoti s prevleko iz aluminijaste folije v pakiranjih po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 280 in 500 tablet. Koledarsko pakiranje po 28 tablet.

Pakiranja za bolnišnično uporabo so po 112, 280 in 500 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

5363-I-1709/11 (50 mg/12,5 mg)

5363-I-1710/11 (100 mg/25 mg)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

12.09.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14.01.2013