ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ИРУЗИД / IRUZID 10 mg/12,5 mg таблети
ИРУЗИД / IRUZID 20 mg/12,5 mg таблети
ИРУЗИД / IRUZID 20mg /25 mg таблети
lisinopril/hydrochlorothiazide

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Ирузид 10mg /12,5 mg таблета содржи 10 mg лизиноприл во форма на лизиноприл дихидрат и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
Ирузид 20 mg/12,5 mg таблета содржи 20 mg лизиноприл во форма на лизиноприл дихидрат и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
Ирузид 20 mg /25 mg таблета содржи 20 mg лизиноприл во форма на лизиноприл дихидрат и 25 mg хидрохлоротиазид.

За целосен состав видете поглавје *6.1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ*

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

ИРУЗИД 10 mg/12,5 mg: сини, биконвексни и хексагонални таблети, со дијаметар од околу 7 mm.
ИРУЗИД 20 mg/12,5 mg: жолти, биконвексни и хексагонални таблети, со дијаметар од околу 9 mm.
ИРУЗИД 20 mg/25 mg: светло розови, биконвексни и хексагонални таблети, со димензии од околу 8,7 x 8 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

ИРУЗИД се применува при лекување на блага до средно тешка хипертензија кај болни кои се стабилни, со истовремена примена на соодветни дози на поединечни компоненти на лекот одделно.

4.2. ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

<u>Дозирање</u>

Есенцијална хипертензија

Ирузид 10 mg/12,5 mg и 20 mg/12,5 mg таблети

Вообичаено дозирање е една таблета, еднаш дневно. Како и со другите лекови кои се употребуваат еднаш дневно, лекот треба да се зема секој ден приближно во исто време. Доколку не се постигне очекуваниот терапевтски ефект во период од 2-4 седмици, дозата може да се зголеми на две таблети, применети еднаш дневно.

Ирузид 20 mg/25 mg таблети
Вообичаено дозирање е една таблета, еднаш дневно. Како и со другите лекови кои се употребуваат еднаш дневно, лекот треба да се зема секој ден приближно во исто време.

Оштетување на функцијата на бубрезите
Тиазидските диуретици не се соодветни за болни со оштетена функција на бубрезите и не се ефикасни ако клиренсот на креатининот е 30 ml/мин. или помал (средно тешка и тешка бубрежна инсуфициенција).
Комбинацијата лизиноприл/хидрохлоротиазид не е лек на избор за почетно лекување на болни со бубрежна инсуфициенција.
Кај болни кај кои клиренсот на креатининот е поголем од 30 ml/мин., а помал од 80 ml/мин., лизиноприл/хидрохлоротиазид може да се примени, но само по титрирање на дозата на поединечните компоненти на лекот.

Претходно лекување со диуретици
Симптоматска хипотензија може да се појави по примена на почетна доза со комбинација од лизиноприл/хидрохлоротиазид, а почеста е кај болни кај кои постои загуба на течност и/или електролити заради претходно лекување со диуретици. Затоа треба да се прекине со употреба на диуретици 2-3 дена пред почетокот на лекувањето со комбинација на лизиноприл/хидрохлоротиазид. Ако тоа не е можно, лекувањето треба да започне само со лизиноприл во доза од 5 mg на ден.

Постари лица
Во текот на клиничките испитувања, ефикасноста и подносливоста на лизиноприл и хидрохлоротиазид, применети истовремено, се покажала слична кај постари и помлади болни со хипертензија.
Лизиноприлот, применет во дневна доза од 20 до 80 mg, покажал еднаква ефикасност кај постари (лица постари од 65 години) и помлади болни со хипертензија. Лизиноприлот применет како монотерапија за намалување на дијастолниот притисок бил еднакво ефикасен како и монотерапијата со хидрохлоротиазид или атенолол. При клиничките испитувања возраста на болните не влијаела врз подносливоста на лизиноприлот.

Педијатриска популација
Сигурноста на примената и делотворноста на лекот не е утврдена кај деца.

<u>Начин на примена</u>
Овој лек е наменет за примена низ уста.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- преосетливост кон активната материја или кон некој од ексципиенсите наведени во поглавјето 6.1.
- преосетливост кон кој било друг инхибитор на ангиотензин конвертирачкиот

ензим (ACE-инхибитор)
- ангиоедем во анамнезата кој се поврзува со претходно лекување со ACE-инхибитори
- хередитарен и идиопатски ангиоедем
- преосетливост кон други деривати на сулфонамид
- второ и трето тримесечје од бременоста (видете ги поглавјата 4.4 и 4.6)
- анурија
- тешко оштетување на функцијата на бубрезите (клиренс на креатининот <30 ml/min)
- тешко оштетување на функцијата на црниот дроб
- истовремената примена на ИРУЗИД таблети со лекови кои содржат алискирен е контраиндицирана кај болни со шеќерна болест или со оштетување на бубрезите (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (видете ги поглавјата 4.5 и 5.1).
- истовремена примена со сакубитрил/валсартан. Лекувањето со ИРУЗИД таблетите не смее да започне пред да поминат 36 часа од последната доза сакубитрил/валсартан (видете ги поглавјата 4.4 и 4.5).

4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Симптоматска хипотензија

Во случаи на некомплицирана хипертензија, симптоматската хипотензија ретко се гледа, а до хипотензија почесто доаѓа кога постои загуба на волуменот предизвикан со претходна терапија со диуретици, намалување на сол во исхраната, дијализа, пролив и повраќање, односно при тешки форми на хипертензија зависни од ренинот (видете го поглавјето 4.5 и 4.8).

Кај такви болни потребно е редовно да се следи нивото на електролити во серумот. Кај болни со зголемен ризик од настанување на симптоматска хипотензија потребно е внимателно да се следи под строг лекарски надзор почетокот на лекувањето и секое приспособување на дозата на лекот.

Посебно внимание треба да им се обрати на болните со исхемична болест на срцето или со цереброваскуларна болест, бидејќи кај такви болни претераниот пад на крвниот притисок може да доведе до срцев инфаркт или цереброваскуларен инсулт.

Во случај на хипотензија, болниот треба да легне, и ако е потребно, да се примени интравенска инфузија со физиолошки раствор. Минлива хипотензивна реакција не е контраиндикација за следната доза на лекот. По надоместување на волуменот и воспоставување на крвниот притисок, можно е продолжување на лекувањето со помала доза или поединечни компоненти на лекот можат да се применуваат самостојно.

Кај некои болни со затајување на срцето кои имаат нормален или низок крвен притисок, при примена на лизиноприл може да дојде до дополнително намалување на системскиот крвен притисок. Овој ефект е очекуван и обично не е причина за прекинување на лекувањето. Ако хипотензијата стане симптоматска, потребно е да се намали дозата или да се прекине примената на лизиноприл/хидроклоротиазид.

Стеноза на аортниот и на митралниот залисток/хипертрофична кардиомиопатија

Како и другите АСЕ-инхибитори, лизиноприлот треба да се дава со претпазливост на болни со стеноза на митралниот залисток и со опструкција на истисниот дел на левиот вентрикул, како што е аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатија.

Двојна блокада на ренин-ангиотензин –алдостеронски систем (RAAS)

Постојат докази дека истовремена употреба на АСЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецептори или алискирен го зголемуваат ризикот од хипотензија, хиперкалемија и намалување на бубрежната функција (вклучувајќи акутно затајување на бубрезите). Затоа двојната блокада на RAAS со комбинирана употреба на АСЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецептори или алискирен не се препорачува (видете ги поглавјата 4.5 и 5.1).

Ако терапијата со двојна блокада се смета за апсолутно неопходна, смее да се спроведува само под надзор на специјалист и со внимателно следење на бубрежната функција, електролитите и крвниот притисок.

АСЕ-инхибиторите и блокаторите на ангиотензин II рецепторите не смеат да се применуваат истовремено кај болни со дијабетична нефропатија.

Оштетување на функцијата на бубрезите

Тиазидските диуретици можат да бидат несоодветни за примена кај болни со намалена бубрежна функција, а неефикасни се кај болни кај кои клиренсот на креатинот е 30 ml/мин. или помал (средно тешка и тешка инсуфициенција на бубрезите).

Комбинацијата лизиноприл/хидрохлоротиазид не би требало да се применува кај болни со инсуфициенција на бубрезите (клиренс на креатинин <80 ml/мин.) освен ако со титрирање на дозата на одделни состојки не се покаже потреба за доза која е присутна во комбинацијата.

Кај болни со затајување на срцето, хипотензијата по почеток на лекувањето со АСЕ-инхибитори може да доведе до понатамошно оштетување на бубрежната функција. Во тие случаи, забележано е акутно затајување на бубрезите, кое обично е реверзибилно.

Кај некои болни со билатерална стеноза на бубрежните артерии или со стеноза на артеријата на солитарниот бубрег забележан е пораст на уреата и креатининот во серумот, кој обично е реверзибилен по престанување на лекувањето со инхибиторите на ангиотензин-конвертирачкиот ензим (АСЕ-инхибитори). Најчесто тоа се болни со веќе постојна бубрежна инсуфициенција. Кај болни со реноваскуларна хипертензија постои исто така зголемен ризик од појава на изразена хипотензија и бубрежна инсуфициенција. Кај такви болни лекувањето треба да започне под строг лекарски надзор со примена на ниски дози и претпазлива титрација на дозирањето. Со оглед на тоа дека примената на диуретици претставува дополнителен ризичен фактор за опишаните состојби, бубрежната функција потребно е да се следи првите неколку седмици од терапијата со лизиноприл/хидрохлоротиазид.

Кај некои хипертензивни болни, без очигледна, претходно постојна реноваскуларна болест, може да дојде до главно благ и минлив пораст на уреата и креатининот во серумот кога лизиноприл ќе се примени истовремено со

диуретик. Веројатноста тоа да се случи е поголема кај болни со постојна болест на бубрезите. Можеби ќе биде потребно да се намали дозата и/или да се прекине лекувањето со диуретик и/или лизиноприл.

Претходно лекување со диуретици

Лекувањето со диуретици треба да се прекине 2-3 дена пред почетокот на примената на комбинацијата лизиноприл/хидрохлоротиазид. Ако тоа не е можно, лекувањето треба да започне само со лизиноприл во доза од 5 mg.

Пресадување на бубрези

Комбинацијата на лизиноприл/хидрохлоротиазид не смее да се применува кај болни со неодамна пресаден бубрег, бидејќи нема искуства со примената на лекот кај тие болни.

Анафилактоидна реакција кај болни на хемодијализа

Примената на комбинацијата лизиноприл/хидрохлоротиазид не е индицирана кај болни на хемодијализа.

Анафилактоидни реакции се забележани кај болни кои биле на хемодијализа со мембрана со висок проток (на пр., AN 69®) и истовремено употребувале ACE-инхибитор. Кај такви болни треба да се разгледа примената на други видови на дијализаторни мембрани или други видови на антихипертензиви.

Анафилактоидна реакција за време на афереза на липопротеин со мала густина (LDL)

Забележани се ретки случаи на анафилактоидни реакции опасни по живот кај болни кои добивале ACE-инхибитор за време на LDL афереза со декстран сулфат. Споменатите реакции можат да се избегнат со привремено престанување на примената на ACE-инхибитори пред секоја афереза.

Оштетување на функцијата на црниот дроб

Тиазидските диуретици треба да се применуваат со претпазливост кај болни со оштетена функција на црниот дроб или со прогресивна болест на црниот дроб, бидејќи малите промени во рамнотежата на телесната течност и електролитите можат да преципитираат хепатичка кома (видете го поглавјето 4.3). Во многу ретки случаи, примената на ACE-инхибиторите била поврзана со синдромот кој започнал со појава на холестатска жолтица или хепатитис и со прогресија до фулминантна некроза на црниот дроб и (понекогаш) со смртен исход. Механизмот на настанување на споменатиот синдром не е објаснет. Болните кои употребуваат лизиноприл/хидрохлоротиазид кај кои се развива жолтица или се јавува значаен пораст на вредностите на црнодробните ензими мора да престанат со употребата на лекот и да бидат под соодветен лекарски надзор.

Хируршки зафати/анестезија

Кај болни кај кои се изведува поголем хируршки зафат или во текот на анестезијата со анестетици кои предизвикуваат хипотензија, лизиноприлот може да го блокира создавањето на ангиотензин II заради компензаторно ослободување на ренин. Хипотензијата која може да се јави како последица на тој механизам, може да се реши со надоместување на течност.

Метаболни и ендокрини ефекти
Кај болни со шеќерна болест кои се лекуваат со орални антидијабетици или со инсулин, нивото на глукоза во крвта треба редовно да се следи во текот на првиот месец од лекувањето со АСЕ-инхибитор. Терапијата со тиазиди може штетно да дејствува врз толеранцијата на глукозата. Во такви случаи треба да се приспособи дозата на антидијабетичните лекови, вклучувајќи го и инсулинот.
Порастот на холестерол и на триглицериди во серумот може да биде поврзан со лекувањето со тиазидски диуретици.
Кај некои болни тиазидските диуретици можат да преципитираат хиперурикемија и/или гихт. Лизиноприлот може да го зголеми излачувањето на уринарната киселина со урината и со тоа да ја ублажи хиперурикемијата предизвикана со дејството на хидрохлоротиазидите.

Нерамнотежа на електролитите
Кај болни кај кои се применуваат диуретици, повремено треба да се проверуваат вредностите на електролитите во серумот во соодветни временски интервали.

Тиазидите, вклучувајќи го хидрохлоротиазидот, можат да предизвикаат нарушување на рамнотежата на течностите и на електролитите (хипокалиемија, хипонатриемија, хипохлоремична алкалоза). Предупредувачките знаци на нерамнотежа на течностите и на електролитите се: сува уста, жед, слабост, летаргија, сонливост, болки и грчеви во мускулите, мускулен замор, хипотензија, олигурија, тахикардија, пречки од страна на гастроинтестиналниот тракт, како што се мачнина или повраќање. Дилуциска хипонатриемија може да се појави кај болни со едеми за време на горештини. Загубата на хлорид главно е блага и не бара лекување. Тиазидите можат да го зголемат излачувањето на магнезиум што како последица може да има хипомагнезиемија.

Тиазидските диуретици можат да го намалат излачувањето на калциум со урината и можат да предизвикаат повремен благ пораст на серумскиот калциум. Значајна хиперкалциемија може да биде доказ за скриен хиперпаратироидизам. Пред изведување на тестовите на функцијата на паратироидната жлезда потребно е да се прекине со лекувањето со тиазидски диуретици.

<u>Васкуларна ефузија, акутна миопија и секундарен глауком со затворен агол</u>
Ако забележите нарушување на видот или почувствувате болка во очите. Симптомите може да бидат акумулација на течности во слојот на окото во кој се наоѓаат крвните садови (васкуларна ефузија) или зголемување на притисокот во окото, а може да се појават во рок од неколку часа до една недела по земањето на овој лек. Ако не се лекува, може да доведе до трајно оштетување на видот. Ако порано сте имале алергија на пеницилин или сулфонамиди, може да бидете изложени кон поголем ризик од развој на оваа болест.

Болни со шеќерна болест
Кај болните, кои истовремено употребуваат орални антидијабетици или инсулин, треба внимателно да се следи и контролира гликемијата во текот на првиот месец од лекувањето со АСЕ-инхибитор (видете го поглавјето 4.5).

Преосетливост/ангионевротски едем

Ангиоедем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот, глотисот и/или ларинксот ретко се јавува кај болни лекувани со инхибитори на трансформацијата на ангиотензинот, вклучувајќи го и лизиноприлот. Ангиоедем може да се појави било кога во текот на лекувањето. Кај такви случаи треба веднаш да се прекине лекувањето со лизиноприл/хидрохлоротиазид и да се применат соодветни мерки на следење на болниот сè до целосното исчезнување на симптомите. Во случаи кога отокот е ограничен само на јазикот, а без нарушување на дишењето, може да биде потребно и продолжено набљудување на болниот, бидејќи лекувањето со антихистаминици и кортикостероиди не е секогаш доволно.

Многу ретко се забележани смртни случаи на ангионевротски едем со појава на едем на ларинксот или јазикот. Кога се зафатени јазикот, глотисот или ларинксот, може да дојде до опструкција на респираторните патишта, особено кај болни кои имале операција на респираторните патишта. Потребно е итно да се примени соодветна терапија која вклучува примена на адреналин и/или на мерки за одржување на проодноста на респираторните патишта на болниот. Болниот треба да биде под строг лекарски надзор до целосното исчезнување на симптомите.

Интестинален ангиоедем е пријавен многу ретко кај болни лекувани со ACE-инхибитори. Тој треба да се земе во предвид при диференцијална дијагноза на болни со абдоминална болка на терапија со ACE-инхибитори.

Во споредба со болни од други раси, кај болни од црната раса кои употребувале ACE-инхибитори е забележана поголема зачестеност на ангиоедем.

Зголемен ризик од ангиоедем за време на терапијата со ACE-инхибитори можен е кај болни кои во анамнезата имаат податок за ангиоедем, но кој не бил предизвикан од терапија со ACE-инхибитори (видете го поглавјето 4.3).

Истовремената примена на ACE инхибитори со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана заради зголемениот ризик од ангиоедем. Лекувањето со сакубитрил/валсартан не смее да започне пред да поминат 36 часа од последната доза на лизиноприл/хидрохлоротиазид. Лекувањето со лизиноприл/хидрохлоротиазид не смее да започне пред да поминат 36 часа од последната доза сакубитрил/валсартан (видете ги поглавјата 4.3 и 4.5).

Истовремената примена на ACE инхибитори со рацекадотрил, mTOR инхибитори (на пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да го зголеми ризикот од ангиоедем (на пр. отекување на дишните патишта или јазикот, кое може и не мора да биде проследено со нарушување на дишењето) (видете го поглавјето 4.5). Потребно е внимание кај воведувањето на лекување со рацекадотрил, mTOR инхибитори (на пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин кај пациентот кој веќе зема ACE инхибитор.

Кај болни кои истовремено употребуваат ACE-инхибитори и mTOR терапија (англ. *mammalian target of rapamycin inhibitor*, инхибитор на целниот ензим за рапамицин кај цицачи) (на пр. темсиролимус, сиролимус, еверолимус) може да постои

зголемен ризик од ангиоедем.

Кај болните кои употребуваат тиазидски диуретици, реакција на преосетливост може да се појави и кај оние кои немаат анамнестички податок за алергија или за бронхијална астма. Во текот на терапијата со тиазиди може да дојде и до егзацербација или активирање на системски еритемски лупус.

Калиум во серумот

ACE инхибиторите можат да предизвикаат хиперкалиемија бидејќи го инхибираат отпуштањето на алдостерон. Тој ефект обично не е значаен кај пациенти кои имаат нормална бубрежна функција. Меѓутоа, кај пациентите со оштетена бубрежна функција и/или пациенти кои земаат надоместоци на калиум (вклучувајќи надоместоци на сол), диуретици кои штедат калиум, триметоприм или котримоксазол (познат и како триметоприм/сулфаметоксазол), а особено антагонисти на алдостерон или блокатори на ангиотензинските рецептори, може да дојде до хиперкалиемија. Диуретиците кои штедат калиум и блокаторите на ангиотензинските рецептори треба внимателно да се применуваат кај пациенти кои се лекуваат со ACE инхибитори, покрај следењето на вредностите на калиумот во серумот и бубрежната функција (видете го поглавјето 4.5).

Десензибилизација

Кај болните кои употребуваат ACE-инхибитори во текот на десензибилизација (на пр. на токсини на ципокрилците) може да се појави долготрајна анафилактоидна реакција. Кај тие болни наведената реакција не се појавила по привремен прекин на терапијата со ACE-инхибитори во текот на десензибилизацијата, но повторно се појавила по ненамерна повторна примена на ACE-инхибитори.

Неутропенија/агранулоцитоза

Неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија и анемија се опишани кај болни кои добивале ACE-инхибитор. Кај болни со нормална функција на бубрезите без други компликации, неутропенијата се појавува ретко. Неутропенијата и агранулоцитозата се реверзибилни по прекинување на примената на лекот. Лизиноприлот мора со особена претпазливост да се применува кај болни со колагена болест на крвните садови, кај оние кои добиваат имуносупресивна терапија, односно кои се на терапија со алопуринол или прокаинамид, како и кај болни кои имаат комбинација на споменатите фактори на ризик, особено доколку функцијата на бубрезите е од порано нарушена. Некои од споменатите болни развиле тешки инфекции, кои во неколку случаи не реагирале на интензивната антибиотска терапија. Доколку лизиноприлот се применува кај овие болни, се препорачува повремено следење на бројот на леукоцити, а болните мора да се предупредат да го известат лекарот за секој знак на можна инфекција.

Раса

ACE-инхибиторите предизвикуваат поголема зачестеност на ангиоедем кај болни од црната раса во однос на припадниците на други раси.

Како и другите ACE-инхибитори, лизиноприлот може да има помала ефикасност во намалувањето на крвниот притисок кај болни од црната раса, можеби заради

поголема преваленција на хипертензија поврзана со ниското ниво на ренин кај болни од црната раса.

Кашлица
При примена на ACE-инхибитори може да се појави кашлица. Карактеристика на оваа кашлица е дека е непродуктивна, трајна и престанува по прекинувањето на лекувањето со ACE-инхибитор. Тоа треба да се има во предвид при диференцијална дијагноза на кашлицата кај болни кои употребуваат ACE-инхибитор.

Литиум
Не се препорачува истовремена примена на лизиноприл и на литиум (видете го поглавјето 4.5).

Антидопинг тест
Присутноста на хидрохлоротиазид може да предизвика позитивен резултат на анализата при антидопинг тестирање.

Бременост и доење
Не смее да се започнува со примена на лизиноприл во текот на бременоста. Освен ако за здравјето на болната не е пресудно продолжувањето на лекувањето со ACE-инхибитор, при планирање на бременост би требало терапијата да се замени со некој друг антихипертензив кој има потврден профил на нештетност при примена во тек на бременост. Кога ќе се утврди бременост, лекувањето со ACE-инхибитори треба веднаш да се прекине и според можноста да се воведе алтернативна терапија (видете го поглавјето 4.3 и 4.6).

Немеланомски рак на кожата
Зголемен ризик од рак на немеланомски рак на кожата (non-melanoma skin cancer, NMSC) [карцином на базалните клетки (basal cell carcinoma, BCC) и карцином на сквамозните клетки (squamous cell carcinoma, SCC)] кај зголемената кумулативна изложеност на хидрохлоротиазид (HCTZ) е забележан во две епидемиолошки студии врз основа на данскиот Национален регистар за рак. Фотосензибилизирачките ефекти на хидрохлоротиазидот може да претставуваат можен механизам за NMSC.
Пациентите кои земаат хидрохлоротиазид треба да бидат информирани за ризикот од NMSC и да се советуваат редовно да ја проверуваат кожата за да ја откријат појавата на секоја нова лезија и итно да ја пријават секоја сомнителна лезија на кожата. Болните треба да се советуваат за можни превентивни мерки како што се ограничена изложеност на сончева светлина и УВ зраци и, во случај на изложеност, соодветна заштита за да се минимизира ризикот од рак на кожата. Сомнителните лезии на кожата треба итно да се прегледаат, потенцијално вклучувајќи и хистолошки прегледи на примерокот добиен со биопсија. Исто така, кај пациентите кои претходно имале NMSC можеби ќе треба да се разгледа оправданоста за употреба на хидрохлоротиазид (видете го поглавјето 4.8).

4.5. ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА

ИНТЕРАКЦИЈА

Други антихипертензиви
Истовремената примена на овие лекови може да го зголеми хипотензивниот ефект на лизиноприлот. Истовремената примена на глицерилтринитрат, како и на други нитрати или други вазодилататори, може уште повеќе да го намали крвниот притисок.

Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)
Податоците од клиничките испитувања покажале дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостеронскиот систем (RAAS) со комбинирана примена на ACE-инхибитор, блокатор на ангиотензин II рецептори или алискирен е поврзана со поголема зачестеност на штетни настани како што се хипотензија, хиперкалиемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи акутно затајување на бубрезите) во споредба со примена само на еден лек кој дејствува врз RAAS (видете ги поглавјата 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекови кои го зголемуваат ризикот од ангиоедем
Истовремената примена на ACE инхибитори со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана бидејќи го зголемува ризикот од ангиоедем (видете ги поглавјата 4.3 и 4.4).
Истовремената примена на ACE инхибитори со рацекадотрил, mTOR инхибитори (на пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да го зголеми ризикот од ангиоедем (видете го поглавјето 4.4).

Литиум
За време на истовремената примена на литиум и на ACE-инхибитор забележани се случаи на минливо зголемување на концентрацијата на литиум во серумот и на последичната токсичност. Примената на диуретици и на ACE-инхибитори го намалуваат бубрежниот клиренс на литиумот и претставуваат висок ризик за токсичност на литиумот. Истовремената примена на комбинацијата лизиноприл/хидрохлоротиазид и литиум не се препорачува; меѓутоа, доколку таа е неопходна, потребна е внимателна контрола на нивото на литиум во серумот (видете го поглавјето 4.4).

Диуретици кои штедат калиум, надоместоци на калиум или надоместоци на сол кои содржат калиум

Иако вредностите на калиум во серумот обично остануваат во границите на нормалата, кај некои пациенти третирани со лизиноприл/хидрохлоротиазид може да се јави хиперкалиемија. Диуретиците кои штедат калиум (на пр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), надоместоците на калиум или надоместоци на сол кои содржат калиум може значително да ги зголемат вредностите на калиум во серумот. Потребна е претпазливост и кога се применува лизиноприл/хидрохлоротиазид истовремено со други лекови кои ги зголемуваат вредностите на калиум во серумот, како што се триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол) бидејќи е познато дека триметопримот делува како диуретик кој штеди калиум како што е амилоридот.

Затоа комбинацијата на лизиноприл/хидрохлоротиазид со наведените лекови не се препорачува. Ако истовремената примена е индицирана, треба да се применуваат претпазливо и со зачестено следење на вредностите на калиум во серумот.

Циклоспорин

Во текот на истовремена примена на ACE инхибитор и циклоспорин може да се појави хиперкалиемија. Се препорачува следење на вредностите на калиум во серумот.

Хепарин

Во текот на истовремена примена на ACE инхибитор и хепарин може да се појави хиперкалиемија. Се препорачува следење на вредностите на калиум во серумот.

Torsades de pointes предизвикани од лекови

Заради ризик од појава на хипокалиемија, истовремената употреба на хидрохлоротиазид и на лекови кои предизвикуваат *torsades de pointes*, на пр., некои антиаритмици, антипсихотици и други лекови за кои се знае дека предизвикуваат *torsades de pointes*, треба да се применува со претпазливост.

Трициклични антидепресиви/антипсихотици/анестетици

Истовремената примена на некои анестетици, трициклични антидепресиви или антипсихотици со ACE-инхибитори може да има за последица уште поголемо намалување на вредностите на крвниот притисок (видете го поглавјето 4.4).

Нестероидни антивоспалителни лекови, вклучувајќи ја и ацетилсалицилната киселина

Хроничната примена на нестероидни антивоспалителни лекови (селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилна киселина во доза од >3 g/ден и неселективни NSAR) може го намали антихипертензивниот и диуретскиот ефект на ACE-инхибиторите и на тиазидските диуретици. Со истовремена примена на ACE-инхибитори и на нестероидни антивоспалителни лекови доаѓа до адитивен ефект врз зголемувањето на нивото на калиум во серумот, што може да резултира со влошување на бубрежната функција.

Наведените ефекти обично се реверзибилни. Ретко може да дојде и до акутно затајување на бубрезите, особено кај болни со веќе нарушена функција на бубрезите, како што се постарите или дехидрираните болни.

Злато

Нитритоидни реакции (симптоми на вазодилатација, вклучувајќи црвенило на лицето, мачнина, замаглување и хипотензија, кои можат да бидат многу тешки) по примање на инјекција на злато (на пр. натриум ауротиомалат) почесто се забележани кај болни кои примаат ACE-инхибитори.

Симпатомиметици

Симпатомиметиците можат да го намалат хипертензивниот ефект на

ACE-инхибиторите.

Антидијабетици
Епидемиолошките студии покажале дека истовремената примена на ACE-инхибитори и на антидијабетици (инсулин или орални хипогликемици) може да доведе до поголемо намалување на вредностите на гликозата во крвта и на тој начин да го зголеми ризикот од хипогликемија. Поголема веројатност за појава на споменатиот ефект е во текот на првите седмици од истовремената примена и кај болни со нарушена функција на бубрезите. Долгорочните клинички испитувања со лизиноприл не го потврдиле овој наод и не ја исклучуваат примената на лизиноприл кај болни со шеќерна болест. Меѓутоа, се препорачува следење на овие болни (видете подолу информации за антидијабетиците и тиазидските диуретици).

Амфотерицин Б (применет парентерално), карбеноксолон, кортикостероиди, кортикотропин (ACTH) или стимулирачки лаксативи
Хидрохлоротиазидот може да ја зголеми нерамнотежата на електролитите, особено хипокалиемијата.

Соли на калциум
При истовремена примена на соли на калциум со тиазидски диуретици, заради намаленото излачување може да дојде до појава на зголемени нивоа на серумскиот калциум.

Срцеви гликозиди
Постои зголемен ризик од токсичност на дигиталисот поврзана со хипокалиемијата предизвикана од тиазиди.

Холестирамин и холестипол
Овие лекови можат да ја одложат или намалат апсорпцијата на хидрохлоротиазидот. Заради тоа сулфонамидските диуретици треба да бидат применети најмалку 1 час пред или 4-6 часа по примената на тие лекови.

Недеполаризирачки мускулни релаксанси (на пр. тубокурарин хлорид)
Ефектот на тие лекови може да биде зголемен со истовремена примена на хидрохлоротиазид.

Триметоприм
Истовремената примена на ACE-инхибитори и на тиазидски диуретици со триметоприм го зголемува ризикот од хиперкалиемија.

Соталол
Хипокалиемијата предизвикана од тиазиди може да го зголеми ризикот од појава на аритмија предизвикана со соталол.

Алопуринол
Истовремената примена на ACE-инхибитори и на алопуринол го зголемува ризикот од оштетување на бубрезите и може да предизвика зголемен ризик од

развој на леукопенија.

Цитостатици, имуносупресиви, прокаинамид
Истовремената примена на овие лекови со ACE-инхибитори може да предизвика зголемен ризик од леукопенија (видете го поглавјето 4.4).

Алкохол
Алкохолот може да го зголеми хипотензивниот ефект на овој лек.

Антациди
Предизвикуваат намалување на биорасположивоста кон ACE-инхибиторите.

Пресорни амини (на пр. епинефрин [адреналин])
Истовремената употреба може да доведе до намалување на одговорот на пресорните амини, но недоволно за да се исклучи нивната примена.

Барбитурати или наркотици
Можно интензивирање на ортостатската хипотензија.

Други лекови
Индометицинот може да го намали антихипертензивниот ефект кога се применува истовремено со лекот ИРУЗИД. Антихипертензивниот ефект на лекот ИРУЗИД може да биде зголемен кога се дава истовремено со други лекови кои можат да предизвикаат постурална хипотензија.

4. 6. УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

<u>Бременост</u>

ACE-инхибитори

Не се препорачува примената на ACE-инхибитори во текот на првото тримесечје од бременоста (види го поглавјето 4.4).
Контраиндицирана е примената на ACE-инхибитори во текот на второто и третото тримесечје од бременоста (видете ги поглавјата 4.3 и 4.4).

Иако нема конечни епидемиолошки податоци поврзани со ризикот од тератогеност по изложеност на ACE-инхибитори во текот на првото тримесечје од бременоста, не може да се исклучи мал пораст на ризик. Во текот на бременоста не смее да се започне со примена на лизиноприл. Освен ако за здравјето на болната не е пресудно продолжувањето на лекувањето со ACE-инхибитор, при планирање на бременост би требало терапијата да се замени со некој друг антихипертензив кој има потврден профил на нештетност при примена во тек на бременост. Кога ќе се утврди бременост, лекувањето со ACE-инхибитори треба веднаш да се прекине и според можноста да се воведе алтернативна терапија.

SHKUP
СКОПЈЕ

Познато е дека долготрајната изложеност на лизиноприл во текот на второто и третото тримесечје од бременоста предизвикува токсичност кај фетусот (намалување на функцијата на бубрезите, олигохидрамнион, забавување на осификацијата на черепот) и кај новороденчиња (затајување на бубрезите, хипотензија, хиперкалиемија) (видете го поглавјето 5.3).

Доколку дојде до експозиција на АСЕ-инхибитори од второто тримесечје од бременоста, потребно е ултразвучно следење на функцијата на бубрезите и на осификацијата на черепот кај фетусот.

Децата чии мајки употребувале АСЕ-инхибитори треба внимателно да се следат заради можноста од развој на хипотензија (видете ги поглавјата 4.3 и 4.4).

<u>Хидрохлоротиазид</u>
Искуствата од примената на хидрохлоротиазид во текот на бременоста, особено во текот на првото тримесечје од бременоста, се ограничени. Испитувањата кај животните се недоволни.
Хидрохлоротиазидот ја поминува плацентата. Врз основа на фармаколошкиот механизам на дејство, примената на хидрохлоротиазид во текот на второто и третото тримесечје од бременоста може да влијае врз фето-плацентарната перфузија и да предизвика фетални и неонатални промени, како што се: иктерус, нарушување на рамнотежата на електролитите и тромбоцитопенија.
Хидрохлоротиазидот не смее да се применува за лекување на гестациски едеми, гестациска хипертензија или прееклампсија заради ризик од намалување на волуменот на плазмата и на плацентарната хипоперфузија, а без поволен ефект врз текот на болеста.
Хидрохлоротиазидот не смее да се применува за лекување на есенцијална хипертензија кај бремени жени, освен во ретки случаи кога не е можно да се спроведе поинакво лекување.

Доење
АСЕ-инхибитори
Бидејќи нема достапни податоци за примена на лизиноприл/хидрохлоротиазид во текот на доењето, лизиноприл/хидрохлоротиазид не се препорачува, а предност се дава на алтернативна терапија со подобро потврден профил на нештетност во текот на доењето, особено при доење на новороденчиња и на недоносени бебиња.

Хидрохлоротиазид
Хидрохлоротиазидот се излачува во мајчиното млеко во мали количини. Тиазидите во високи дози предизвикуваат интензивна диуреза која може да го инхибира производството на млеко. Примената лизиноприл/хидрохлоротиазид во текот на доењето не се препорачува. Ако се користи лизиноприл/хидрохлоротиазид во текот на доењето, потребно е да се примени најниска можна доза.

4. 7. ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Како и кај другите антихипертензиви, ИРУЗИД може да има благ до умерен ефект врз способноста за управување со возила и работа со машини, особено на почетокот на лекувањето или при приспособување на дозата, како и кога се применува со алкохол. Тие ефекти зависат од осетливоста на поединецот.

При управување со возила и работа со машини треба да се има во предвид дека понекогаш можат да се појават вртоглавица или замор.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Во текот на примената на лизиноприл и/или хидрохлоротиазид забележани се и пријавени следниве несакани дејства, класифицирани според следната зачестеност: многу често (≥1/10), често (≥1/100 и <1/10), помалку често (≥1/1000 и <1/100), ретко (≥1/10 000 и <1/1000), многу ретко (<1/10 000), непозната зачестеност (не може да се процени врз основа на достапните податоци).

Најчести пријавени несакани дејства се кашлица, замаглување, хипотензија и главоболка, кои се јавуваат кај 1 до 10% лекувани болни. Во текот на клиничките испитувања несаканите дејства биле благи и минливи и главно не барале прекинување на лекувањето.

Лизиноприл

Органски систем	Зачестеност	Несакани дејства
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем	Ретко	намалување на вредноста на хемоглобин и хематокрит
	Многу ретко	депресија на коскената срж, анемија, тромбоцитопенија, леукопенија, неутропенија, агранулоцитоза (видете го поглавјето 4.4), хемолитична анемија, лимфаденопатија, автоимуна болест
Ендокрини нарушувања	Ретко	синдром на непримерено лачење на антидиуретски хормон (анг. SIADH-*Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*)
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната	Многу ретко	хипогликемија
Нарушувања на нервниот систем	Често	вртоглавица, главоболка, синкопа
	Помалку често	парестезии, вртоглавица, нарушувања на вкусот, нарушувања на спиењето
	Ретко	нарушување на осетот на мирис
Психијатриски	Помалку	промени на расположението

нарушувања	често	
	Ретко	ментална збунетост
	Непознато	депресивни симптоми
Срцеви нарушувања	Помалку често	инфаркт на миокардот или цереброваскуларен настан, веројатно како последица на изразена хипотензија кај болни со висок ризик (видете го поглавјето 4.4) палпитации, тахикардија
Васкуларни нарушувања	Често	ортостатски ефекти (вклучувајќи ортостатска хипотензија)
	Помалку често	Рејнов синдром
	Непознато	напади на црвенило
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Често	кашлица (видете го поглавјето 4.4)
	Помалку често	ринитис
	Многу ретко	бронхоспазма, синузитис, алергиски алвеолитис/воспаление на белите дробови со еозинофилија
Нарушувања на дигестивниот систем	Често	пролив, повраќање
	Помалку често	мачнина, абдоминална болка, нарушување на варењето
	Ретко	сува уста
	Многу ретко	панкреатитис, интестинален ангиоедем
Нарушувања на црниот дроб и на жолчката	Помалку често	зголемени вредности на црнодробните ензими и на билирубинот
	Многу ретко	хепатитис (хепатоцелуларен или холестатски), жолтица, затајување на црниот дроб (видете го поглавјето 4.4)*
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	Помалку често	исипување, јадеж
	Ретко	Реакции на преосетливост/ангионевротски едем: ангионевротски едем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот, глотисот и/или ларинксот (видете го поглавјето 4.4), уртикарија, алопеција,

		псоријаза
	Многу ретко	дијафореза, пемфигус, токсична епидермална некролиза, Стивенс-Џонсонов синдром, *erythema multiforme*, кожен псевдолимфом**
Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем	Често	дисфункција на бубрезите
	Ретко	уремија, акутно затајување на бубрезите
	Многу ретко	олигурија/анурија
Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките	Помалку често	импотенција
	Ретко	гинекомастија
Општи нарушувања и реакции на местото на примена	Помалку често	астенија, замор
Испитувања	Помалку често	зголемени вредности на уреата и на креатининот во серумот, хиперкалиемија
	Ретко	хипонатриемија

*Многу ретко, кај некои болни бил пријавен развој на хепатитис кој напредувал во затајување на црниот дроб. Болните кои ја применуваат комбинацијата лизиноприл/хидрохлоротиазид и кај кои ќе дојде до појава на жолтица или зголемени вредности на црнодробните ензими, треба да ја прекинат примената на лекот и да добијат соодветна медицинска нега.

**Опишана е група на симптоми која може да ги опфаќа сите или само некои од следните симптоми: треска, васкулитис, миалгија, артралгија/артритис, позитивни антинуклеарни антитела (ANA), забрзана седиментација на еритроцитите, еозинофилија и леукоцитоза, исипување, преосетливост на сончева светлина или некои други кожни промени.

Хидрохлоротиазид (непозната зачестеност)

Органски систем	**Несакани дејства**
Инфекции и инфестации	сијалоаденитис
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем	леукопенија, неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија, апластична анемија, хемолитична анемија, депресија на коскената срж
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната	анорексија, хипергликемија, гликозурија, хиперурикемија, нарушување на рамнотежата на електролитите (вклучувајќи

	хипонатриемија и хипокалиемија, хипохлоремиска алкалоза и хипомагнезиемија), зголемени вредности на холестеролот и на триглицеридите, гихт, губење на апетитот
Психијатриски нарушувања	немир, депресија, нарушувања на спиењето
Нарушувања на нервниот систем	парестезија, зашеметеност
Нарушувања на очите	ксантопсија, минливо заматен вид, васкуларна ефузија
Нарушувања на ушите и лавиринтот	вртоглавица
Срцеви нарушувања	постурална хипотензија
Васкуларни нарушувања	некротизирачки ангиитис (васкулитис, кожен васкулитис)
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	респираторен дистрес (вклучувајќи пневмонитис и пулмонален едем)
Нарушувања на дигестивниот систем	иритација на желудникот, пролив, затвор, панкреатитис
Нарушувања на црниот дроб и на жолчката	жолтица (интрахепатична холестатска жолтица)
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	фотосензитивни реакции, исипување, кожни реакции како што се еритемски лупус, реактивирање на кожен еритемски лупус, уртикарија, анафилактични реакции, токсична епидермална некролиза, пурпура
Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и на сврзното ткиво	спазам на мускулите, слабост на мускулите
Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем	дисфункција на бубрезите, интерстицијален нефритис
Општи нарушувања и реакции на местото на примена	треска, слабост
Бенигни, малигни и неспецифични неоплазми (вклучувајќи цисти и полипи)	Немеланомски рак на кожата (карцином на базалните клетки и карцином на сквамозните клетки)

Опис на избрани несакани дејства

Немеланомски рак на кожата: Врз основа на достапните податоци од епидемиолошките студии, помеѓу хидрохлоротиазидот и NMSC е забележана поврзаност зависна од кумулативната доза (видете ги поглавјата 4.4 и 5.1).

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE • SHKUP • СКОПЈЕ

Пријавување на сомневања за несакани дејства

По добивање на одобрението за лекот, важно е пријавувањето на сомневањата за неговите несакани дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на соодносот на користа и ризикот од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакани реакции на лекот.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата http://malmed.gov.mk/.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Податоците за предозирање кај луѓето се оскудни. Симптомите поврзани со предозирање со ACE-инхибитори можат да вклучат: хипотензија, циркулаторен шок, нарушувања на електролитите, затајување на бубрезите, хипервентилација, тахикардија, палпитации, брадикардија, замаглување, анксиозност и кашлица.

Се препорачува примена на интравенска инфузија со физиолошки раствор. Доколку дојде до хипотензија, болниот мора да се постави во лежечка положба. Доколку е достапен, може да се примени интравенска инфузија на ангиотензин II и/или катехоламин.

Ако од предозирањето поминало кратко време, потребно е да се преземат мерки за отстранување на лизиноприл од дигестивниот систем (односно да се предизвика повраќање, да се изврши исплакнување на желудникот и да се примени некој адсорбенс и натриум сулфат).

Лизиноприлот можно е да се отстрани од циркулацијата со хемодијализа (видете го поглавјето 4.4).

Ако е присутна брадикардија отпорна на терапијата, може да се примени срцев електростимулатор.

Потребни се чести контроли на виталните знаци како и на концентрацијата на електролитите и на креатининот во серумот.

Симптомите кои можат да се појават заради предозирање со хидрохлоротиазид, покрај симптомите поврзани со лизиноприлот, се зголемена диуреза, депресија на свеста (вклучувајќи и кома), конвулзии, пареза, срцева аритмија и затајување на бубрезите.

Брадикардија или опсежни вагални реакции треба да се лекуваат со примена на атропин.

Ако истовремено е применет и дигиталис, хипокалиемијата може да ја потенцира срцевата аритмија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5. 1. ФАРМАКОДИНАМИЈА

Фармакотерапевтска група: препарати кои дејствуваат врз ренин-ангиотензинскиот систем; ACE-инхибитори и диуретици.

ATC ознака: C09BA03

ИРУЗИД е комбинација на фиксни дози која содржи лизиноприл, инхибитор на ангиотензин инхибирачки ензим (ACE) и хидрохлоротиазид, тиазиден диуретик. Двете компоненти имаат комплементарен начин на дејство и покажуваат адитивен антихипертензивен ефект.

Механизам на дејство

Лизиноприл

Лизиноприлот е инхибитор на пептидил-дипептидазата. Го инхибира ензимот на трансформацијата на ангиотензинот (ACE) кој ја катализира трансформацијата на ангиотензин I во вазоконстрикциски пептид, ангиотензин II. Ангиотензин II ја стимулира секрецијата на алдостерон од кората на надбубрежната жлезда. Инхибицијата на ACE има како последица намалување на концентрацијата на ангиотензин II што го намалува вазопресорниот ефект и ја намалува концентрацијата на алдостерон. Намалената концентрација на алдостерон може да доведе до пораст на серумскиот калиум.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазидот е диуретик и антихипертензив. Дејствува врз реапсорпцијата на електролитите во дисталната тубула на бубрезите. Го зголемува излачувањето на натриум и на хлорид во приближно еднакви концентрации. Натриурезата може да биде здружена со загубата на калиум, магнезиум и бикарбонат. Механизмот на антихипертензивното дејство на тиазидот не е познат.

Фармакодинамски дејства

Лизиноприл

Се смета дека механизмот на дејството на лизиноприлот во намалување на притисокот е супресија на системот ренин-ангиотензин-алдостерон, иако лизиноприлот дејствува антихипертензивно дури и кај болни кои имаат низок ренин. ACE е идентичен со кининаза II, ензим за разградување на брадикининот. Уште треба да се истражи дали порастот на концентрацијата на брадикинин, силен вазодилатирачки пептид, има улога во терапевтскиот ефект на лизиноприлот.

Хидрохлоротиазид

Тиазидите обично не дејствуваат врз нормалните вредности на притисокот.

Клиничка делотворност и безбедност

Две големи рандомизирани, контролирани испитувања (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ја испитувале примена на комбинација од ACE инхибитори со блокатори на ангиотензин II рецептори.

ONTARGET испитувањето било спроведено кај болни со кардиоваскуларни или цереброваскуларни болести во анамнезата, или со шекерна болест тип 2 со докази за оштетување на целните органи. VA NEPHRON-D испитувањето било

спроведено кај пациенти со шеќерна болест тип 2 и дијабетска нефропатија.

Тие испитувања не покажале никаков значаен поволен ефект врз бубрежните и/или кардиоваскуларните резултати и смртноста, а бил забележан зголемен ризик од хиперкалемија, акутна повреди на бубрезите и /или хипотензија во споредба со монотерапијата. Со оглед на нивните слични фармакодинамски својства тие резултати се релевантни за другите ACE инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецепторите.

ACE инхибиторите и блокаторите на ангиотензин II рецепторите затоа не смеат истовремено да се применуваат кај болни со дијабетиска нефропатија.
ALTITUDE (анг. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) испитувањето било осмислено за тестирање на користа од додавање на алискирен кон стандардната терапија со ACE-инхибитор или блокатор на ангиотензин II рецептори кај болни со шеќерна болест тип 2 и хронична болест на бубрезите, со кардиоваскуларна болест или со двете. Испитувањето било предвремено прекинато заради зголемен ризик од штетни резултати.
Кардиоваскуларна смрт и мозочен удар биле нумерички позачестени во групата која примала алискирен отколку во онаа која примала плацебо, а штетни настани и сериозни штетни значајни настани (хиперкалемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) биле почесто забележани во групата која примала алискирен отколку кај онаа која примала плацебо.

Немеланомски рак на кожата: Врз основа на достапните податоци од епидемиолошки студии, помеѓу HCTZ и NMSC е забележана поврзаност зависна од кумулативната доза. Една студија вклучила популација составена од 71.533 случаи на BCC и 8.629 случаи на SCC во согласност со 1.430.833, односно и 172.462 контроли во популацијата. Големата примена на хидрохлоротиазид (≥ 50.000 mg кумулативно) била поврзана со приспособените OR од 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) за BCC и 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) за SCC. Забележана е јасна поврзаност на одговорот и кумулативната доза и за BCC и за SCC. Другата студија покажала можна поврзаност помеѓу ракот на усни (SCC) и изложеноста на хидрохлоротиазид: 633 случаи на рак на усни е ускладено со 63.067 контроли кај популацијата, користејќи стратегии за земање примероци од ризична грипа (risk-set sampling). Поврзаноста на одговорот и кумулативната доза е докажана со приспособените OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) со зголемување на OR 3,9 (3,0-4,9) за голема примена на хидрохлоротиазид (~25.000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за највисока кумулативна доза (~100.000 mg) (видете го поглавјето 4.4).

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИКА

Истовремената примена на лизиноприл и на хидрохлоротиазид има занемарлив ефект врз биорасположивоста на одделни компоненти. Комбинирана та таблета е биоеквивалентна со истовремената примена на секоја компонента одвоено.

Лизиноприл

Апсорпција

Клиничките испитувања покажале дека максимална концентрација на лекот во

серумот се постигнува околу 6-8 часа по орална примена. Храната не влијае врз апсорпцијата на лизиноприл.

Дистрибуција
Концентрацијата во серумот се намалувала со продолжена терминална фаза која не придонела за акумулирање на лекот. Таа терминалмна фаза веројатно го одразува врзувањето кон АСЕ кое може да трае до заситување и не била пропорционална на дозата. Се смета дека лизиноприлот не се врзува со другите протеините на плазмата.

Биотрансформација и елиминација
Лизиноприлот не се метаболизира и се излачува во урината во скоро непроменета форма. Врз основа на количините најдени во урината за време на клиничките испитувања се проценува дека степенот на апсорпција на лизиноприл изнесува околу 25%.

Ефективното полувреме на акумулација на лизиноприл по употреба на повеќекратни дози изнесувало 12 часа.

Расположивоста на лизоприлот кај болни со инсуфиенција на бубрезите слична е на онаа кај болни со уредна функција на бубрезите, се додека брзината на глумералната филтрација не дошла до вредност од 30 ml/min или помалку, по што максималното и просечното ниво на лизиноприл се зголемиле, се продолжило и времето на постигнување на максимална концентрација, а времето на постигнување на динамичка рамнотежа понекогаш било продолжено.

Испитувањата врз животни укажуваат на тоа дека лизиноприл лошо поминува низ крвно-мозочната бариера. Не настапиле никакви клиничко значајни фармакокинетички интеракции кога лизиноприлот се применува истовремено со пропранолол, дигоксин или хидрохлоротиазид.

Хидрохлоротиазид
Со следење на концентрациите на хидрохлоротиазидите во плазмата во текот на најмалку 24 часа забележано е дека полуживотот на лекот варира помеѓу 5,6 и 14,8 часа.
Хидрохлоротиазидот не се метаболизира, туку се излачува брзо преку бубрезите. Најмалку 61% од орално применетата доза се излачува непроменето во рамките на 24 часа.
Хидрохлоротиазидот поминува низ плацентата, но не и низ крвно-мозочната бариера.

5. 3. ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

За двата лека, лизиноприл и хидрохлоротиазид, постои опсежно клиничко искуство, како за примената на секој одделно, така и за примената на комбинацијата. Сите релевантни податоци значајни за пропишувачот се наведени во соодветните поглавја на Збирниот извештај. За репродуктивна токсичност, видете го поглавјето 4.6.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6. 1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Ирузид 10 mg/ 12,5 mg таблети
Манитол (Е421)
Калциум хидрогенфосфат дихидрат
Пченкарен скроб
Скроб, претходно гелиран
Магнезиум стеарат
Боја индиго кармин (Е132)

Ирузид 20 mg/12,5 mg таблети
Манитол
Калциум хидрогенфосфат дихидрат
Пченкарен скроб
Скроб, претходно гелиран
Магнезиум стеарат
Железо оксид, жолт (Е172)

Ирузид 20 mg/25 mg таблети
Манитол
Калциум хидрогенфосфат дихидрат
Пченкарен скроб
Скроб, претходно гелиран
Магнезиум стеарат
Железо оксид, црвен (Е172)

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ
Не е применливо.

6. 3. РОК НА УПОТРЕБА
3 години.

6. 4. НАЧИН НА ЧУВАЊЕ
Да се чува на температура под 25°С.

6. 5. ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)
30 (1 x 30) таблети во PVC/PVDC//Al блистер, во кутија.

6. 6. УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ
- / -

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ
БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје,
ул. 3-Македонска бригада бр.68, 1000 Скопје, Р.С.Македонија
застапник на производителот Белупо, лекови и козметика д.д.,
Улица Даница 5, 48 000 Копривница

8, БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

IRUZID/ ИРУЗИД 20mg/12,5 mg таблети: 11-6906
IRUZID/ ИРУЗИД 20mg/25 mg таблети: 11-9460/1
IRUZID/ ИРУЗИД 10mg/12,5 mg таблети: 11-9459/1

9. ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

IRUZID/ ИРУЗИД 20mg/12,5 mg таблети: 16.07.2018
IRUZID/ ИРУЗИД 20mg/25 mg таблети: 17.10.2019
IRUZID/ ИРУЗИД 10mg/12,5 mg таблети: 17.10.2019

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Мај, 2024 година.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ