

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Iruzid 10 mg/12,5 mg tablete  
Iruzid 20 mg/12,5 mg tablete  
Iruzid 20 mg/25 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Iruzid 10 mg/12,5 mg:

Ena tableta vsebuje lizinopril dihidrat v količini, ki ustreza 10 mg lizinopriila, in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Iruzid 20 mg/12,5 mg:

Ena tableta vsebuje lizinopril dihidrat v količini, ki ustreza 20 mg lizinopriila, in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Iruzid 20 mg/25 mg:

Ena tableta vsebuje lizinopril dihidrat v količini, ki ustreza 20 mg lizinopriila, in 25 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Iruzid 10 mg/12,5 mg: modre, bikonveksne, šesterokotne tablete

Iruzid 20 mg/12,5 mg: rumene, bikonveksne, šesterokotne tablete

Iruzid 20 mg/25 mg: svetlo rožnate, bikonveksne, okrogle tablete

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Iruzid je indicirano za zdravljenje blage do zmerne hipertenzije pri bolnikih, ki imajo bolezen urejeno z jemanjem posameznih sestavin zdravila v enakem razmerju.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

## Odrasli

### Iruzid 10 mg/12,5 mg in 20 mg/12,5 mg

Običajni odmerek je ena tableta enkrat na dan. Kot vsa druga zdravila, ki jih bolniki jemljejo enkrat na dan, je treba zdravilo Iruzid jemati vsak dan ob približno isti uri.

Večinoma velja, da je treba odmerek povečati na 2 tableti enkrat na dan, če v 2 do 4 tednih uporabe določene višine odmerka ne pride do želenega terapevtskega učinka.

### Iruzid 20 mg/25 mg

Običajni odmerek je ena tableta enkrat na dan. Kot vsa druga zdravila, ki jih bolniki jemljejo enkrat na dan, ga je treba jemati vsak dan ob približno isti uri.

## Ledvična insuficienca

Tiazidi morda niso ustrezno diuretično zdravljenje pri bolnikih z okvaro ledvic in niso učinkoviti pri očistku kreatinina 30 ml/min ali manj (zmerna do huda ledvična insuficienca).

Zdravila Iruzid se ne uporabljajo za začetno zdravljenje pri bolnikih z ledvično insuficienco.

Zdravilo Iruzid je mogoče uporabljati pri bolnikih z očistkom kreatinina nad 30 ml/min (0,5 ml/s) in pod 80 ml/min (1,33 ml/s), vendar je treba prej prilagoditi odmerke posameznih sestavin zdravila.

Priporočeni dnevni odmerek lizinopрила, če se ga jemlje samostojno, je 5 do 10 mg.

## Predhodno zdravljenje z diuretiki

Po začetnih odmerkih zdravila Iruzid lahko pride do simptomatske hipotenzije. Verjetnost za njen nastanek je večja pri bolnikih s hipovolemijo ali pomanjkanjem elektrolitov zaradi predhodnega zdravljenja z diuretiki. Zdravljenje z diuretiki je treba prekiniti 2-3 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Iruzid. Če zdravljenja z diuretiki ni mogoče prekiniti, je treba zdravljenje začeti samo z lizinoprilom v odmerku 5 mg.

## Starejši ljudje

Prilagoditev odmerka pri starejših ni potrebna.

V kliničnih študijah sta bili učinkovitost in prenašanje kombinacije lizinopрила s hidroklorotiazidom podobni pri starejših in pri mlajših bolnikih s hipertenzijo.

Lizinopril je bil pri starejših (starih 65 let ali več) in pri mlajših bolnikih enako učinkovit. V kliničnih študijah je bilo samostojno zdravljenje z lizinoprilom pri starejših bolnikih enako učinkovito pri zniževanju diastoličnega krvnega tlaka kot samostojno zdravljenje s hidroklorotiazidom ali z atenololom. Starost ni vplivala na prenašanje lizinopрила.

## Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Iruzid pri otrocih nista bili dokazani.

## Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Tableto je treba vzeti z vodo.

### 4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katerikoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali katerikoli drugi zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE),
- preobčutljivost na druga sulfonamidna zdravila,
- angioedem v anamnezi – ob predhodnem zdravljenju z zaviralci ACE,
- prirojeni ali idiopatski angioedem,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- huda okvara ledvic (očistek kreatinina  $< 30$  ml/min),
- anurija,
- huda okvara jeter,
- sočasna uporaba zdravila Iruzid in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipertenzija je pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo redka, z večjo verjetnostjo pa nastopi pri bolnikih s hipovolemijo, npr. zaradi zdravljenja z diuretiki, diete z nadzorovanim vnosom natrija, dialize, diareje ali bruhanja ali pa pri bolnikih, ki imajo od renina odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Pri teh bolnikih je treba v ustreznih intervalih redno določati elektrolite v serumu.

Pri bolnikih s povečanim tveganjem za simptomatsko hipotenzijo je treba začetek zdravljenja in prilagoditev odmerka opraviti pod strogim zdravniškim nadzorom.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali s cerebrovaskularno boleznijo, pri katerih bi prekomerno znižanje krvnega tlaka med zdravljenjem z lizinoprilom in hidroklorotiazidom lahko povzročilo miokardni infarkt ali cerebrovaskularni dogodek.

Če pride do hipotenzije, je treba bolnika položiti v ležeč položaj in mu po potrebi dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Prehoden hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje. Po vzpostavitvi normalnega volumna telesnih tekočin in krvnega tlaka je mogoče zdravljenje ponovno začeti z nižjimi odmerki ali s samo eno od sestavin.

Kot pri drugih vazodilatatorjih je tudi pri uporabi lizinoprila s hidroklorotiazidom pri bolnikih z aortno stenozo ali s hipertrofično kardiomiopatijo treba biti previden.

#### Motnje delovanja ledvic

Tiazidi morda niso primerni za diuretično zdravljenje pri bolnikih z okvaro ledvic in niso učinkoviti pri očistku kreatinina 30 ml/min ali manj (ustreza zmerni do hudi ledvični insuficienci).

Zdravila Iruzid se ne sme uporabljati pri bolnikih z ledvično insuficienco (očistek kreatinina  $\leq 80$  ml/min), če se pri prilagajanju odmerkov posameznih sestavin ne izkaže potreba po uporabi kombiniranega zdravila.

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo ledvične arterije solitarne ledvice so pri zdravljenju z zaviralci ACE opažali zvišanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki je bilo običajno reverzibilno po prekinitvi zdravljenja. To je še posebno verjetno pri bolnikih z ledvično insuficienco. Če gre poleg tega še za renovaskularno

hipertenzijo, obstaja povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje začeti z nizkimi odmerki in odmerke previdno povečevati pod strogim zdravniškim nadzorom. Ker zdravljenje z diuretiki povečuje tovrstno tveganje, je treba v prvih tednih uporabe lizinopрила/hidroklorotiazida natančno spremljati delovanje ledvic.

Pri nekaterih hipertenzivnih bolnikih brez očitne predhodne bolezni ledvičnega žilja je prišlo pri sočasni uporabi lizinopрила in diuretikov do povečane vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu. Povečanje je bilo običajno blago in prehodno. Če pride do tega med zdravljenjem z lizinoprilom/hidroklorotiazidom, je treba zdravljenje s kombinacijo prekiniti. Zdravljenje je mogoče ponovno začeti z nižjimi odmerki ali s samo eno od sestavin zdravila.

#### Predhodno zdravljenje z diuretiki

Predhodno zdravljenje z diuretiki je treba prekiniti 2 do 3 dni pred začetkom zdravljenja z lizinoprilom in hidroklorotiazidom. Če to ni mogoče, je treba zdravljenje začeti samo s 5 mg odmerkom lizinopрила.

#### Bolniki s presajeno ledvico

Zdravila Iruzid ne sme uporabljati, ker pri bolnikih s presajeno ledvico ni nobenih izkušenj.

#### Anafilaktoidne reakcije pri bolnikih na hemodializi

Uporaba lizinopрила/hidroklorotiazida ni indicirana pri bolnikih z ledvično okvaro, ki potrebujejo dializo.

Pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z zaviralci ACE in uporabljali določene postopke hemodialize ( npr. z visokopretočnimi membranami AN 69 in med aferezo lipoproteinov nizke gostote (LDL) z dekstranovim sulfatom) so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o uporabi drugega tipa dializne membrane ali antihipertenziva iz druge skupine.

#### Anafilaktične reakcije med aferezo LDL (lipoproteinov nizke gostote)

Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, so v redkih primerih poročali o življenjsko nevarnih anafilaktičnih reakcijah med aferezo LDL z dekstranovim sulfatom. Tem reakcijam se da izogniti z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralci ACE pred vsako aferezo.

#### Jetrna okvara

Pri bolnikih z okvaro jeter ali progresivno boleznijo jeter je treba tiazide uporabljati previdno, ker lahko že majhne spremembe v ravnovesju tekočine in elektrolitov povzročijo jetrno komo (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci ACE so redko povezani s sindromom, ki se začne s holestatsko zlatenico ali hepatitisom in napreduje v fulminantno nekrozo in (včasih) smrt. Mehanizem tega sindroma ni znan. Bolniki, ki dobivajo lizinopril/hidroklorotiazid in pri katerih se pojavi zlatenica ali opazno povečane vrednosti jetrnih encimov morajo prekiniti zdravljenje z zaviralci ACE in biti deležni ustrezne zdravniške obravnave.

#### Kirurški poseg/anestezija

Med večjim kirurškim posegom ali med anestezijo s sredstvi, ki povzročajo hipotenzijo, lahko lizinopril zavira nastajanje angiotenzina II, kar je posledica kompenzatornega sproščanja renina. Če nastopi hipotenzija, ki je domnevno posledica tega mehanizma, jo je mogoče odpraviti z nadomeščanjem volumna tekočin.

### Presnovni in endokrini učinki

Zdravljenje z zaviralcem ACE in tiazidom lahko poslabša toleranco za glukozo in zato je včasih treba prilagoditi odmerek antidiabetikov, vključno z inzulinom. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki dobivajo peroralne antidiabetike ali inzulin je treba prvi mesec zdravljenja z zaviralcem ACE redno spremljati vrednosti glukoze v krvi. Prikrita sladkorna bolezen lahko med zdravljenjem s tiazidi postane očitna.

Povečane vrednosti holesterola in trigliceridov so lahko povezane z zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki. Tiazidni diuretiki lahko pri nekaterih bolnikih povzročijo hiperurikemijo in/ali protin. Navkljub temu lahko lizinopril poveča izločanje sečne kisline v urin in posledično poveča hiperurikemični učinek hidroklorotiazida.

### Neravnovesje elektrolitov

Tako kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike, je treba v rednih presledkih določati elektrolite v serumu.

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povzročijo neravnovesje tekočine ali elektrolitov (hipokaliemijo, hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo). Opozorilni znaki neravnovesja tekočin ali elektrolitov so suha usta, žeja, šibkost, letargija, zaspanost, mišične bolečine ali krči, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, npr. navzeja ali bruhanje. Pri edematoznih bolnikih se lahko v vročem vremenu pojavi dilucijska hiponatriemija. Pomanjkanje klorida je praviloma blago in ne zahteva zdravljenja. Ugotovljeno je, da tiazidi povečajo izločanje magnezija v urin kar povzroči hipomagneziemijo.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija v urinu in lahko povzročijo prehodno in rahlo povečanje kalcija v serumu. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Z zdravljenjem s tiazidi je treba prekiniti pred preiskavami delovanja občitnic.

### Preobčutljivost/angioedem

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zaviralci angiotenzinske konvertaze, vključno z lizinoprilom, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glasilk in/ali grla. Angioedem se lahko pojavi kadarkoli. V takih primerih je treba zdravljenje z lizinoprilom takoj ustaviti ter pred odpustom iz bolnišnice bolnika ustrezno zdraviti in spremljati, da se simptome v celoti odpravi. Tudi v primerih, ko se pojavi samo otekanje jezika, brez dihalne stiske, bodo bolniki morda potrebovali daljše opazovanje, ker obstaja možnost, da zdravljenje z antihistaminiki in kortikosteroidi ne bo zadostovalo.

Zelo redko so poročali o smrtnih primerih zaradi angioedema, povezanih z edemom grla ali jezika. Pri bolnikih, ki imajo težave z jezikom, glasilkami ali grlom je bolj verjeten pojav obstrukcije dihalnih poti, posebno pri tistih, ki imajo v anamnezi operacijo dihalnih poti. V takih primerih je treba takoj uvesti zdravljenje vključno z dajanjem adrenalina in/ali vzdrževanjem prehodnosti dihalnih poti. Bolnik mora biti pod strogim zdravniškim nadzorom dokler se simptomi popolnoma in trajno ne odpravijo.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze v večjem odstotku povzročijo angioedem pri bolnikih črne rase, kakor pri ostalih.

Tveganje za pojav angioedema med zdravljenjem z zaviralci ACE je večje pri bolnikih z angioedemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE (glejte poglavje 4.3).

Tako pri bolnikih z anamnezo alergije ali bronhialne astme kot tudi pri bolnikih brez take anamneze, se lahko med uporabo tiazidov pojavijo preobčutljivostne reakcije. Med uporabo tiazidov so poročali o poslabšanju ali aktiviranju sistemskega eritematoznega lupusa.

#### Desenzibilizacija

Pri bolnikih, ki so med desenzibilizacijskim zdravljenjem (npr. hymenoptera venom) dobivali zaviralec ACE, so opažali anafilaktoidne reakcije. Pri istih bolnikih so se reakcijam izognili z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralci ACE. Te reakcije so se ponovile pri ponovnem začetku jemanju zdravila.

#### Nevtropenija/agranulocitoza

Pri bolnikih, ki so dobivali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih dejavnikov zapletov, se je nevtropenija pojavila redko. Nevtropenija in agranulocitoza sta po ukinitvi zaviralca ACE reverzibilni. Lizinopril je treba uporabljati zelo previdno pri bolnikih s kolagenskimi žilnimi boleznimi in pri tistih, ki se zdravijo z imunosupresivi, alopurinolom ali prokainamidom in pa pri bolnikih s kombinacijo dejavnikov, ki bi lahko povzročili zaplete, še posebej, če je že prisotna okvara v delovanju ledvic. Pri nekaterih izmed teh bolnikov so se pojavile hude okužbe in v nekaj primerih ni bilo odziva na intenzivno antibiotično zdravljenje. Če se lizinopril uporablja pri takih bolnikih, je priporočljivo redno spremljanje števila belih krvnih celic. Bolnike je treba poučiti, naj poročajo o kakršnemkoli znaku okužbe.

#### Rasa

Zaviralci ACE v večjem odstotku povzročijo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri ostalih. Kot pri ostalih zaviralcih ACE, je lahko tudi lizinopril manj učinkovit za zniževanje krvnega tlaka pri bolnikih črne rase v primerjavi z bolniki ostalih ras; morda zaradi tega, ker je v populaciji hipertenzivnih bolnikov črne rase prevalenca manjših vrednosti renina večja.

#### Kašelj

Pri uporabi zaviralcev ACE je pri bolnikih prišlo do značilnega neproduktivnega in trdovratnega kašlja, ki je po prekinitvi zdravljenja prenehal. Ta učinek zaviralcev ACE je treba upoštevati pri diferencialni diagnostiki kašlja.

#### Litij

Kombinacija zaviralcev ACE in litija v splošnem ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### Protidopinški test

Hidroklorotiazid v tem zdravilu lahko povzroči pozitiven rezultat analize protidopinškega testa.

#### Nosečnost

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

#### Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

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

##### Litij

Med sočasnim jemanjem litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem zvečanju serumske koncentracije litija in njegovi toksičnosti. Diuretiki in zaviralci ACE lahko zmanjšajo ledvični očistek litija in pripomorejo k velikemu tveganju za toksične učinke litija. Sočasna uporaba lizinopрила in litija ni priporočljiva, če pa je kombinacija nujna, je treba skrbno spremljati serumske koncentracije litija (glejte poglavje 4.4).

##### Dodatki kalija, diuretiki, ki varčujejo kalij ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Izgubo kalija med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki običajno blaži lizinopril, ki kalij zadržuje. Uporaba dodatkov kalija, diuretikov, ki zadržujejo kalij, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic ali s sladkorno boleznijo povzroči pomembno povečanje koncentracije kalija v serumu. Če je sočasna uporaba lizinopрила/hidroklorotiazida in kateregakoli izmed omenjenih sredstev indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu (glejte poglavje 4.4).

##### Zdravila, ki povzročajo torsades de pointes

Zaradi tveganja za hipokaliemijo je treba biti previden ob sočasni uporabi hidroklorotiazida in zdravil, ki povzročajo torsades de pointes, kot so npr. nekateri antiaritmiki, nekateri antipsihotiki in druga zdravila, ki povzročajo torsades de pointes.

##### Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z določenimi zdravili za anestezijo, tricikličnimi antidepresivi in antipsihotiki lahko povzroči še dodatno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

##### Nesteroidna protivnetna zdravila/antirevmatiki (NSAID)

Dolgotrajno dajanje NSAID (selektivnih COX-2 zaviralcev, acetilsalicilne kisline > 3 g/dan in neselektivnih NSAID) lahko zmanjša antihipertenzivni in diuretični učinek zaviralcev ACE in tiazidnih diuretikov. Učinki NSAID in zaviralcev ACE na serumske vrednosti kalija se seštevajo, kar se lahko kaže v poslabšanem delovanju ledvic. Učinek je običajno reverzibilen. Redkeje se lahko pojavi akutna ledvična odpoved, še posebno pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, kot so starejši ali dehidrirani bolniki.

### Zlato

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralcem ACE, so po uporabi injekcij zlata (npr. natrijevega avrotiomalata) pogosteje opazali nitritoidne reakcije (simptomi vazodilatacije vključujejo zardevanje, navzejo, omotico in hipotenzijo, ki je lahko zelo huda).

### Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivno delovanje zaviralcev ACE.

### Drugi antihipertenzivi

Sočasna uporaba teh zdravil lahko zveča hipotenzivni učinek lizinopрила/hidroklorotiazida. Sočasna uporaba gliceriltrinitrata in drugih nitratov ali drugih vazodilatatorjev lahko dodatno zniža krvni tlak.

### Antidiabetiki

Epidemiološke študije kažejo, da sočasno dajanje zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (inzulina, peroralnih hipoglikemičnih sredstev) lahko povzroči zvečan učinek na zmanjševanje krvnega sladkorja s tveganjem za pojav hipoglikemije. Ta pojav je bolj verjeten v prvih tednih sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z ledvično okvaro.

### Amfotericin B (parenteralni), karbenoksolon, kortikosteroidi, kortikotropin (ACTH) ali stimulirajoča odvajala

Hidroklorotiazid lahko poveča neravnovesje elektrolitov, posebno hipokaliemijo.

### Kalcijeve soli

Med sočasno uporabo s tiazidnimi diuretiki se lahko koncentracija kalcija v serumu poveča zaradi manjšega izločanja kalcija.

### Srčni glikozidi

Hipokaliemijo zaradi tiazidov spremlja večje tveganje za toksične učinke digitalisa.

### Holestiramin in holestipol

Absorpcijo hidroklorotiazida lahko upočasnita ali zmanjšata. Zato mora bolnik sulfonamidne diuretike vzeti vsaj 1 uro pred tema zdraviloma ali 4 do 6 ur po jemanju teh zdravil.

### Nedepolarizirajoči mišični relaksanti (npr. tubokurarinijev klorid)

Hidroklorotiazid lahko poveča učinek teh zdravil.

### Trimetoprim

Sočasna uporaba zaviralcev ACE in tiazidov s trimetoprimom poveča tveganje za hiperkaliemijo.

### Sotalol

Hipokaliemija zaradi tiazidov lahko poveča tveganje za motnje srčnega ritma, povzročenih s sotalolom.



### Alopurinol

Sočasna uporaba zaviralcev ACE in alopurinola poveča tveganje za okvare ledvic in lahko poveča tveganje za levkopenijo.

### Ciklosporin

Sočasna uporaba zaviralcev ACE in ciklosporina poveča tveganje za okvare ledvic in za hiperkaliemijo.

### Lovastatin

Sočasna uporaba zaviralcev ACE in lovastatina poveča tveganje za hiperkaliemijo.

### Citostatiki, imunosupresivi, prokainamid

Sočasna uporaba zaviralcev ACE lahko poveča tveganje za levkopenijo (glejte poglavje 4.4).

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4)

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznele zakostenitve lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### *Hidroklorotiazid*

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, še zlasti v prvem trimesečju. Študij na živalih ni dovolj.

Hidroklorotiazid prehaja skozi placento. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida obstaja možnost, da uporaba hidroklorotiazida med drugim in tretjim trimesečjem poslabša perfuzijo plod-placenta ter pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so zlatenica, motnje ravnovesja elektrolitov in trombocitopenija.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje gestacijskih edemov, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije zaradi tveganja za zmanjšanje volumna plazme in hipoperfuzije placente, brez ugodnega vpliva na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v tistih redkih primerih, ko ni mogoče uporabiti nobenega drugega zdravila.

### Dojenje

#### Zaviralci ACE:

Podatkov o uporabi lizinopрила/hidroklorotiazida med dojenjem ni na voljo, zato uporaba lizinopрила/hidroklorotiazida za doječe matere ni priporočljiva; bolje je čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v času dojenja, še posebno pri negi novorojenčka ali nedonošenčka.

#### *Hidroklorotiazid:*

Hidroklorotiazid se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Veliki odmerki tiazidov povzročijo povečano diurezo in lahko zavirajo izločanje mleka. Uporabe zdravila Iruzid med dojenjem se ne priporoča. Če se zdravilo Iruzid uporabi med dojenjem, morajo biti odmerki čim manjši.

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

Tako kot drugi antihipertenzivi lahko tudi kombinirana zdravila z lizinoprilom/hidroklorotiazidom blago do zmerno vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. To še posebno velja na začetku zdravljenja in po prilagoditvi odmerka, prav tako tudi ob uporabi z alkoholom, vendar so ti učinki odvisni od občutljivosti posameznika.

## **4.8 Neželeni učinki**

Med zdravljenjem z lizinoprilom/hidroklorotiazidom so opazali in opisovali naslednje neželene učinke s spodaj navedeno pogostostjo:

zelo pogosti  $\geq 1/10$ ,

pogosti  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ,

občasni  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ,

redki  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ,

zelo redki ( $< 1/10.000$ ),

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Najpogosteje poročani neželeni učinki so kašelj, omotica, hipotenzija in glavobol, ki se lahko pojavijo pri 1 do 10 % zdravljenih bolnikov. V kliničnih študijah so bili neželeni učinki po navadi blagi in prehodni ter večinoma niso zahtevali prekinitve zdravljenja.

### *Lizinopril*

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

redki: zmanjšanje hemoglobina, zmanjšan hematokrit  
zelo redki: depresija kostnega mozga, anemija, trombocitopenija, levkopenija, nevtropenija, agranulocitoza (glejte poglavje 4.4), hemolitična anemija, limfadenopatija, avtoimunska bolezen

***Bolezni endokrinega sistema:***

redki: neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona

***Presnovne in prehranske motnje:***

zelo redki: hipoglikemija

***Psihiatrične motnje:***

občasni: spremembe razpoloženja, depresivni simptomi

redki: duševna zmedenost

***Bolezni živčevja:***

pogosti: omotica, glavobol, sinkopa

občasni: parestezije, vertigo, motnje okušanja, motnje spanja

redki: motnje voha

***Srčne bolezni:***

občasni: infarkt miokarda ali srčnožilni dogodek, posledično zaradi prevelike hipotenzije pri rizičnih bolnikih (glejte poglavje 4.4), palpitacije, tahikardija

***Žilne bolezni:***

pogosti: ortostatski učinki (vključno z ortostatsko hipotenzijo)

občasni: Raynaudov fenomen

***Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:***

pogosti: kašelj (glejte poglavje 4.4)

občasni: rinitis

zelo redki: bronhospazem, sinusitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pljučnica

***Bolezni prebavil:***

pogosti: diareja, bruhanje

občasni: navzeja, bolečine v trebuhu in motena prebava

redki: suha usta

zelo redki: pankreatitis, angioedem črevesja

***Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:***

občasni: povečane vrednosti jetrnih encimov in bilirubina

zelo redki: hepatitis-hepatocelularni ali holestatski, zlatenica in odpoved jeter (glejte poglavje 4.4)\*

***Bolezni kože in podkožja:***

občasni: izpuščaj, pruritus

redki: preobčutljivost/angionevrotični edem: angionevrotični edem obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.4), urtikarija, alopecija, psoriaza

zelo redki: diaforeza, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, kožni psevdolimfom\*\*

***Bolezni sečil:***

pogosti: motnje v delovanju ledvic  
redki: uremija, akutna odpoved ledvic  
zelo redki: oligurija/anurija

***Motnje reprodukcije in dojk:***

občasni: impotenca  
redki: ginekomastija

***Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:***

občasni: astenija, utrujenost

***Preiskave:***

občasni: povečane vrednosti sečnine v krvi, serumskega kreatinina, hiperkaliemija  
redki: hiponatriemija

\* Zelo redko so poročali, da je pri nekaterih bolnikih hepatitis napredoval v jetrno odpoved. Bolniki, ki dobivajo kombinacijo lizinopril/hidroklorotiazid in se jim pojavi zlatenica ali občutno povečane vrednosti jetrnih encimov, morajo nehati uporabljati to kombinacijo in morajo biti deležni ustreznega zdravniškega sledenja.

\*\* Poročali so o skupku simptomov, ki lahko vključuje eno ali več od naslednjega: zvišano telesno temperaturo, vaskulitis, mialgijo, artralgijsko/artritis, pozitiven test protijedrnih protiteles (ANA), povečano vrednost sedimentacije eritrocitov (ESR), eozinofilijo in levkocitozo, izpuščaj, fotosenzitivnost ali druge dermatološke manifestacije.

***Hidroklorotiazid (neznana pogostnost)***

***Infekcijske in parazitske bolezni:*** vnetje žlez slinavk

***Bolezni krvi in limfatičnega sistema:*** levkopenija, nevtropenija/agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, hemolitična anemija, zmanjšano delovanje kostnega mozga

***Presnovne in prehranske motnje:*** anoreksija, hiperglikemija, glukozurija, hiperurikemija, elektrolitsko neravnovesje (vključno s hiponatriemijo in hipokaliemijo), povečane vrednosti holesterola in trigliceridov, protin

***Psihiatrične motnje:*** nemir, depresija, motnje spanja

***Bolezni živčevja:*** izguba apetita, parestezije, omotica

***Očesne bolezni:*** ksantopsija, prehodno zamegljen vid

***Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:*** vrtoglavica

**Srčne bolezni:** posturalna hipotenzija, srčne aritmije

**Žilne bolezni:** nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)

**Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:** dihalna stiska (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)

**Bolezni prebavil:** draženje želodca, diareja, zaprtje, pankreatitis

**Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:** zlatenica (intrahepatična holestatska zlatenica)

**Bolezni kože in podkožja:** fotosenzitivne reakcije, izpuščaji, reakcije podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa, urtikarija, anafilaktične reakcije, toksična epidermalna nekroliza

**Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:** mišični krči, šibkost mišic

**Bolezni sečil:** nepravilno delovanje ledvic, intersticijski nefritis

**Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:** zvišana telesna temperatura, oslabelost

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Podatki o prevelikem odmerjanju pri človeku so omejeni. Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE vključujejo hipotenzijo, cirkulacijski šok, elektrolitske motnje, ledvično odpoved, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, anksioznost in kašelj.

Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja je intravensko infundiranje fiziološke raztopine. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika poleči. V poštev pride tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenska uporaba kateholaminov, če je na voljo. Če je bolnik zdravilo zaužil pred kratkim, je treba uporabiti ukrepe za odstranitev lizinopрила (npr. bruhanje, izpiranje želodca, uporaba absorbentov in natrijevega sulfata). Lizinopril je mogoče iz telesnega obtoka odstraniti s hemodializo (glejte poglavje 4.4). V primeru bradikardije, ki se ne odziva na

zdravljenje, je indiciran srčni spodbujevalnik. Pogosto je treba kontrolirati vitalne znake ter koncentracijo elektrolitov in kreatinina v serumu.

Drugi simptomi prevelikega odmerjanja hidroklorotiazida so večja diureza, depresija zavesti (vključno s komo), konvulzije, pareza, motnje srčnega ritma in odpoved ledvic.

Bradikardijo ali izrazite vagalne reakcije je treba zdraviti z atropinom. Če je bolnik dobil tudi digitalis, lahko hipokalemija stopnjuje motnje srčnega ritma.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze in diuretiki;  
oznaka ATC: C09BA03

Zdravilo Iruzid je fiksna kombinacija lizinopрила, zaviralca angiotenzinske konvertaze (ACE), in hidroklorotiazida, tiazidnega diuretika. Načina delovanja obeh sestavin je takšen, da se med seboj dopolnjujeta in skupaj dosežeta dodatni antihipertenzivni učinek.

#### **Lizinopril**

Lizinopril je peptidil-dipeptidazni zaviralec. Zavira angiotenzinsko konvertazo (ACE), ki katalizira pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktorni peptid angiotenzin II. Angiotenzin II tudi stimulira izločanje aldosterona iz skorje nadledvične žleze. Zaviranje ACE znižuje koncentracijo angiotenzina II, to pa zmanjša vazokonstriktorno aktivnost in izločanje aldosterona. Znižana koncentracija aldosterona lahko povzroči zvišanje koncentracije kalija v serumu.

Čeprav prevladuje domneva, da je mehanizem delovanja lizinopрила na krvni tlak predvsem zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron, pa lizinopril deluje antihipertenzivno celo pri bolnikih, ki imajo hipertenzijo pri nizkih vrednostih renina. ACE ima enako zgradbo kot kininaza II, encim ki razgrajuje bradikinin. Ali višja koncentracija bradikinina, peptida z močnim vazodilatatornim delovanjem, vpliva na terapevtsko delovanje lizinopрила, bo treba še pojasniti.

#### **Hidroklorotiazid**

Hidroklorotiazid je diuretično in antihipertenzivno sredstvo. Hidroklorotiazid znižuje reabsorpcijo elektrolitov in povečuje izločanje natrija in kloridov v približno enakih količinah. Natriurezo lahko spremlja določena izguba kalija in bikarbonata. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja tiazidnih diuretikov ni znan. Tiazidi običajno ne vplivajo na normalen krvni tlak.

Pri sočasni uporabi drugih antihipertenzivnih sredstev lahko pride do dodatnega znižanja krvnega tlaka.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne. Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Sočasna uporaba lizinopрила in hidroklorotiazida le malo vpliva oziroma ne vpliva na biološko uporabnost obeh zdravilnih učinkovin. Tablete s kombinacijo obeh so bioekvivalentne sočasni uporabi ločenih sestavin.

### **Lizinopril**

#### Absorpcija

Po peroralnem vnosu doseže lizinopril najvišjo koncentracijo v serumu po približno 7 urah, čeprav so pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom ugotovili tendenco k majhnemu podaljšanju časa do največje koncentracije v serumu. Glede na pojavljanje v urinu je povprečni delež absorpcije lizinopрила približno 25 %, razlike med bolniki v raziskanem razponu odmerkov (od 5 do 80 mg) pa so od 6 do 60 %. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je absolutna biološka uporabnost približno 16 % manjša. Prisotnost hrane ne vpliva na absorpcijo lizinopрила.

#### Porazdelitev

Kaže, da lizinopril v serumu ni vezan na druge beljakovine kot pa na krožečo angiotenzinsko konvertazo (ACE). Študije na podganah kažejo, da lizinopril slabo prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

#### Izločanje

Lizinopril se ne presnavlja in se povsem nespremenjen izloči v urinu. Efektivni razpolovni čas kopičenja med večkratnim odmerjanjem lizinopрила je 12,6 ure. Očistek lizinopрила pri zdravih preiskovancih je približno 50 ml/min. Padajoče serumske koncentracije kažejo na podaljšano terminalno fazo, ki ne prispeva h kopičenju zdravilne učinkovine. Ta terminalna faza verjetno predstavlja saturabilno vezavo na zaviralce ACE in ni sorazmerna odmerku.

#### *Jetrna okvara*

Okvara v delovanju jeter je pri bolnikih s cirozo zmanjšala absorpcijo lizinopрила (za okoli 30 %, določeno glede na delež lizinopрила v urinu), a povečala izpostavljenost (za približno 50 %) v primerjavi z zdravimi preiskovanci zaradi zmanjšane očistka.

### *Ledvična okvara*

Okvara v delovanju ledvic zmanjša izločanje lizinopрила, ki se izloča skozi ledvice. Toda to zmanjšanje je klinično pomembno šele tedaj, ko je hitrost glomerularne filtracije pod 30 ml/min. Pri blagi do zmerni ledvični okvari (očistek kreatinina od 30 do 80 ml/min) se je povprečna AUC povečala le za 13 %, pri hudi ledvični okvari (očistek kreatinina od 5 do 30 ml/min) pa so zabeležili 4,5-kratno povečanje povprečne AUC.

Lizinopril je mogoče odstraniti z dializo. Med 4-urno hemodializo se je koncentracija lizinopрила v plazmi v povprečju zmanjšala za 60 %; dializni očistek je bil med 40 in 55 ml/min.

### *Srčno popuščanje*

Izpostavljenost lizinoprilu je pri bolnikih s srčnim popuščanjem večja kot pri zdravih preiskovancih (v povprečju 125 % povečanje AUC), absorpcija pa je pri takšnih bolnikih glede na delež lizinopрила v urinu približno 16 % manjša kot pri zdravih preiskovancih.

### *Starejši ljudje*

Koncentracija v plazmi in vrednost AUC sta pri starejših bolnikih večji (povečani za približno 60 %) kot pri mlajših osebah.

## **Hidroklorotiazid**

Med spremljanjem plazemske koncentracije zdravila, ki je trajalo najmanj 24 ur, je bilo opaziti, da razpolovni čas zdravila znaša od 5,6 do 14,8 ur. Najmanj 61 % odmerka se izloči nespremenjenega v prvih 24 urah. Diuretično delovanje se začne v 2 urah po zaužitju, vrh doseže v približno 4 urah po zaužitju in traja 6 do 12 ur. Hidroklorotiazid prehaja skozi placento, ne pa tudi skozi krvnomožgansko pregrado.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij splošne farmakologije, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V preskušanjih na živalih so zaviralci ACE prizadeli pozni razvoj ploda ter povzročili smrt ploda in prirojene nepravilnosti, zlasti prizadetost lobanje. Poročali so tudi o fetotoksičnih učinkih, upočasnitvi rasti v maternici in odprtem ductusu arteriosusu. Te razvojne nepravilnosti so domnevno deloma posledica neposrednega delovanja zaviralcev ACE na plodov sistem renin-angiotenzin, deloma pa ishemije, ki nastane zaradi hipotenzije pri materi in zmanjša pretok krvi plod-placenta ter oskrbo ploda s kisikom in hranili.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat

koruzni škrob

predgelirani škrob

magnezijev stearat

indigotin aluminijevo barvilo (E 132) (samo Iruzid 10 mg/12,5 mg tablete)

rumeni železov oksid (E 172) (samo Iruzid 20 mg/12,5 mg tablete)



rdeči železov oksid (E 172) (samo Iruzid 20 mg/25 mg tablete)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Prozoren PVC/PVDC/Al pretisni omot, kartonska škatla.

Pakiranja:

Iruzid 10 mg/12,5 mg:

Pretisni omot: 30, 60 tablet

Iruzid 20 mg/12,5 mg:

Pretisni omot: 30, 60 tablet

Iruzid 20 mg/25 mg:

Pretisni omot: 30, 60 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Belupo d.o.o., Dvoržakova 6, 1000 Ljubljana

## **8. ŠTEVILKE (ŠTEVILKE) DOVOLJENJ (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Iruzid 10 mg/12,5 mg tablete

H/09/00806/001 – 30 tablet

H/09/00806/002 – 60 tablet

Iruzid 20 mg/12,5 mg tablete

H/09/00806/003 – 30 tablet

H/09/00806/004 – 60 tablet

Iruzid 20 mg/25 mg tablete

H/09/00806/005 – 30 tablet

H/09/00806/006 – 60 tablet

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 9.1.2009

Datum zadnjega podaljšanja: 13.10.2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

02.01.2015