

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

LOPRIL® H 20 mg/12.5 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи:

Лизиноприл дихидрат 21.776 mg (што одговара на 20 mg лизиноприл)
Хидрохлортијазид 12.500 mg

Експципиенси:

Видете дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети.

Таблети со светло-розева до розева боја, биконвексни, со шестоаголен облик, со втисната делбена црта.

4. КЛИНИЧКИ СВОЈСТВА

4.1 Терапевтски индикации

LOPRIL® H е наменет за третман на блага до умерена хипертензија кај пациенти претходно стабилизирани со примена на одделните компоненти на лекот во ист сооднос (видете дел 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Есенцијална хипертензија

Вообичаена доза од лекот е една таблета која се аплицира еднаш на ден. Како и сите други лекови кои се примаат еднаш на ден, така и LOPRIL H треба да се зема во приближно исто време секој ден (видете дел 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Доколку во период од 2-4 недели не се постигне посакуваниот терапевтски ефект со оваа доза, тогаш дозата може да се зголеми до 2 таблети, еднаш на ден.

Пациенти со оштетена ренална функција

Тијазидните диуретици може да не се соодветни лекови за употреба кај пациенти со оштетена ренална функција и немаат терапевтски ефект кај пациенти со вредност на клиренсот на креатинин $\leq 30 \text{ ml/min}$ (пациенти со умерена или тешка ренална инсуфициенција).

LOPRIL H не треба да се употребува како почетна терапија кај пациенти со ренална инсуфициенција.

LOPRIL H може да се употребува кај пациенти со вредност на клиренсот на креатинин од $>30 \text{ ml/min}$ и $< 80 \text{ ml/min}$ само ако претходно е направено постепено прилагодување на дозата со примена на одделните компоненти на лекот. Препорачаната доза на лизиноприл кога се аплицира како монотерапија при слаба ренална инсуфициенција е 5 до 10 mg.

Претходна терапија со диуретици

На почетокот од терапијата со LOPRIL H може да дојде до појава на симптоматска хипотензија; ова е поверојатно да настане кај хиповолемични пациенти и/или пациенти со деплеција на соли во организмот како последица на претходна терапија



со диуретици. Терапијата со диуретици мора да се прекине 2-3 дена пред почеток на терапијата со LOPRIL H. Доколку тоа не е возможно, лекувањето треба да се започне само со лизиноприл во доза од 5 mg, еднаш на ден.

Посиари пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата кај постари пациенти. Во спроведени клинички студии, ефикасноста и подносливоста на лизиноприл и хидрохлоротијазид, при нивна конкомитантна администрација, биле слични кај постарите лица, како и кај помладите хипертензивни пациенти. Во рамки на дневниот опсег на дози од 20 до 80 mg, лизиноприл бил еднакво ефикасен кај постари лица (65 години или повеќе) и кај останатите хипертензивни пациенти; монотерапијата со лизиноприл била еднакво ефикасна во намалување на дијастолниот крвен притисок како монотерапијата со хидрохлоротијазид или атенолол. Во клиничките студии, возраста не влијаела на подносливоста на лизиноприл.

Деца

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста од примена на лекот кај деца.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на активната супстанција и/или на некоја од помошните супстанции на лекот наведени во дел 6.1;
- Преосетливост кон некој друг лек од групата на АКЕ-инхибитори;
- Преосетливост кон некој лек од групата на сулфонамиди;
- Историја на ангиоедем поврзана со претходна употреба на терапија со АКЕ инхибитор;
- Вроден или идиопатски ангиоедем;
- Втор и трет триместер на бременост (видете дел 4.4 и 4.6).
- Тешко оштетување на бубрежната функција (клиренс на креатинин < 30 ml/min)
- Анурија;
- Тешко оштетување на хепаталната функција;
- истовремена употреба на LOPRIL H со производи кои содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес мелитус или нарушена ренална функција ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (видете дел 4.5 и 5.1).

4.4 Предупредување и мерки на претпазливост

Симптоматска хипотензија

Симптоматска хипотензија ретко се сретнува кај некомплицирани хипертензивни пациенти, но е веројатно 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). Кај овие пациенти треба да се спроведува редовно мерење на серумските електролити во соодветни временски интервали. Кај пациентите 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. Штом ќе се воспостави ефективен циркулаторен волумен и крвен притисок, можно е да се продолжи терапијата со пониска доза; или да се употребува само една од компонентите како монотерапија. 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-хидрохлоротиазид.

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.

Нарушена бубрежна функција

Тијаидните диуретици може да се покажат како несоодветни лекови за употреба кај пациенти со оштетена ренална функција и немаат терапевтски ефект кај пациенти со вредност на клиренсот на креатинин од $\leq 30 \text{ ml/min}$ (што одговара на умерена или тешка ренална инсуфициенција). Лизиноприл/хидрохлоротиазид не смее да се употребува кај пациенти со ренална инсуфициенција (клиренс на креатинин $\leq 80 \text{ ml/min}$) се додека со титрација на одделните компоненти на лекот не се утврди потреба за примена на дозите кои содржат во комбинираната таблета. 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 титрирање на дозата. Бидејќи терапијата со диуретици е фактор кој може да допринесе за горенаведеното, бубрежната функција треба да се следи за време на првите недели од терапијата со лизиноприл/хидрохлоротиазид.



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

Претходна терапија со диуретици

Терапијата со диуретици треба да се прекине 2-3 дена пред почеток на употребата на лизиноприл/хидрохлоротиазид. Доколку ова не е возможно, треба да се започне терапија само со лизиноприл во доза од 5 mg.

Бубрежна трансплантација

Лекот не би требало да се употребува, бидејќи нема сознанија кај пациенти со скоро трансплантиран бубрег.

Анафилактоидни реакции кај пациенти на хемодијализа

Употребата на лизиноприл/хидрохлоротиазид не е индицирана кај пациенти за кои е потребна дијализа заради бубрежна слабост. Пријавени се случаи на анафилактоидни реакции кај пациенти кои се на дијализа со мембрани со висок проток (пр. AN 69) и за време на афереза на липопротеини со ниска густина (ЛДЛ) со декстран сулфат, а се на истовремена терапија со АКЕ инхибитори. Кај овие пациенти треба да се размисли за употреба на друг тип на дијализна мембрана или друга класа на антихипертензивен лек.

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

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

Хепатално оштетување

Тијазидните диуретици треба внимателно да се применуваат кај пациентите со нарушена хепатална функција или со прогресивна хепатална болест, бидејќи кај овие пациенти и најмалите промени во електролитниот баланс и рамнотежата на течност може да предизвикаат хепатална кома (видете дел 4.3). Употребата на АКЕ инхибитори ретко се поврзува со синдром кој започнува со холестатска жолтица или хепатитис и прогредира до фулминантна хепатална некроза и (понекогаш) смрт. Механизмот на појава на овој синдром не е разјаснет. Пациентите кои ќе развијат жолтица или значајно зголемени хепатални ензими при терапија со лизиноприл/хидрохлоротиазид, треба истата да ја прекинат и да бидат под стручен медицински надзор.

Хируршки интервенции/ анестезија

При хируршка интервенција или спроведување на анестезија со употреба на суспстанции кои предизвикуваат хипотензија, лизиноприл може да го блокира создавањето на ангиотензин II како резултат на компензаторно ослободување на ренин. Доколку се јави хипотензија како резултат на овој механизам, таа може да се корегира со зголемување на волуменот на течности во организмот.



Метаболички и ендокринолошки ефекти

Терапијата со АКЕ инхибитор и тијазиден диуретик може да ја наруши глукозната толеранција. Може да се јави потреба од прилагодување на дозата на антидијабетиците, вклучувајќи го и инсулинот. Кај дијабетични пациенти кои се третираат со орални антидијабетици или инсулин, потребно е внимателно следење на глиемијата во тек на првиот месец од терапијата со АКЕ инхибитор. Латентниот дијабетес може да стане манифестен за време на терапијата со тијазидни диуретици. Зголемени вредности на холестерол и триглицериди може да се асоцирани со употреба на тијазидни диуретици. Терапијата со тијазиди може да преципитира хиперурикемија и/или гихт кај некои пациенти. Меѓутоа, лизиноприл може да ги зголеми вредностите на урична киселина во урината и на тој начин да го атенуира хиперурикемичниот ефект на хидрохлоротијазид.

Електролитен дисбаланс

Како и за секој пациент кој прима терапија со диуретици, потребно е периодично одредување на серумските електролити во соодветни интервали. Тијазидите, вклучувајќи го и хидрохлоротијазид, може да предизвикаат нарушен баланс на течности и електролити во организмот (хипокалемија, хипонатремија и хипохлоремична алкалоза). Предупредувачки знаци за нарушен баланс на течности и електролити се сува уста, чувство на жед, слабост, летаргија, вртоглавица, мускулни болки или грчеви, мускулен замор, хипотензија, олигурија, тахикардија и гастроинтестинални нарушувања, како гадење или повраќање. Дилуциона хипонатремија може да настане кај едематозни пациенти во топла вода. Дефицитот на хлориди е најчесто слаб и за него не е потребен третман. Покажано е дека тијазидите ја зголемуваат уринарната екскреција на магнезиум, што може да доведе до хипомагнезијемија. Тијазидните диуретици може да ја намалат екскрецијата на калциум преку урината и да доведат до привремено, мало зголемување на вредноста на серумскиот калциум. Појавата на изразена хиперкалцемија може да биде доказ за маскирана хиперпаратиреоза. Пред да се изведат функционални тестови за испитување на паратироидната жлезда, третманот со тијазидни диуретици треба да се прекине.

Пречувствителност/ ангиоедем

Ангиоедем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот, глотисот и/или ларинксот 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 ларинксот или јазикот. Кај пациентите кај кои со ангиоедем е зафатен јазикот, глотисот или ларинксот 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). Кај пациентите кои се на терапија со тиазидни диуретици може да се јават реакции на пречувствителност, без разлика дали имаат или немаат анамнеза за алергиски реакции или бронхијална астма. При употребата на тиазидни диуретици, пријавени се случаи на егзацербација или активација на системски лупус еритематозус.

Десензибилизација

Кај пациенти кои примаат АКЕ инхибитори за време на третманот на десензибилизација (на пр. десензибилизација на отров од *Humenoptera*) може да се јават одложени анафилактични реакции. Овие реакции може да се избегнат со привремен прекин на терапијата со АКЕ инхибитори, меѓутоа регистрирана е нивна појава при повторно случајно изложување.

Неутропенија/агранулоцитоза

Неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија и анемија може да се јават кај пациенти кои примаат 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 имunosупресивна терапија, терапија со алопуринол или прокаинамид, или комбинација на овие влошувачки фактори, посебно доколку има историја на нарушена бубрежна функција кај пациентот. Некои од овие 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 црната раса отколку кај припадниците на другите раси. Лизиноприл (како и другите АКЕ инхибитори) може да е помалку ефикасен во намалување на крвниот притисок кај пациентите од црната 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.

Литиум



Не се препорачува истовремено земање на АКЕ-инхибитори и литиум (видете дел 4.5).

Анти-допинг тестови

Хидрохлоротијазидот кој се содржи во овој лек може да предизвика позитивен аналитички резултат при анти-допинг тестирање.

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 АКЕ-инхибитори треба веднаш да се прекине и пациентката да се префрли на алтернативна антихипертензивна терапија (видете дел 4.3 и 4.6).

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).

Литиум

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

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

Ефектот на тијазидните диуретици за губиток на калиум обично се атенуира со ефектот на лизиноприл за задржување на калиум во организмот. 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 или со дијабетес мелитус може значајно да го зголеми нивото на серумскиот калиум. Доколку истовремената употреба на лизиноприл/хидрохлоротијазид и еден од овие препарати е потребна, тогаш би требало да се употребуваат со претпазливост и со често мерење на серумскиот калиум (видете дел 4.4).

Лекови кои индуцираат Torsade de pointes

Познати ризикот од индуцирање на torsade de pointes со истовремена употреба на хидрохлоротијазид и медицински препарати кои индуцираат torsade de pointes, пр. некои антиаритмици,



некои антипсихотици и други лекови за кои е познато дека индуцираат torsade de pointes, треба да се спроведува со претпазливост.

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.).

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) вклучувајќи и ацетилсалицилна киселина
Хроничната администрација на НСАИЛ (селективни циклооксигеназа-2 (COX-2) инхибитори, ацетилсалицилна киселина > 3 g/ден и неселективни нестероидни антиинфламаторни лекови) може да го намали антихипертензивното и диуретичното дејство на АКЕ инхибиторите и тијазидните диуретици. Конкомитантната употреба на НСАИЛ и АКЕ инхибиторите може да манифестира адитивен ефект во зголемување на серумскиот калиум и да доведе до влошување на бубрежната функција. Овие ефекти се обично реверзибилни. Ретко може да настане акутна бубрежна слабост, особено кај пациенти со нарушена бубрежна функција, како што се постари или дехидрирани пациенти.

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).

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците може да го намалат антихипертензивниот ефект на АКЕ инхибиторите.

Други антихипертензивни лекови

Истовремена употреба на овие лекови може да го зголеми хипотензивниот ефект на лизиноприл/хидрохлоротиазид. Истовремена употреба со глицерил тринитрат и другите нитрати или други вазодилататори може дополнително да го намали крвниот притисок.

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.

Амфотерицин В (парентерално), карбеноксолон, кортикостероиди, кортикотропин (АСТН) или стимулантни лаксативи
Хидрохлоротиазид може да го потенцира електролитниот дисбаланс, особено хипокалемијата.

Соли на калциум



Може да се јават зголемени вредности на калциум во серум поради намалена екскреција при конкомитантна администрација со тиазидни диуретици.

Гликозиди

Постои зголемен ризик од токсичност на препаратите на дигиталис асоцирано со хипокалемијата индуцирана од тиазидните диуретици.

Холестирамин и холестипол

Овие лекови можат да ја одложат или редуцираат апсорпцијата на хидрохлоротиазид. Поради тоа, сулфонамидските диуретици треба да се земаат најмалку еден час пред или 4-6 часа после примањето на овие препарати.

Не-деполяризирачки мускулни релаксанти (пр. тубокурарин хлорид)

Ефектот на овие лекови може да се потенцира со хидрохлоротиазид.

Триметоприм

Конкомитантната администрација на АКЕ-инхибитори и тиазиди со триметоприм го зголемува ризикот од хиперкалемија.

Соталол

Хипокалемијата индуцирана од тиазидните диуретици може да го зголеми ризикот од аритмии индуцирани од соталол.

Алопуринол

Конкомитантната администрација на АКЕ инхибитори и алопуринол го зголемува ризикот од бубрежно оштетување и може да доведе до зголемен ризик од леукопенија.

Циклоспорин

Конкомитантната администрација на АКЕ инхибитори и циклоспорин го зголемува ризикот од бубрежно оштетување и хиперкалемија.

Ловастатин

Конкомитантната администрација на АКЕ инхибитори и ловастатин го зголемува ризикот од хиперкалемија.

Цитостатици, имуносупресиви, прокаинамид

Конкомитантната администрација со АКЕ инхибитори може да доведе до зголемен ризик од леукопенија (видете дел 4.4).

Влијание врз способноста за возење и управување со машини

Комбинираните препарати што содржат лизиноприл/хидрохлоротиазид може да имаат слаб до умерен ефект врз способноста за возење и управување со машини (видете дел 4.7).

4.6.Бременост и лактација

Бременост

АКЕ-инхибитори:



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 експозиција 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, пациентите 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 експозиција на АКЕ-инхибитор од вториот триместер на бременост, се препорачува контрола на бубрежната функција и черепот со ултразвук. Новородените бебиња чии мајки примале АКЕ-инхибитор треба внимателно да се следат за знаци на хипотензија (видете дел 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротијазид:

Постои лимитирано искуство за употребата на хидрохлоротијазид во тек на бременоста, особено за време на првиот триместер. Експерименталните студии кај животни се недоволни.

Хидрохлоротијазид поминува низ плацентата. Врз основа на фармаколошкиот механизам на дејство на хидрохлоротијазид, неговата употреба за време на вториот и третиот триместер од бременоста може да ја компромитира фето-плацентарната перфузија и може да предизвика фетални и неонатални ефекти како иктерус, нарушена електролитна рамнотежа и тромбоцитопенија.

Хидрохлоротијазид не би требало да се употребува за третман на гестациски едеми, гестациска хипертензија или прееклампсија поради ризикот од намален плазматски волумен и плацентарна хипоперфузија, а без поволен ефект врз текот на болеста.

Хидрохлоротијазид не би требало да се употребува за третман на есенцијална хипертензија кај бремени жени, освен во ретки случаи каде што не може да се употреби ниту еден друг третман.

Доење

АКЕ-инхибитори:

Во отсуство на податоци за примена на лизиноприл/хидрохлоротијазид за време на доење, терапијата со лизиноприл/хидрохлоротијазид 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.

Хидрохлоротијазид:

Хидрохлоротијазид се излачува во мајчиното млеко во мали количини. Тијазидите во високи дози предизвикуваат интензивна диуреза која може да ја инхибира



продукцијата на млеко. Употребата на лизиноприл/хидрохлоротијазид не се препорачува за време на доење. Доколку лизиноприл/хидрохлоротијазид се употребува за време на доење, треба да се даваат најниските можни дози.

4.7.Ефекти врз способноста за возење и управување со машини

Исто како и со останатите антихипертензивни, комбинирани препарати кои содржат лизиноприл/хидрохлоротијазид може да имаат слабо до умерено влијание врз способноста за возење и управување со машини. Ова особено се однесува на почетокот од третманот или кога се менува дозата, а исто така и во комбинација со алкохол, но овие ефекти зависат од индивидуалната осетливост. 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

Следните несакани дејства се детектирани и пријавени за временна третман со лизиноприл и/или хидрохлоротијазид со следната фреквенцијата на јавување: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), умерено чести ($> 1/1000$ 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). Најчесто пријавени несакани дејства се кашлица, вртоглавица, хипотензија и главоболка кои може да се јават кај 1 до 10% од третираните пациенти. Во клиничките студии несаканите дејства биле најчесто слаби и транзиторни и во повеќето случаи не бил потребен прекин на терапијата.

Лизиноприл:

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
Нарушувања на ендокринолошкиот систем	
Ретки	синдром на несоодветна секреција на антидиуретичен хормон (SIADH)
Метаболни и нутритивни нарушувања	
Многу ретки	хипогликемија
Нарушувања на нервниот систем и психијатриски нарушувања	
Чести	вертоглавица, главоболка, синкопа
Умерено чести	парестезија, вертиго, нарушување на сетилото за вкус, нарушен сон, промени во расположението, депресивни симптоми
Ретки	ментална конфузија, олфакторни нарушувања



Непозната фреквенција	халуцинации
Кардио-васкуларни нарушувања	
Чести	ортостатски ефекти (вклучувајќи и ортостатска хипотензија)
Умерено чести	инфаркт на миокардот или цереброваскуларен инзулт кои се јавуваат кај високо-ризични пациенти најверојатно заради прекумерниот пад на крвниот притисок (видете дел 4.4), палпитации, тахикардија, Raynaud-ов синдром
Непозната фреквенција	Напливи на топлина
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
Чести	кашлица (видете дел 4.4)
Умерено чести	ринитис
Многу ретки	bronхоспазам, 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
Хепатобилијарни нарушувања	
Умерено чести	покачени вредности на хепатални ензими и билирубин
Многу ретки	хепатитис- хепатоцелуларен или холестатски, жолтица, хепатална слабост (видете дел 4.4)*
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	
Умерено чести	кожен осип, чешање
Ретки	хиперсензитивност/ ангионевротски едем: ангионевротски едем на лице, екстремитети, усни, јазик, глотис и/или ларинкс (видете дел 4.4), уртикарија, алопеција, псоријаза
Многу ретки	зголемено потење, пемфигус, токсична епидермална некролиза, Stevens-Johnson-ов синдром, мултиформен еритем, кутан псеудолимфом**
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем	
Чести	бубрежна дисфункција
Ретки	уремија, акутна бубрежна слабост
Многу ретки	олигурија/анурија
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите	
Умерено чести	импотенција
Ретки	гинекوماстија
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, хиперкалиемија
Ретки	хипонатриемија

*Многу ретко е пријавено дека кај некои пациенти непосакуваниот развој на хепатитис прогредира до хепатална слабост. Пациентите кои примаат комбиниран третман со лизиноприл/хидрохлоротијазид и развијат жолтица или значајно покачени вредности на хепаталните ензими треба да прекинат со употребата на лизиноприл/хидрохлоротијазид и да добијат соодветен медицински надзор.

**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 (АНА), забрзана седиментација, еозинофилија и леукоцитоза, кожен осип, фотосензитивност или други кожни манифестации.

Хидрохлоротијазид (со непозната фреквенција):

Инфекции и инфестации	сијаладенитис
Нарушување на крвта и лимфниот систем	леукопенија, неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија, апластична анемија, хемолитичка анемија, депресија на коскена срцевина
Метаболни и нутритивни нарушувања	анорексија, хипергликемија, гликозурија, хиперурикемија, електролитен дисбаланс (вклучувајќи хипонатремија, хипокалемија, хипохлоремична алкалоза и хипомагнезијемија), зголемени вредности на холестерол и триглицериди, гихт
Психијатриски нарушувања	немир, депресија, нарушен сон
Нарушувања на нервниот систем	губиток на апетит, парестезија, зашеметеност
Нарушувања на очите	ксантопсија, транзитрно замаглен вид, акутна миопија, акутен глауком (со тесен агол)
Нарушувања на увото и системот за рамнотежа	вертиго
Кардиолошки нарушувања	постурална хипотензија
Васкуларни нарушувања	некротизирачки ангитис (васкулитис, кутан васкулитис)
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	респираторен дистрес (вклучувајќи пнеумонитис и пулмонален едем)
Гастроинтестинални нарушувања	иритација на желудник, дијареја, констипација, панкреатитис



Хепатобилијарни нарушувања	жолтица (интрахепатална холестатска жолтица)
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	фотосензитивни реакции, кожен осип, системски лупус еритематозус, кутани реакции слични на лупус еритематозус, реактивација на кутан лупус еритематозус, уртикарија, анафилактички реакции, токсична епидермална некролиза
Нарушувања на мускуло-скелетниот систем, сврзното ткиво и коските	мускулни спазми, мускулна слабост
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем	ренална дисфункција, интерстициски нефритис
Општи нарушувања	треска, слабост

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, хипервентиација, 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 лежечка положба на грб. 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.

Дополнителни симптоми поради предозирање со хидрохлоротиазид се: зголемена диуреза, нарушувања на свеста (вклучувајќи и кома), конвулзии, пареза, срцеви аритмии и бубрежна слабост.

Брадикардијата и прекумерните вагусни реакции треба да се третираат со администрација на атропин.

Доколку бил администриран и препарат на дигиталис, хипокалемијата може да ги потенцира срцевите аритмии.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: АКЕ инхибитори, комбиниран препарат; АКЕ инхибитори и диуретици
АТС код: C09BA03



Лекот LOPRIL Н претставува фиксно-дозна комбинација од АКЕ инхибиторот лизиноприл и тиазидниот диуретик хидрохлортиазид. Двете компоненти на лекот имаат комплементарен механизам на дејство, што резултира со адитивен анти-хипертензивен ефект.

Во две големи рандомизирани, контролирани клинички студии (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и 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, акутно 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.

Лизиноприл

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 вазодилаторен пептид игра улога врз терапевтскиот ефект на лизиноприл.



Хидрохлортијазид
Хидрохлортијазид е диуретик и антихипертензив. Влијае на реапсорпцијата на електролити во дисталните ренални тубули, со што ја зголемува екскрецијата на натриум и хлориди во приближно еднаква количина. Натриурезата може да биде придружена со губиток на калиум и бикарбонати. Механизмот на антихипертензивното дејство на тијазидите е непознат. Тијазидите обично не влијаат на крвниот притисок во нормален опсег на вредности.

5.2 Фармакокинетски карактеристики
Истовремената администрација на лизиноприл и хидрохлортијазид има мало или никакво влијание врз биорасположивоста на составните компоненти од лекот. Комбинираната таблета е биеквивалентна со истовремена администрација на одделните компоненти.

Лизиноприл

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 $< 30 \text{ ml/min}$.

Табела 1. Фармакокинетски параметри на лизиноприл кај различни групи на бубрежни пациенти после повеќекратна администрација на доза од 5 mg

Бубрежна функција определена преку клиренсот на креатинин	n	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	AUC (0-24 h) (ng/h/ml)	t _{1/2} (h)
>80 ml/min	6	40.3	6	492+/-172	6.0+/-1.1
30-80 ml/min	6	36.6	8	555+/-364	11.8+/-1.9
5-30 ml/min	6	106.7	8	2228+/-938	19.5+/-5.2

При клиренс на креатинин од 30-80 ml/min, средниот AUC бил зголемен за 13%, додека тој е 4-5 пати поголем кај пациенти со 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.

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.

Хидрохлортијазид

Кога плазматските концентрации биле следени во период од најмалку 24 часа, било утврдено дека полуживотот на елиминација варира помеѓу 5.6 и 14.8 часа. Најмалку 61% од дозата се елиминира во непроменет облик преку урината. После перорална администрација, диурезата започнува во тек на првите 2 часа, достигнува максимум после приближно 4 часа и трае 6 до 12 часа. Хидрохлортијазид ја минува плацентарната, но не и крвно-мозочната бариера.

5.3. Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Лизиноприл и хидрохлортијазид се лекови за кои досега е добиено обемно клиничко искуство, кога се употребувани како монотерапија и во комбинација. Сите релевантни информации за препишување на лекот се наведени во другите делови од Збирниот извештај за особините на лекот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА



6.1 Ексципиенси

- Калциум хидрогенфосфат дихидрат
- Манитол
- Пченкарен скроб
- Скроб прежелатинизиран
- Магнезиум стеарат
- Талк
- Колоидна безводна силика
- Железо оксид жолт (E172)
- Железо оксид црвен (E172)

6.2 Инкомпатибилности

Не се познати.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30 °C.

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

6.5 Пакување

Блистер пакување на направено од алуминиум и транспарентна (безбојна) PVC фолија со 10 таблети.

Големина на пакување: 30 таблети.

6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранување

Според стандардите BAS EN ISO 14000.

6.7. Режим на издавање

Лекот се издава со рецепт

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

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

Носител на одобрението за промет во Република 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

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

Јануари, 2016 година.

