

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ LOPRIL®

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Lopril® таблети од 10 mg.
lisinopril

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи:

Лизиноприл 10,00 mg (во форма на лизиноприл дихидрат).

За целосната листа на ексципиенси, видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети

Округли таблети со жолта боја, со рамна мазна површина и неоштетени рабови, со втисната делбена линија на средината.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБИНИ

4.1. ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

- **Хипертензија**

Терапија на хипертензија (видете дел 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

- **Срцева слабост**

Терапија на симптоматска срцева слабост.

- **Акутен инфаркт на миокард**

Краткотраен третман (6 недели) кај хемодинамски стабилни пациенти во првите 24 часа од акутен инфаркт на миокардот.

- **Бубрежни компликации на дијабетес мелитус**

Терапија на бубрежна болест кај хипертензивни пациенти со тип 2 diabetes mellitus и почетна нефропатија (видете дел 5.1).

4.2. ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА ДАВАЊЕ

Начин на употреба



LOPRIL® таблетите од 10 mg треба да се примаат перорално во единечна дневна доза. Како и сите други лекови кои се примаат еднаш на ден, така и LOPRIL® таблетите од 10 mg треба да се земаат во приближно исто време секој ден. Храната не влијае на апсорпцијата на LOPRIL® таблетите од 10 mg.

Дозирањето е индивидуално во согласност со карактеристиките на пациентот и реакцијата на крвниот притисок (видете дел 4.4).

Дозирање

Хипертензија

Лизиноприл може да се користи како монотерапија или во комбинација со други антихипертензивни лекови (видете дел 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Почетна доза

Кај пациенти со хипертензија препорачаната почетна доза е 10 mg. Пациенти со силно активиран ренин-ангиотензин-алдостерон систем (особено пациенти со реноваскуларна хипертензија, недостаток на сол и/или волумен на циркулирачка течност, срцева декомпензација или тешка хипертензија) може да имаат дополнителен пад на крвниот притисок кој ќе следи по почетната доза. Кај таквите пациенти се препорачува почетна доза од 2.5-5 mg и почетокот на терапијата да се одвива под медицински надзор. Во случај на нарушена ренална функција се препорачува примена на пониска почетна доза (видете табела 1 подолу).

Доза на одржување

Вообичаена доза на одржување е 20 mg, примени во единечна дневна доза. Општо земено, доколку бараното терапевтско дејство не се постигне во период од 2-4 недели со одреден начин на дозирање, дозата може да се зголеми. Максималните дози употребени во долготрајни, контролирани клинички испитувања се 80 mg/ден.

Пациенти на терапија со диуретици

После почетокот на терапија со лизиноприл може да се јави симптоматска хипотензија. Ова е поверојатно да настане кај пациенти кои моментално се третираат со диуретици. Се препорачува внимание затоа што кај овие пациенти може да постои недостаток на волумен на циркулирачка течност и/или сол. Доколку е можно треба да се прекине со употреба на диуретикот 2-3 дена пред почетокот на терапија со лизиноприл. Кај хипертензивни пациенти каде што третманот со диуретик не може да се прекине, терапијата со лизиноприл треба да започне со доза од 5 mg и да се следат бубрежната функција и серумскиот калиум. Дозата на лизиноприл треба да се прилагоди соодветно со одговорот на крвниот притисок.



Доколку е потребно, терапијата со диуретикот може да се продолжи (видете дел 4.4 и 4.5)

Прилагодување на дозата кај пациентите со нарушена ренална функција

Дозата кај овие пациенти треба да се одреди врз основа на клиренсот на креатинин, како што е наведено во табела 1- подолу.

Табела 1.

Клиренс на креатинин (ml/min)	Почетна доза (mg/ден)
< 10 ml/min (вклучувајќи и пациенти на дијализа)	2.5 mg*
10-30 ml/min	2.5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

*Дозата и/или фреквенцијата на дозирање треба да се прилагодат во зависност од одговорот на крвниот притисок.

Дозата треба да се титрира се додека се обезбеди контрола на крвниот притисок или до максимум 40 mg на ден.

Употреба кај деца со хипертензија на возраст од 6-16 години

Препорачаната доза на лекот е 2.5 mg еднаш на ден кај пациентите со телесна тежина < 50 kg, односно 5 mg еднаш на ден кај пациенти со тежина ≥ 50 kg. Дозата од лекот треба индивидуално да се прилагоди. Максималната дневна доза за пациентите со телесна тежина < 50 kg изнесува 20 mg/ден, односно 40 mg/ден за пациентите со телесна тежина ≥ 50 kg. Не се изведени испитувања со примена на дози поголеми од 0.61 mg/kg (или над 40 mg) кај педијатриски пациенти (видете дел 5.1).

Кај децата со нарушена ренална функција треба да се размисли за примена на пониска почетна доза од лекот или за зголемување на временскиот интервал помеѓу дозите.

Срцева слабост

Кај пациенти со симптоматска срцева слабост, лизиноприл треба да се користи како дополнителна терапија на диуретици и каде што е соодветно, на дигиталис и бета-блокатори.

Третманот со лизиноприл може да се почне со апликација на доза од 2.5 mg еднаш на ден, која треба да се прима под медицински надзор за да се следи дејството врз крвниот притисок. Дозата може да се зголемува:

- ✓ во дози не поголеми од 10 mg;



SPC LOPRIL

- ✓ во интервали не помали од 2 недели;
- ✓ до највисока доза која може да ја поднесе пациентот, но не повеќе од 35 mg еднаш на ден.

Прилагодувањето на дозата треба да се врши според клиничкиот одговор на пациентот.

Пациентите со ризик од симптоматска хипотензија, на пример пациенти со недостаток на сол со или без хипонатриемија, пациенти со хиповолемија или пациенти кои примале диуретици, пред да започнат терапија со лизиноприл, доколку е возможно, треба прво да ги регулираат овие состојби. Бубрежната функција и серумскиот натриум мора да се следат (видете дел 4.4).

Дозирање при Акутен инфаркт на миокардот

Пациентите треба да ја примат соодветната терапија: тромболитици, аспирин и бета-блокатори. Заедно со лизиноприл може да се аплицира интравенски или трансдермален глицерил тринитрат.

Почетна доза (први 3 дена после инфаркт)

Терапијата со лизиноприл може да започне во првите 24 часа од појавата на симптомите. Терапијата не треба да се започне доколку систолниот притисок е понизок од 100 mm Hg. Првата доза на лизиноприл е 5 mg дадени перорално, потоа следат 5 mg после 24 часа, 10 mg после 48 часа и потоа 10 mg еднаш на ден. Пациентите со низок систолен притисок (120 mm Hg или помалку) кога ќе ја започнат терапијата или за време на првите 3 дена после инфарктот треба да примаат пониска доза- 2.5 mg аплицирани перорално (видете дел 4.4).

Во случај на нарушена ренална функција (клиренс на креатинин < 80 ml/min), почетната доза на лизиноприл треба да се прилагоди во согласност со клиренсот на креатинин на пациентот (видете табела 1).

Доза на одржување

Дозата на одржување е 10 mg лизиноприл еднаш на ден. Ако се појави хипотензија (систолен крвен притисок $\leq$ 100 mm Hg) дозата на одржување може привремено да се намали од 5 mg еднаш на ден на 2.5 mg доколку е потребно. Доколку постои пролонгиран пад на крвниот притисок (систолен крвен притисок понизок од 90 mm Hg подолго од 1 час) терапијата со лизиноприл треба да се прекине.

Терапијата треба да трае 6 недели после кои пациентот треба да се реевалуира. Пациенти кои развиле симптоми на срцева слабост треба да ја продолжат терапијата со лизиноприл (видете дел 4.2).

Ренални компликации на дијабетес мелитус

Кај хипертензивни пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и почетна нефропатија, дозата е 10 mg лизиноприл еднаш на ден и доколку е



потребно може да биде зголемена до 20 mg еднаш на ден, со цел да се постигне дијастолен крвен притисок помал од 90 mm Hg при седење.

Во случај на нарушена ренална функција (клиренс на креатинин <80 ml/min), почетната доза на лизиноприл треба да се прилагоди соодветно на клиренсот на креатинин на пациентот (видете Табела 1).

Педијатриска популација

Постојат ограничени податоци за ефикасноста и безбедноста од употреба на лизиноприл кај хипертензивни деца на возраст над 6 години. Нема податоци за примена на лизиноприл кај педијатриската популација за други индикации (видете дел 5.1). Заради тоа, лизиноприл може да се употребува кај деца само за третман на хипертензија.

Не се препорачува употреба на лизиноприл кај деца на возраст под 6 години, ниту кај деца со тешко нарушување на реналната функција ($GFR < 30$ ml/min/1.73 m²) (видете дел 5.2).

Постари лица

Во клиничките студии нема промени во ефикасноста и безбедноста од употреба на лекот кај постари лица. Доколку возрасната граница е поврзана со намалување на бубрежната функција, параметрите во табела 1 треба да се употребат за одредување на почетната доза на лизиноприл. Понатаму, дозата треба да се прилагоди согласно промените на крвниот притисок.

Употреба кај пациенти со бубрежна трансплантација

Ефикасноста и безбедноста за употреба на лизиноприл кај пациенти со скорешна бубрежна трансплантација не е утврдена. Затоа третманот со лизиноприл не се препорачува кај овие пациенти.

4.3. КОНТРАИНДИКАЦИИ

- преосетливост кон лизиноприл, кон некоја од помошните состојки на лекот наведени во дел 6.1 или кон било кој друг АКЕ инхибитор;
- историја на ангиоедем поврзана со претходна употреба на терапија со АКЕ инхибитор;
- вроден или идиопатски ангиоедем;
- втор или трет триместер на бременост (видете дел 4.4 и 4.6).
- истовремена употреба на LOPRIL со производи кои содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес мелитус или нарушена ренална функција ($GFR < 60$ ml/min/1.73 m²) (видете дел 4.4, 4.5 и 5.1).



4.4.ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ И МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ

Симптоматска хипотензија

Симптоматска хипотензија ретко се сретнува кај некомплицирани хипертензивни пациенти. Кај хипертензивните пациенти кои примаат лизиноприл хипотензијата поверојатно е да се јави кај пациенти со намалено васкуларно корито на пример од употреба на диуретици, рестрикциона диета на сол, дијализа, дијареја или повраќање, или со тежок облик на ренин-зависна хипертензија (видете дел 4.5 и 4.8). Забележана е симптоматска хипотензија кај пациенти со срцева слабост, со или без бубрежна инсуфициенција. Постои поголема веројатност оваа состојба да се јави кај пациенти со потежок облик на срцева слабост потенцирана од употребата на високи дози на диуретици кои делуваат на хенлеовата петелка, хипонатриемијата или од функционалното бубрежно нарушување. Кај пациенти со зголемен ризик од појава на симптоматска хипотензија, почетокот на терапијата и дозирањето треба внимателно да се следат. Слични мерки на претпазливост треба да се превземат кај пациентите со исхемична болест на срцето или цереброваскуларна болест кај кои прекумерното намалување на крвниот притисок може да резултира со инфаркт на миокардот или цереброваскуларен инзулт.

Доколку се јави хипотензија, пациентот треба да се постави во лежечка положба и доколку е потребно да прими физиолошки раствор преку интравенска инфузија. Минлива хипотензија не е контраиндикација за наредните дози, кои може да бидат дадени без потешкотии кога ќе се воспостави повисок крвен притисок со помош на експанзија на волуменот. Кај некои пациенти со срцева слабост кои имаат нормален или низок крвен притисок може да се јави дополнителен пад на систолниот притисок при терапија со лизиноприл. Ова дејство е очекувано и не е причина за прекин на терапијата. Доколку хипотензијата премине во симптоматска може да се јави потреба од намалување на дозата или прекин на терапијата со лизиноприл.

Хипотензија при акутен инфаркт на миокардот

Терапија со лизиноприл не смее да се започне кај пациенти со акутен инфаркт на миокардот кои се со ризик од сериозно хемодинамиско влошување доколку се третираат со вазодилататор. Ова се пациенти со систолен крвен притисок ≤ 100 mm Hg, или оние пациенти кои се во кардиоген шок. За време на првите 3 дена после инфарктот, дозата треба да се намали ако систолниот крвен притисок е ≤ 120 mm Hg. Доколку систолниот крвен притисок е 100 mm Hg или понизок, дозата на одржување треба да се намали на 5 mg или привремено на 2.5 mg. Кај пациенти кај кои хипотензијата трае (систолен крвен притисок понизок од 90 mmHg подолго од 1 час), третманот со лизиноприл треба да се прекине.



Аортна и митрална стеноза/ хипертрофична кардиомиопатија

Како и со сите останати АКЕ инхибитори, при употреба на лизиноприл кај пациенти со митрална стеноза или со опструкција на протокот на крв од левата комора (пр. аортна стеноза, хипертрофична кардиомиопатија), треба да се превземат мерки на претпазливост.

Нарушена бубрежна функција

Во случај на нарушување на реналната функција (клиренс на креатинин $< 80 \text{ ml/min}$), почетната доза на лизиноприл треба да се прилагоди според клиренсот на креатинин на пациентот (видете табела 1 во дел 4.2) и на одговорот на терапијата од страна на пациентот. Рутинско следење на калиумот и креатининот е дел од нормалниот медицински надзор кај овие пациенти.

Кај пациенти со срцева слабост, хипотензијата после почетокот на терапија со АКЕ инхибитори може да доведе до понатамошно влошување на бубрежната функција. Кај ваквите случаи се јавува акутна бубрежна слабост, која е обично реверзибилна.

Кај некои пациенти со билатерална ренална артериска стеноза или со стеноза на артеријата при еден бубрег кои се третирани со АКЕ инхибитори, се јавува зголемување на нивоата на уреа во крвта и серумскиот креатинин кое е обично реверзибилно при прекин на терапијата. Ова посебно важи за пациенти со бубрежна инсуфициенција. Доколку е присутна и реноваскуларна хипертензија, постои зголемен ризик од тешка хипотензија и бубрежна инсуфициенција. Кај овие пациенти терапијата треба да се започне под внимателен медицински надзор, со ниски дози и внимателно прилагодување на дозата. Бидејќи терапијата со диуретици е фактор кој може да допринесува за горенаведеното, истите треба да се прекинат и бубрежната функција да се следи за време на првите недели од терапијата со лизиноприл.

Кај некои хипертензивни пациенти кои се без видлива претходна бубрежна васкуларна болест се јавува обично мало и минливо зголемување на уреата во крвта и серумскиот креатинин, посебно кога лизиноприл се прима истовремено со диуретици. Ова е поверојатно да се јави кај пациенти со претходно бубрежно нарушување. Во таков случај може да се јави потреба од намалување на дозата и/или прекинување на диуретикот и/или лизиноприл.

При акутен инфаркт на миокардот, терапијата со лизиноприл не треба да се започне кај пациенти со доказ за бубрежна дисфункција (концентрација на креатинин поголема од 177 micromol/l и/или протеинурија поголема од 500 mg/24 часа). Ако за време на терапијата со лизиноприл се развие бубрежна дисфункција (серумски концентрации на креатинин поголеми



од 265 micromol/l или двојно од пред-тераписката вредност), тогаш треба да се размисли за прекинување на терапијата со лизиноприл.

Преосетливост/ангиоедем

Ангиоедем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот, глотисот и/или душникот се ретко пријавени кај пациенти лекувани со АКЕ инхибитори, вклучувајќи го и лизиноприл. Тие може да се јават во било кое време од терапијата. Во таков случај терапијата со лизиноприл треба веднаш да се прекине и да се превземат соодветни мерки на терапија и надзор со цел да се обезбеди целосно повлекување на ваквите симптоми пред отпуст на пациентот. Дури и во случаите каде што постои само оток на јазикот кој не е придружен со респираторни нарушувања, на пациентот треба да му се обезбеди пролонгиран надзор, бидејќи терапијата со антихистаминици и кортикостероиди може да не биде доволна.

Многу ретко се пријавени случаи со летален исход при ангиоедем поврзан со едем на душникот или јазикот. Кај пациентите кај кои со ангиоедем е зафатен јазикот, глотисот или душникот може да се јави опструкција на дишењето, посебно кај оние со историја на оперативни зафати на дишните патишта. При таков случај мора веднаш да се даде прва помош. Ова подразбира администрација на адреналин и/или одржување на проодни дишни патишта на пациентот. Пациентот мора да биде под постојан медицински надзор до целосно повлекување на симптомите.

АКЕ инхибиторите почесто предизвикуваат ангиоедем кај пациентите од црна раса.

Пациенти со историја на ангиоедем кој не е асоциран со употреба на АКЕ инхибитори се со зголемен ризик од ангиоедем при примање на лек од групата на АКЕ инхибитори (видете дел 4.3).

Анафилактоидни реакции кај пациенти на хемодијализа

Пријавени се случаи на анафилактоидни реакции кај пациенти кои се на дијализа со мембрани со висок проток (пр. AN 69) и се на истовремена терапија со АКЕ инхибитори. Кај овие пациенти треба да се размисли за употреба на друг тип на мембрана за дијализа или друга класа на антихипертензивен лек.

Анафилактоидни реакции за време на афереза на липопротеини со ниска густина (LDL)

Ретко се забележани опасни по живот анафилактоидни реакции кај пациенти кои примаат АКЕ инхибитори за време на афереза на липопротеини со ниска густина (LDL) со декстран сулфат. Овие реакции може да се избегнат со привремено одложување на терапијата со АКЕ инхибитор пред секоја афереза.



Десензибилизација

Кај пациенти кои примаат АКЕ инхибитори за време на терапија за десензибилизација (пример: отров на пчела) се забележани анафилактични реакции. Кај истите пациенти овие реакции може да се избегнат со привремено одложување на АКЕ инхибиторот, но повторно се јавуваат со реадминистрација на лекот.

Нарушена функција на црниот дроб

Многу ретко употребата на АКЕ инхибитори се поврзува со синдром кој започнува со холестатска жолтица и прогредира до фулминантна хепатална некроза и (понекогаш) смрт. Механизмот на појава на овој синдром не е разјаснет. Пациентите кои ќе развијат жолтица или зголемени хепатални ензими при терапија со лизиноприл, треба истата да ја прекинат и да бидат под стручен медицински надзор.

Неутропенија/агранулоцитоза

Неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија и анемија може да се јават кај пациенти кои примаат третман со АКЕ инхибитори. Кај пациенти со нормална бубрежна функција и без други комплицирачки фактори ретко се јавува неутропенија. Неутропенијата и агранулоцитозата се реверзибилни по прекин на терапијата со АКЕ инхибиторот. Посебни мерки на претпазливост треба да се превземат при употреба на лизиноприл кај пациенти со колагенска васкуларна болест, кои примаат имunosupресивна терапија, терапија со алопуринол или прокаинамид, или комбинација на овие влошувачки фактори, посебно доколку има историја на нарушена бубрежна функција кај пациентот. Некои од ваквите пациенти развиле сериозни инфекции, кои во некои случаи не реагирале на интензивна антибиотска терапија. Ако се дава лизиноприл кај овие пациенти, треба да се врши периодично следење на белата крвна лоза, а пациентите да се советуваат да пријават било какви знаци на инфекција.

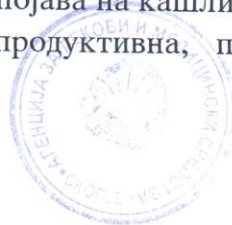
Раса

АКЕ инхибиторите почесто предизвикуваат ангиоедем кај пациентите од црна раса отколку кај припадниците на другите раси.

Лизиноприл (како и другите АКЕ инхибитори) може да е помалку ефикасен во намалување на крвниот притисок кај пациенти од црна раса отколку кај припадниците на другите раси, најверојатно заради повисоката преваленца на состојба со ниска плазма-ренинска активност кај црната популација со артериска хипертензија.

Кашлица

Во литературата се опишани случаи на појава на кашлица при употреба на АКЕ инхибитори. Кашлицата е непродуктивна, перзистентна и се



повлекува со прекин на терапијата. Кашлицата индуцирана од АКЕ-инхибитор треба да се земе во предвид како дел од диференцијалната дијагноза на кашлица.

Хирургија/анестезија

Кај пациенти кои треба да извршат поголем хируршки зафат или се под анестезија со средства кои предизвикуваат хипотензија, лизиноприл може да го блокира создавањето на ангиотензин II предизвикано од компензаторното ослободување на ренин. Доколку како резултат на овој механизам се појави хипотензија, таа може да биде коригирана со помош на волуменска експанзија.

Хиперкалиемија

Кај некои пациенти кои примаат АКЕ инхибитори, вклучително и лизиноприл, забележно е зголемување на нивото на серумскиот калиум. Ризик од јавување на хиперкалиемија постои кај пациенти со бубрежна инсуфициенција, дијабетес мелитус и кај пациенти кои истовремено употребуваат диуретици кои штедат калиум, додатоци на храна богати со калиум, супституенти на соли кои содржат калиум или пациенти кои земаат лекови што може да го зголемат нивото на серумскиот калиум (пр. хепарин). Ако се смета за соодветна истовремена употреба на горенаведените производи со лизиноприл, се препорачува внимателно следење на концентрациите на серумскиот калиум (видете дел 4.5).

Дијабетични пациенти

Кај пациенти со дијабетес мелитус кои примаат перорални антидијабетични лекови или инсулин, во првиот месец од третманот со АКЕ инхибитор гликемијата треба внимателно да се контролира (видете дел 4.5- Интеракции со други лекови и други форми на интеракции).

Литиум

Не се препорачува истовремено земање на лизиноприл и литиум (видете дел 4.5).

Бременост

За време на бременост не треба да се почнува терапија со АКЕ инхибитор. Освен во случаи кога постои строга индикација за продолжување на терапијата со АКЕ инхибитор, пациентките кои планираат да забременат треба да прејдат на алтернативна терапија со антихипертензивен лек со утврден безбедносен профил за примена во тек на бременост. Ако се дијагностицира бременост, терапијата со лизиноприл треба веднаш да се прекине и пациентката да се префрли на алтернативна антихипертензивна терапија (видете дел 4.3 и 4.6).



Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (РААС)

Постојат докази дека истовремената употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторски блокатори или алискирен го зголемува ризикот од хипотензија, хиперкалиемија и намалена ренална функција (вклучувајќи и акутна бубрежна слабост). Поради тоа, не се препорачува двојна блокада на РААС преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторски блокатори или алискирен (видете дел 4.5 и 5.1).

Доколку двојната блокада се смета дека е апсолутно неопходна, таа би требало да се спроведува само под специјалистички надзор и да биде предмет на често мониторирање на бубрежната функција, електролитите и крвниот притисок. АКЕ инхибиторите и ангиотензин II рецепторските блокатори не би требало да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

4.5.ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

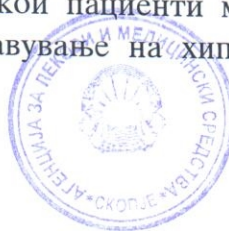
Клиничките испитувања покажаа дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (РААС) преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторски блокатори или алискирен е асоцирана со зголемена инциденца на несакани дејства како хипотензија, хиперкалиемија и намалена ренална функција (вклучувајќи и акутна бубрежна слабост) во споредба со монотерапија со еден лек кој делува на РААС (видете дел 4.3, 4.4 и 5.1).

Диуретици

Додавањето на диуретици кај пациенти кои примаат лизиноприл обично доведува до адитивен анти-хипертензивен ефект. Пациентите кои веќе се на терапија со диуретици, посебно пациенти кај кои терапијата со диуретици е скоро започната, можат да имаат повремени епизоди на прекумерно намалување на крвниот притисок после додавањето на лизиноприл. Можноста за симптоматска хипотензија после додавањето на лизиноприл може да се сведе на минимум со прекин на терапијата со диуретици пред да се започне терапијата со лизиноприл (видете дел 4.4 и 4.2).

Додатоци на храна кои содржат калиум, диуретици кои штедат калиум или супституенти на соли кои содржат калиум

Иако во клиничките испитувања концентрацијата на серумскиот калиум останува во нормалните граници, кај некои пациенти може да се јави хиперкалиемија. Фактори на ризик за јавување на хиперкалиемија се:



бубрежна инсуфициенција, дијабетес мелитус, истовремена употреба на диуретици што штедат калиум (пр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), додатоци на исхрана кои содржат калиум, или супституенти на соли кои содржат калиум. Употребата на диуретици што штедат калиум, додатоци на исхрана кои содржат калиум, или супституенти на соли кои содржат калиум особено кај пациенти со нарушена функција на бубрезите може значајно да го зголеми нивото на серумскиот калиум. Давањето на лизиноприл кај пациенти кои примаат диуретици кои доведуваат до губење на калиум може да доведе до подобрување (односно редукција) на хипокалиемијата.

Литиум

При истовремена администрација на литиум и АКЕ инхибитори е забележано реверзибилно зголемување на нивото на серумскиот литиум и токсичност. Истовремена употреба на тиазидни диуретици може да го зголеми ризикот од токсичност на литиум и да ја потенцира токсичноста на литиум при истовремена администрација на АКЕ инхибитори. Не се препорачува истовремена употреба на лизиноприл и литиум, но ако е тоа неопходно потребно, се препорачува внимателно следење на серумското ниво на литиум (видете дел 4.4).

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) и ацетилсалицилна киселина ≥ 3 g/ден

Истовремена употреба на АКЕ инхибитори и НСАИЛ (ацетилсалицилна киселина во антиинфламаторни дози, COX-2 инхибитори и неселективни антиинфламаторни лекови) може да го намали антихипертензивното дејство на АКЕ инхибиторите. Конкомитантната употреба на НСАИЛ и АКЕ инхибиторите, особено кај пациенти со претходно нарушена функција на бубрезите, може да го зголеми ризикот од влошување на реналната функција, вклучително и развој на акутна ренална инсуфициенција и пораст на концентрациите на серумскиот калиум. Овие ефекти се обично реверзибилни. Комбинираната терапија треба внимателно да се употребува, посебно кај постари лица. Пациентите треба да внесуваат доволна количина на течност, а на почеток на третманот и повремено за време на третманот треба да се следи реналната функција.

Злато

Кај пациентите кои употребуваат АКЕ инхибитори почесто е забележана појава на нитритоидни реакции (симптоми на вазодилатација: црвенило, гадење, вртоглавица и хипотензија кои може да се со тежок интензитет) по апликација на инјекција злато (пр. натриум ауротиомалат).

Антихипертензивни лекови



Истовремена употреба на лизиноприл со други антихипертензивни лекови може да го зголеми хипотензивниот ефект на лизиноприл. Истовремена употреба со глицерил тринитрат и другите нитрати или други вазодилататори може да предизвика адитивно намалување на крвниот притисок.

Трициклични антидепресивни лекови/антипсихотици/анестетици

Истовремената употреба на АКЕ инхибитори со некои анестетици, трициклични антидепресиви и антипсихотици може да доведе до дополнително намалување на крвниот притисок (видете дел 4.4.).

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците може да го намалат антихипертензивниот ефект на АКЕ инхибиторите.

Антидијабетици

Епидемиолошките студии сугерираат дека истовремената администрација на АКЕ инхибиторите и антидијабетичните лекови (инсулин, перорални хипогликемици) може да доведат до потенцирање на ефектот врз намалување на нивото на гликоза во крвта и да го зголемат ризикот од појава на хипогликемија. Овој феномен е поверојатен во првите недели од комбинираниот третман и кај пациенти со нарушена функција на бубрезите.

Ацетилсалицилна киселина, тромболитици, бета-блокатори, нитрати

Лизиноприл може да се користи истовремено со ацетилсалицилна киселина (дадена во кардиолошки дози), тромболитици, бета-блокатори и/или нитрати.

4.6.БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Употребата на АКЕ инхибиторите не се препорачува за време на првиот триместер од бременоста (видете дел 4.4). АКЕ инхибиторите се контраиндицирани за употреба за време на вториот и третиот триместер од бременоста (видете дел 4.3 и 4.4).

Податоците од епидемиолошките студии со изложување на АКЕ инхибитори за време на првиот триместер од бременост не даваат сигурни докази за тератоген ефект на лекот, но не може да се исклучи мал пораст на ризикот. Освен кога континуираната терапија со АКЕ инхибитори се смета дека е неопходна, пациентките кои планираат да забременат, во



најкраток можен рок треба да преминат на алтернативен антихипертензивен третман со потврден безбедносен профил за употреба за време на бременост. При дијагностицирана бременост третманот со АКЕ инхибитори треба веднаш да се прекине и доколку е соодветно, да се почне со алтернативна терапија.

Експозицијата кон АКЕ инхибитор за време на вториот и третиот триместер има фетотоксично дејство (намалена бубрежна функција, олигохидроамнион, нарушена осификација на черепот) и неонатална токсичност (бубрежната слабост, хипотензија, хиперкалиемија)(видете дел 5.3).

Доколку постоела изложеност на лизиноприл од вториот триместер на бременост, се препорачува контрола на бубрежната функција и черепот со ултразвук.

Новородените чии мајки биле под терапија со лизиноприл треба внимателно да се следат за знаци на хипотензија (видете дел 4.3 и 4.4).

Доење

Во осуство на податоци за примена на лизиноприл за време на доење, терапијата со лизиноприл не се препорачува за време на доење. За време на доење, особено ако детето е новородено или недоносено се препорачува употреба на алтернативна антихипертензивна терапија со потврден безбедносен профил за употреба за време на доење.

4.7.ВЛИЈАНИЕ НА ЛЕКОТ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И УПОТРЕБА НА МАШИНИ

При управување со возила или работа со машини треба да се земе во предвид дека повремено може да се јави вртоглавица или замор.

4.8.НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Несаканите дејства се подредени според фреквенцијата на јавување, така што прво се наведени оние со најголема фреквенција, а притоа е употребена следната класификација: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), умерено чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1000$);многу ретки ($< 1/10.000$) и со непозната фреквенција (не може да се одреди од достапните податоци). Во рамки на секоја група со одредена фреквенција, несаканите дејства се подредени по редослед на намалување на нивната тежина.

Нарушување на крвта и лимфниот систем

Ретки: намалување на хемоглобинот, намалување на хематокритот.



Многу ретки: депресија на коскената срцевина, анемија, тромбоцитопенија, леукопенија, неутропенија, агранулоцитоза (видете дел 4.4.), хемолитичка анемија, лимфаденопатија, автоимуни болести.

Метаболни и нутритивни нарушувања

Многу ретки: хипогликемија.

Нарушувања на нервниот систем и психијатриски нарушувања

Чести: вртоглавица, главоболка.

Умерено чести: промени во расположението, парестезија, вертиго, нарушување на сетилото за вкус и нарушен сон.

Ретки: ментална конфузија, олфакторни нарушувања.

Непозната фреквенција: депресивни симптоми, синкопа.

Кардио-васкуларни нарушувања

Чести: ортостатски ефекти (вклучувајќи и хипотензија).

Умерено чести: инфаркт на миокардот или цереброваскуларен инсулт кои се јавуваат кај високоризични пациенти најверојатно заради прекумерниот пад на крвниот притисок (видете дел 4.4), палпитации, тахикардија, Raynaud-ов феномен.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Чести: кашлица.

Умерено чести: ринитис.

Многу ретки: бронхоспазам, синуситис, алергиски алвеолитис/ еозинофилна пневмонија.

Гастроинтестинални нарушувања

Чести: пролив, повраќање.

Умерено чести: гадење, болка во стомак, намалено варење на храната.

Ретки: сува уста.

Многу ретки: панкреатитис, интестинален ангиоедем, хепатитис (хепатоцелуларен или холестатски), жолтица, хепатална слабост (видете дел 4.4).

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Умерено чести: кожен осип, чешање.

Ретки: уртикарија, алопеција, псоријаза, хиперсензитивност/ ангионевротски едем: ангионевротски едем на лице, екстремитети, усни, јазик, глотис и/или ларинкс (видете дел 4.4).

Многу ретки: потење, пемфигус, токсична епидермална некролиза, Stevens-Johnson-ов синдром, мултиформен еритем, кутан псеудолимфом.



Има извештаи и за јавување на комплекс од симптоми кој вклучува еден или повеќе од следните симптоми: треска, васкулитис, мијалгија, артралгија/артритис, позитивен титар на антинуклеарни антитела (ANA), забрзана седиментација, еозинофилија и леукоцитоза, кожен осип, фотосензитивност или други кожни манифестации.

Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем

Чести: бубрежна дисфункција.

Ретки: уремија, акутно бубрежна слабост.

Многу ретки: олигурија/анурија.

Нарушувања на ендокринолошкиот систем

Ретки: синдром на несоодветна секреција на антидиуретски хормон.

Нарушувања на репродуктивниот систем и градите

Умерено чести: импотенција.

Ретки: гинекомастија.

Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација

Умерено чести: замор, астенија.

Нарушувања на лабораториските анализи

Умерено чести: зголемување на нивото на уреа и серумски креатинин во крвта, зголемени концентрации на ензимите на црниот дроб, хиперкалиемија.

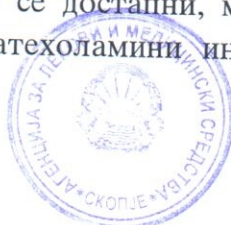
Ретки: зголемување на серумскиот билирубин, хипонатриемија.

Податоците од клиничките студии за безбедност од употреба на лизиноприл укажуваат дека педијатриските пациенти со хипертензија обично добро го поднесуваат лизиноприл и дека безбедносниот профил на лизиноприл кај оваа популација на пациенти соодветствува со безбедносниот профил кај возрасни пациенти.

4.9.ПРЕДОЗИРАЊЕ

Има мал број на податоци за предозирање кај луѓе. Симптомите при предозирање со АКЕ инхибитори може да опфатат појава на хипотензија, циркулаторен шок, електролитен дисбаланс, бубрежна слабост, хипервентилација, тахикардија, палпитации, брадикардија, вртоглавица, анксиозност и кашлица.

Препорачан третман во случај на предозирање е интравенска инфузија на физиолошки раствор. Ако се јави хипотензија, пациентот треба да се постави во шокова положба. Доколку се достапни, може да се даде и инфузија на ангиотензин II и/или катехоламини интравенски. Ако е



поминат краток временски период од земањето на лекот се препорачува да се превземат мерки за елиминација на лизиноприл (предизвикување повраќање, гастрична лаважа, давање на адсорбенси и натриум сулфат). Лизиноприл може да се отстрани од циркулацијата со хемодијализа (видете дел 4.4). Терапија со пејсмејкер е потребна во случај на појава на брадикардија резистентна на терапија. Треба често да се следат виталните знаци, серумските електролити и концентрацијата на креатинин.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ

5.1. ФАРМАКОДИНАМСКИ ДЕЈСТВА

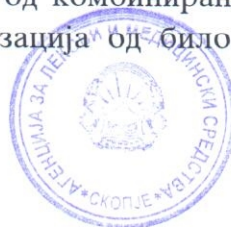
Според АТС класификацијата, лизиноприл е класифицирани во групата: С-кардиоваскуларен систем; C09- лекови кои делуваат на ренин ангиотензин системот; C09A- инхибитори на ангиотенсин-конвертирачкиот ензим (АКЕ), монокомпоненти.

АТС код: C09AA03

Лизиноприл е инхибитор на пептидил дипептидазата. Го инхибира ангиотензин конвертирачкиот ензим (АКЕ) кој го катализира претворањето на ангиотензин I во пептид со вазоконстрикторно дејство-ангиотензин II. Ангиотензин II исто така го стимулира лачењето на алдостерон од кората на надбубрежната жлезда. Инхибицијата на АКЕ резултира со намалена концентрација на ангиотензин II што доведува до намалено вазопресорно дејство и редуцирана секреција на алдостерон. Овој ефект може да доведе до зголемување на серумската концентрација на калиум.

Механизмот на антихипертензивното дејство на лизиноприл е примарно преку супресија на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, но тој делува антихипертензивно и кај пациенти со ниско ниво на ренин. АКЕ е идентичен со кининаза II, ензимот кој го разградува брадикининот. Останува да се процени дали повисоко ниво на брадикинин, кој е моќен вазодилататорен пептид игра улога врз терапевтскиот ефект на лизиноприл.

Ефектот на лизиноприл врз морталитетот и морбидитетот при срцева слабост е проучуван преку споредба на примање висока доза (32.5 mg или 35 mg/ден) со ниска доза (2.5 mg или 5 mg/ден). Во студија во која биле вклучени 3164 пациенти, со среден период на следење од 46 месеци за преживеаните пациенти, високата доза во однос на пониската доза довела до 12% поголемо намалување на ризикот од комбинираниите показатели (смрт од било која причина и хоспитализација од било која причина)



($p=0.002$) и до 8% намалување на ризикот од смрт од било која причина и кардиоваскуларна хоспитализација ($p=0.036$). Било регистрирано намалување на морталитетот од било која причина (8%; $p=0.128$) и на кардиоваскуларниот морталитет (10%; $p=0.073$). Пост-хок анализата покажала намалување на бројот на хоспитализации заради срцева слабост за 24% ($p=0.002$) кај пациентите кои примале повисока доза лизиноприл во однос на оние кои примале пониска доза. Симптоматските бенефити биле слични кај пациентите третирани со повисоките и со пониските дози на лизиноприл.

Резултатите од студијата покажале дека севкупните несакани дејства биле слични независно дали пациентите примиле висока или ниска доза лизиноприл и тоа како по бројност така и по типот на несакано дејство. Предвидливите несакани дејства кои се јавуваат како резултат на АКЕ инхибицијата, како хипотензија или променета функција на бубрезите ретко довеле до прекин на терапијата. Кашлицата се јавила поретко кај пациентите третирани со повисоката доза на лизиноприл во споредба со пониската доза.

Во GISSI-3 студијата, која по дизајн била двојно-вкрстена студија, бил компариран ефектот на лизиноприл наспроти глицерил тринитрат аплицирани како монотерапија или во комбинација во период од 6 недели во однос на контрола. Испитувањето било изведено кај 19.394 пациенти кај кои третманот бил администриран во временски период од 24 часа од акутниот миокарден инфаркт. Лизиноприл довел до статистички сигнификантно намалување на морталитетот за 11% во однос на контролата ($2p=0.03$). Глицерил тринитрат не довел до сигнификантно намалување на ризикот, но примената на комбинацијата на лизиноприл и глицерил тринитрат резултирала со значајно намалување на ризикот од морталитет за 17% во однос на контролата ($2p=0.02$). Во подгрупата на постари пациенти (возраст > 70 години) и жени, претходно дефинирани како пациенти со висок ризик од смрт, била забележана значајна корист во однос на комбинираниот показател на ефектот (летален исход и срцева функција). По 6 недели терапија, кај сите пациенти (вклучително и високо ризичните подгрупи на пациенти) третирани со лизиноприл или комбинација од лизиноприл+глицерил тринитрат бил регистриран значителен ефект во однос на комбинираниот параметар, што укажува на превентивен ефект на лизиноприл. Како и при давање на било кој вазодилататор, третманот со лизиноприл бил асоциран со зголемена инциденца на појава на хипотензија и бубрежна дисфункција, но тие не биле асоцирани со пропорционален пораст на морталитетот.

Во двојно-слепа, рандомизирана, мултицентрична студија било споредувано дејството на лизиноприл со дејството на блокатор на калциумовите канали кај 335 хипертензивни пациенти со дијабетес



мелитус- тип 2, со почетна нефропатија, карактеризирана преку присутна микроалбуминурија. Лизиноприл во доза од 10-20 mg бил аплициран еднаш на ден во период од 12 месеци и го намалил систолниот/дијастолниот крвен притисок за 13/10 mmHg, како и излачувањето на албумин во урината за 40%. Споредено со блокаторот на калциумовите канали кој има сличен ефект врз крвниот притисок, оние пациенти кои примале лизиноприл покажале значајно намалување на уринарната екскреција на албумин, што претставува доказ дека инхибицијата на АКЕ од страна на лизиноприл довела до намалување на микроалбуминуријата делувајќи директно врз бубрежното ткиво, дополнително на неговиот хипотензивен ефект.

Лизиноприл нема значаен ефект врз контролата на гликемијата во крвта што е докажано преку отсуство на значаен ефект врз гликолизираниот хемоглобин (HbA_{1c}).

Била изведена клиничка студија во која биле вклучени 115 педијатриски пациенти со хипертензија, на возраст од 6-16 години, од кои: пациентите со телесна тежина < 50 kg примале лизиноприл во единечна доза од 0.625 mg, 2,5 mg или 20 mg, а пациентите со тежина ≥ 50 kg примале 1.25 mg, 5 mg или 40 mg лизиноприл. По 2 недели терапија лизиноприл аплициран еднаш на ден довел до дозно зависно намалување на крвниот притисок со конзистентен антихипертензивен ефект при апликација на дози повисоки од 1.25 mg.

Овој ефект бил потврден и во периодот по прекин на употребата на лекот, кога кај пациентите рандомизирани да примаат плацебо бил регистриран пораст на дијастолниот притисок за околу 9 mmHg повеќе во однос на пациентите кои ја продолжиле терапијата со средни и високи дози на лизиноприл. Дозно зависниот антихипертензивен ефект на лизиноприл е ист кај различните демографски подгрупи: возраст, степен на зрелост според Танер, пол и раса.

Во две големи рандомизирани, контролирани клинички студии (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) била испитувана комбинираната примена на АКЕ-инхибитор со антагонист на ангиотензин II рецепторите. ONTARGET е студија која била изведена кај пациенти со кардиоваскуларни или цереброваскуларни заболувања, или со дијабетес мелитус- тип 2 придружен со знаци на органско оштетување. VA NEPHRON-D е студија спроведена кај пациенти со дијабетес мелитус- тип 2 и дијабетична нефропатија.

Овие студии не покажале значителни корисни ефекти врз реналните и/или кардиоваскуларните резултати и морталитетот, а бил забележан зголемен ризик од хиперкалиемија, акутна оштетување на бубрезите и/или



хипотензија во споредба со монотерапијата. Со оглед на нивните слични фармакодинамски својства, овие резултати се релевантни и за другите АКЕ инхибитори и антагонисти на ангиотензин II рецепторите.

Поради тоа, АКЕ инхибиторите и антагонистите на ангиотензин II рецепторите не треба да се применуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) била студија дизајнирана со цел да се тестира користа од додавање на алискирен кон стандардната терапија со АКЕ инхибитор или со антагонист на ангиотензин II рецепторите кај пациенти со дијабетес мелитус-тип 2 и хронична бубрежна болест, кардиоваскуларна болест или двете. Студијата била рано прекината заради зголемениот ризик од несакани реакции. Кардиоваскуларна смрт и мозочен удар биле бројно почести во групата пациенти третирани со алискирен отколку во плацебо групата, а исто така и несаканите дејства и сериозните несакани дејства од посебен интерес (хиперкалиемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) биле почесто пријавени во групата со алискирен отколку во плацебо групата.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТСКИ ОСОБИНИ

Апсорпција

Максималните концентрации на лизиноприл се добиваат приближно 7 часа по перорална апликација на лекот, иако постои тренд за мало одложување за постигање на максималните серумски концентрации кај пациенти со акутен миокарден инфаркт. Врз основа на излачувањето преку урината, просечната апсорпција на лизиноприл изнесува приближно 25%, со варијабилност од 6-60% помеѓу различни пациенти за испитуваниот дозен опсег од 5-80 mg. Системската биолошка расположивост е помала за околу 16% кај пациенти со срцева слабост. Присуството на храна во гастроинтестиналниот систем не влијае врз апсорпцијата на лизиноприл.

Дистрибуција

Лизиноприл не се врзува за серумските протеини, освен за циркулирачкиот ангиотензин-конвертирачки ензим (АКЕ). Студиите изведени кај стаорци покажале дека лизиноприл многу слабо ја поминува хемато-енцефалната бариера.

Елиминација

Лизиноприл не се метаболизира и се екскретира целосно непроменет преку урината. Полуживотот на акумулација на лизиноприл после



повеќекратно дозирање е 12.6 часа. Клиренсот на лизиноприл кај здрави испитаници е приближно 50 ml/min. Опаѓањето на серумската концентрација манифестира продолжена терминална фаза, што не придонесува за акумулација на лекот. Оваа терминална фаза најверојатно е резултат на заситување при врзување со АКЕ и не е пропорционална со дозата.

Оштетена функција на црн дроб

Нарушената хепатална функција кај пациенти со цироза довела до намалување на апсорпцијата на лизиноприл (за околу 30% определено според количината измерена во урината) и до поголема експозиција (за приближно 50%) на лекот во однос на здрави испитаници. Овој ефект се должи на намалениот клиренс.

Оштетена функција на бубрези

Лизиноприл се екскретира преку бубрезите и затоа неговата елиминација е намалена кај пациенти со нарушена функција на бубрезите, но ова е клинички важно само кај пациенти со гломеруларна филтрација < 30 ml/min. При благо до умерено ренално нарушување (клиренс на креатинин од 30-80 ml/min), средниот AUC бил зголемен за 13%, додека тој е 4.5 пати поголем кај пациенти со тешко оштетена бубрежна функција (клиренс на креатинин од 5-30 ml/min).

Лизиноприл може да се отстрани од организмот со дијализа. После 4 часа хемодијализа, плазматската концентрација на лизиноприл во просек се намалува за 60%, при клиренс на дијализата помеѓу 40 и 55 ml/min.

Срцева слабост

Пациентите со срцева слабост имаат поголема експонираност кон лизиноприл во однос на здрави испитаници (вредностите на AUC се во просек повисоки за 125%), но врз основа на измерените концентрации на лизиноприл во урината, апсорпцијата на лекот кај овие пациенти е намалена за околу 16% во споредба со здравите испитаници.

Педијатриска популација

Фармакокинетскиот профил на лизиноприл бил испитуван кај 29 педијатриски хипертензивни пациенти, на возраст помеѓу 6 и 16 години, со GFR над 30 ml/min/1.73 m². После давање на дози од 0.1 до 0.2 mg/kg, максималните плазматски концентрации на лизиноприл во состојба на динамичка рамнотежа биле измерени во период од 6 часа, а степенот на апсорпција бил околу 28% врз основа на измерените количини во урината. Овие вредности се слични со оние кои се претходно добиени кај возрасни лица.

Вредностите на AUC и C_{max} кај деца биле слични како и кај возрасните.



Постари лица

Постарите лица имаат повисоки концентрации во крвта и повисоки вредности на површината под крива на плазматските концентрации во однос на времето (зголемени за приближно 60%) во споредба со помлади испитаници.

5.3.ПРЕДКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТА НА ЛЕКОТ

Податоците од претклиничките испитувања не покажуваат посебен ризик при употреба кај луѓе врз основа на конвенционалните студии за општата фармакологија на лекот, токсичност после повеќекратна администрација, генотоксичноста и карциноген потенцијал. Покажано е дека АКЕ инхибиторите како класа на лекови имаат штетно дејство врз доцниот фетален развој и може да се причина за фетална смрт и конгенителни аномалии (посебно на черепот). Пријавени се случаи на фетотоксичен ефект, заостанување во интраутериниот раст и непроодност на дуктус артериозус. Се смета дека развојот на овие аномалии делумно е поврзан со директното дејство на АКЕ инхибиторите врз феталниот ренин-ангиотензин-алдостерон систем, а делумно поради исхемијата на фетусот предизвикана од мајчината хипотензија и намалениот фетално-плацентарен проток на крв и снабдување со кислород/хранливи материи на фетусот.

6.ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБИНИ НА ЛЕКОТ

6.1.ЕКСЦИПИЕНСИ

- Калциум хидроген фосфат дихидрат,
- Манитол,
- Пченкарен скроб,
- Скроб прежелатинизиран,
- Магнезиум стеарат,
- Талк,
- Колоиден Силициум диоксид ,
- Железо оксид жолт (Е 172).

6.2.ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ



Не се познати.

6.3.РОК НА ТРАЕЊЕ

3 години

6.4.НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура до 30°C.

Лекови да се чува подалеку од дофат и поглед на деца!

6.5.ПАКУВАЊЕ

2 PVC/Al блистера со 10 таблети(една кутија содржин 20 таблети)

6.6.ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ ПРИ ОТСТРАНУВАЊЕ

Секој неискористен медицински производ треба да биде отстранет во согласност со важечката регулатива.

6.7.РЕЖИМ НА ИЗДАВАЊЕ

Лекот се издава со лекарски рецепт.

7.ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ И НОСИТЕЛОТ НА ПРАВАТА ОД ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Производител: БОСНАЛИЈЕК, фармацевтска и хемиска индустрија, акционерско друштво, Јукичева 53, Сараево, Босна и Херцеговина.

Носител на одобрението за промет во Р. Македонија: Претставништво БОСНАЛИЈЕК д.д. во Република Македонија, бул.Партизански Одреди бр.101, 1000 Скопје, Република Македонија.

8.БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

15-3689/13 од 30.01.2014

9.ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ЗБИРНИОТ ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ (SPC)

Ноември, 2015 година.

