

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

IRUZID 20
20 mg + 12,5 mg, tableta
lizinopril/hidrohlorotiazid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna IRUZID 20 ; 20 mg/12,5 mg tableta sadrži 20 mg lizinopрила u obliku lizinopril dihidrata i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

IRUZID 20 mg/12,5 mg: žute, bikonveksne i heksagonalne tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

IRUZID se primjenjuje u liječenju blage do srednje teške hipertenzije u bolesnika koji su stabilni, uz istovremenu primjenu odgovarajućih doza pojedinih komponenti lijeka odvojeno.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Primarna hipertenzija

IRUZID 20 mg/12,5 mg tablete

Uobičajeno doziranje je jedna tableta, jedanput na dan. Kao i s drugim lijekovima koji se uzimaju jedanput dnevno, lijek treba uzeti svaki dan otprilike u isto vrijeme. Ukoliko se ne postigne očekivani terapijski učinak u razdoblju od 2-4 tjedna, doza se može povećati na dvije tablete, primijenjene jedanput dnevno.

Oštećenje funkcije bubrega

Tiazidski diuretici nisu prikladni za bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega i neučinkoviti su ako je klirens kreatinina 30 ml/min ili manji (srednje teška i teška bubrežna insuficijencija).

Kombinacija lizinopril/hidroklorotiazida nije lijek izbora za početno liječenje bolesnika s bubrežnom insuficijencijom.

U bolesnika kod kojih je klirens kreatinina veći od 30 ml/min, a manji od 80 ml/min, lizinopril/hidroklorotiazid se može primijeniti, ali samo nakon titriranja doze pojedinih komponenti lijeka. Preporučena doza lizinopрила, primijenjenog kao monoterapija, u bolesnika s blagom bubrežnom insuficijencijom je 5 do 10 mg.

Prethodno liječenje diureticima

Simptomatska hipotenzija može se pojaviti nakon primjene početne doze kombinacije lizinopril/hidroklorotiazida, a češća je u bolesnika kod kojih postoji gubitak tekućine i/ili elektrolita zbog prethodnog liječenja diureticima. Stoga treba prekinuti uzimanje diuretika 2-3 dana prije početka liječenja kombinacijom lizinopril/hidroklorotiazida. Ako to nije moguće, liječenje treba započeti samo lizinoprilom u dozi od 5 mg na dan.

Starije osobe

U starijih bolesnika nema potrebe za prilagodbom doze.

Tijekom kliničkih ispitivanja učinkovitost i podnošljivost lizinopрила i hidroklorotiazida, primijenjenih istovremeno, pokazala se sličnom u starijih i mlađih bolesnika s hipertenzijom.

Lizinopril, primijenjen u dnevnoj dozi od 20 do 80 mg, pokazao se jednako učinkovitim u starijih (osobe starije od 65 godina) i mlađih bolesnika s hipertenzijom. Lizinopril primijenjen kao monoterapija u snižavanju dijastoličkog tlaka bio je jednako učinkovit kao i monoterapija s hidroklorotiazidom ili atenololom. U kliničkim ispitivanjima dob bolesnika nije utjecala na podnošljivost lizinopрила.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka nije utvrđena u djece.

Način primjene

Ovaj lijek je namijenjen za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- preosjetljivost na bilo koji drugi inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE-inhibitor)
- angioedem u anamnezi koji se povezuje s prethodnim liječenjem ACE-inhibitorima
- hereditarni i idiopatski angioedem
- preosjetljivost na druge derivate sulfonamida
- drugo i treće tromjesečne trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.)
- anurija
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min)
- teško oštećenje funkcije jetre
- Istodobna primjena IRUZID tableta s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenom funkcijom bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).
- istodobna primjena sa sakubitriplom/valsartanom. Liječenje IRUZID tabletama ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Simptomatska hipotenzija

U slučajevima nekomplikirane hipertenzije, simptomatska hipotenzija se rijetko viđa, a do hipotenzije češće dolazi kada postoji gubitak volumena izazvan prethodnom terapijom diureticima, smanjenjem soli u prehrani, dijalizom, proljevom i povraćanjem, odnosno u teškim oblicima hipertenzije ovisne o reninu (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.). U takvih je bolesnika potrebno redovito pratiti razinu elektrolita u serumu. U bolesnika s povećanim rizikom od nastanka simptomatske hipotenzije potrebno je pažljivo pratiti pod strogim liječničkim nadzorom početak liječenja i svako prilagođavanje doze lijeka.

Posebnu pažnju treba obratiti bolesnicima s ishemičnom bolešću srca ili cerebrovaskularnom bolešću, jer u takvih bolesnika pretjerani pad krvnoga tlaka može dovesti do srčanog infarkta ili cerebrovaskularnog infarkta.

U slučaju hipotenzije, bolesnika treba poleći i ako je potrebno primijeniti intravensku infuziju fiziološke otopine. Prolazna hipotenzivna reakcija nije kontraindikacija za slijedeću dozu lijeka. Nakon nadoknade volumena i uspostave krvnoga tlaka, moguć je nastavak liječenja manjom dozom ili se pojedine komponente lijeka mogu primjenjivati samostalno.

U nekih bolesnika sa zatajivanjem srca koji imaju normalan ili nizak krvni tlak, prilikom primjene lizinopрила može doći do dodatnog snižavanja sistemskog krvnog tlaka. Ovaj učinak je očekivan i obično nije razlog za prekid liječenja. Ako hipotenzija postane simptomatska, potrebno je smanjiti dozu ili prekinuti primjenu lizinopрила/hidroklorotiazida.

Stenoza aortne i mitralne valvule/hipertrofična kardiomiopatija

Kao i ostale vazodilatatore, kombinaciju lizinopril/hidroklorotiazida treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s aortalnom stenozom ili hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.). Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Oštećenje funkcije bubrega

Tiazidski diuretici mogu biti neprikladni za primjenu u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom, a neučinkoviti su u bolesnika u kojih je klirens kreatinina 30 ml/min ili manji (srednje teška i teška insuficijencija bubrega).

Kombinaciju lizinopril/hidroklorotiazida ne bi trebalo primijeniti u bolesnika s insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina <80 ml/min) osim ako se titriranjem doze pojedinih sastojaka pokazala potreba za dozom koja je prisutna u kombinaciji.

U bolesnika sa zatajivanjem srca, hipotenzija nakon početka liječenja ACE-inhibitorima može dovesti do daljnjeg oštećenja bubrežne funkcije. U tim slučajevima, zabilježeno je akutno zatajenje bubrega, obično reverzibilno.

U nekih bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije solitarnog bubrega uočen je porast ureje i kreatinina u serumu koji je obično reverzibilan nakon prestanka liječenja inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE-inhibitorima). Najčešće su to bolesnici s već postojećom bubrežnom insuficijencijom. U bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom postoji također povećani rizik od pojave izrazite hipotenzije i bubrežne insuficijencije. U takvih bolesnika liječenje treba započeti pod strogim liječničkim nadzorom s primjenom niskih doza i opreznom titracijom doziranja. S obzirom na to da primjena diuretika predstavlja dodatni rizični faktor za opisana stanja, bubrežnu funkciju je potrebno pratiti nekoliko prvih tjedana terapije lizinopril/hidroklorotiazidom.

U nekih hipertenzivnih bolesnika, bez očite prethodno postojeće renovaskularne bolesti, može doći do uglavnom blagog i prolaznog porasta ureje i kreatinina u serumu kada se lizinopril primjenjuje istodobno s diuretikom. Ako do toga dođe tijekom liječenja lizinopril/hidroklorotiazidom, liječenje treba prekinuti. Moguć je nastavak liječenja manjom dozom ili se pojedini sastojci lijeka mogu primjenjivati samostalno.

Prethodno liječenje diureticima

Liječenje diureticima treba prekinuti 2-3 dana prije početka primjene kombinacije lizinopril/hidroklorotiazida. Ako to nije moguće, liječenje treba započeti primjenom samo lizinopрила, u dozi od 5 mg.

Presadivanje bubrega

Kombinacija lizinopril/hidroklorotiazid se ne smije primijeniti u bolesnika s nedavno presađenim bubregom.

Anafilaktoidna reakcija u bolesnika na hemodijalizi

Primjena kombinacije lizinopril/hidroklorotiazida nije indicirana u bolesnika na hemodijalizi. Reakcija slična anafilaktičkoj uočena je u bolesnika koji su bili na hemodijalizi membranom visokog protoka (npr. AN 69®) i istodobno uzimali ACE-inhibitor. U takvih bolesnika treba razmotriti primjenu druge vrste dijalizatorne membrane ili druge vrste antihipertenziva.

Anafilaktoidna reakcija za vrijeme afereze lipoproteina male gustoće (LDL)

Zabilježeni su rijetki slučajevi po život opasnih anafilaktoidnih reakcija u bolesnika koji su dobivali ACE-inhibitor za vrijeme LDL afereze s dekstran sulfatom. Spomenute reakcije mogu se izbjeći privremenim prestankom primjene ACE-inhibitora prije svake afereze.

Oštećenje funkcije jetre

Tiazidske diuretike valja primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom ili progresivnom jetrenom bolešću, budući da male promjene u ravnoteži tjelesne tekućine i elektrolita mogu precipitirati hepatičku komu (vidjeti dio 4.3.). U vrlo rijetkim slučajevima primjena ACE-inhibitora bila je povezana sa sindromom koji je započeo pojavom kolestatske žutice ili hepatitisom te progresijom do fulminantne nekroze jetre i (ponekad) smrtnog ishoda. Mehanizam nastanka spomenutog sindroma nije objašnjen. Bolesnici koji uzimaju lizinopril/hidroklorotiazid u kojih se razvije žutica ili se javi značajan porast vrijednosti jetrenih enzima moraju prestati uzimati lijek te biti pod odgovarajućim liječničkim nadzorom.

Kirurgija/anestezija

U bolesnika kod kojih se izvodi veći kirurški zahvat ili tijekom anestezije s anestheticima koji izazivaju hipotenziju, lizinopril može blokirati stvaranje angiotenzina II, zbog kompenzatornog oslobađanja renina. Hipotenzija koja se može javiti kao posljedica tog mehanizma, može se riješiti nadoknadom tekućine.

Metabolički i endokrini učinci

Primjena ACE-inhibitora i tiazidskih diuretika može utjecati na toleranciju glukoze. Stoga će možda biti potrebno prilagoditi dozu antidijabetika, kao i inzulina. U bolesnika koji uzimaju oralne antidijabetike ili inzulini, tijekom prvih mjeseci primjene ACE-inhibitora mora se provoditi pažljiva kontrola glikemije. Tijekom liječenja tiazidima, latentna šećerna bolest može postati manifestna. Porast kolesterola i triglicerida u serumu može biti povezan s liječenjem tiazidskim diureticima. U nekih bolesnika tiazidski diuretici mogu precipitirati hiperurikemiju i/ili giht. Lizinopril može povećati izlučivanje mokraćne kiseline urinom i time ublažiti hiperurikemiju uzrokovanu djelovanjem hidroklorotiazida.

Neravnoteža elektrolita

U bolesnika u kojih se primjenjuju diuretici, povremeno treba provjeravati vrijednosti elektrolita u serumu.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu izazvati poremećaj ravnoteže tekućine i elektrolita (hipokalijemija, hiponatrijemija, hipokloremična alkalozna). Upozoravajući znakovi neravnoteže tekućine i elektrolita su: suhoća usta, žeđ, slabost, letargija, pospanost, bol i grčevi u mišićima, mišićni umor, hipotenzija, oligurija, tahikardija, smetnje od strane gastrointestinalnog trakta, kao što su mučnina ili povraćanje. Dilucijska hiponatrijemija se može pojaviti u bolesnika s edemima tijekom vrućina. Gubitak klorida je općenito blag i ne zahtjeva liječenje. Tiazidi mogu povećati izlučivanje magnezija što može imati za posljedicu hipomagnezijemiju.

Tiazidski diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcija urinom i mogu izazvati povremeni blagi porast serumskog kalcija. Značajna hiperkalcijemija može biti dokaz skrivenog hiperparatiroidizma. Prije izvođenja testova funkcije paratiroidne žlijezde potrebno je prekinuti liječenje tiazidskim diureticima.

Bolesnici sa šećernom bolešću

Bolesnicima koji istovremeno uzimaju oralne antidijabetike ili inzulini potrebno je pažljivo pratiti i kontrolirati glikemiju tijekom prvog mjeseca liječenja ACE-inhibitorom (vidjeti dio 4.5.).

Preosjetljivost/angioneurotski edem

Angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa rijetko se javlja u bolesnika liječenih inhibitorima pretvorbe angiotenzina, uključujući i lizinopril. Angioedem se može pojaviti bilo kada tijekom liječenja. U tim slučajevima treba odmah prekinuti liječenje lizinopril/hidroklorotiazidom i primijeniti odgovarajuće mjere praćenja bolesnika sve do potpunog nestanka simptoma. U slučajevima u kojima je otok ograničen na lice i usne, a bez poremećaja disanja, može biti potrebno i produljeno promatranje bolesnika, budući da liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima nije uvijek dovoljno.

Vrlo rijetko su zabilježeni smrtni slučajevi angioneurotskog edema s pojavom edema grkljana ili jezika. Kada je zahvaćen jezik, glotis ili grkljan, može doći do opstrukcije dišnih puteva, posebice u bolesnika koji su imali operaciju dišnih puteva. Potrebno je hitno primijeniti odgovarajuću terapiju

koja uključuje primjenu adrenalina i/ili mjere za održavanje prohodnosti dišnih putova bolesnika. Bolesnik treba biti pod strogim liječničkim nadzorom do potpunog nestanka simptoma.

U usporedbi s bolesnicima drugih rasa, u bolesnika crne rase koji su uzimali ACE-inhibitore uočena je veća učestalost angioedema.

Povećani rizik od angioedema za vrijeme terapije ACE-inhibitorima moguć je u bolesnika koji u anamnezi imaju podatak o angioedemu, ali koji nije bio uzrokovan terapijom ACE-inhibitorima (vidjeti dio 4.3.).

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitriplom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitriplom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze lizinopril/hidroklorotiazida. Liječenje lizinopril/hidroklorotiazidom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja dišnih putova ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

U bolesnika koji uzimaju tiazidske diuretike, reakcija preosjetljivosti može se javiti i u onih koji nemaju anamnestički podatak o alergiji ili bronhalnoj astmi. Tijekom terapije tiazidima može doći i do egzacerbacije ili aktivacije sistemskog eritemskog lupusa.

Kalij u serumu

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do hiperkalijemije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5).

Desenzibilizacija

U bolesnika koji uzimaju ACE-inhibitore tijekom desenzibilizacije (npr. na himenopteru) može se javiti dugotrajna anafilaktoidna reakcija. U tih bolesnika navedena reakcija se nije pojavila nakon privremenog prekida terapije ACE-inhibitorima tijekom desenzibilizacije, ali se ponovo pojavila nakon nehotične ponovne primjene ACE-inhibitora.

Neutropenija/agranulocitoza

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija opisane su u bolesnika koji su dobivali ACE-inhibitor. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega bez drugih komplikacija, neutropenija se javlja rijetko. Neutropenija i agranulocitoza su reverzibilne nakon prekida primjene lijeka. Lizinopril se mora s posebnim oprezom primjenjivati u bolesnika s kolagenom bolešću krvnih žila, u onih koji dobivaju imunosupresivnu terapiju, odnosno koji su na terapiji alopurinolom ili prokainamidom te u bolesnika koji imaju kombinaciju spomenutih čimbenika rizika, posebice ukoliko je funkcija bubrega otprije poremećena. Neki od spomenutih bolesnika razvili su teške infekcije, koje u nekoliko slučajeva nisu reagirale na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se lizinopril primjenjuje u tih bolesnika, preporučuje se povremeno praćenje broja leukocita, a bolesnike se mora upozoriti da liječnika obavijeste o svakom znaku moguće infekcije.

Rasa

ACE-inhibitori uzrokuju veću učestalost angioedema u bolesnika crne rase u odnosu na pripadnike drugih rasa.

Kao i ostali ACE-inhibitori, lizinopril može imati manju učinkovitost u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase, možda zbog veće prevalencije hipertenzije povezane s niskom razinom renina u bolesnika crne rase.

Kašalj

Pri primjeni ACE-inhibitora može se javiti kašalj. Značajka tog kašlja je da je neproduktivan, trajan i prestaje nakon prekida liječenja ACE-inhibitorom. To treba imati na umu pri diferencijalnoj dijagnozi kašlja u bolesnika koji uzimaju ACE-inhibitor.

Litij

Ne preporučuje se istodobna primjena lizinopрила i litija (vidjeti dio 4.5.).

Antidoping test

Prisutnost hidroklorotiazida može izazvati pozitivan rezultat analize pri antidoping testiranju.

Trudnoća i dojenje

Ne smije se započeti s primjenom lizinopрила tijekom trudnoće. Osim ukoliko je za zdravlje bolesnica presudan nastavak liječenja ACE-inhibitorom, pri planiranju trudnoće trebalo bi terapiju zamijetiti s nekim drugim antihipertenzivom koji ima potvrđen profil neškodljivosti tijekom primjene u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, liječenje ACE-inhibitorima treba odmah prekinuti te prema mogućnosti uvesti alternativnu terapiju (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. non-melanoma skin cancer, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. basal cell carcinoma, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. squamous cell carcinoma, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC. Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8.).

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Hidroklorotiazid, sulfonamid, može izazvati idiosinkratičnu reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutni nastup gubitka oštine vida ili bol oka i tipično se javlja unutar nekoliko sati do tjedana nakon početka liječenja. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnoga gubitka vida. Primarno liječenje je prekinuti primjenu hidroklorotiazida što je brže moguće. Ako očni tlak ostane nekontroliran, mogla bi se pokazati potreba za hitnim ljekarskim ili hirurškim liječenjem. Rizični čimbenici za razvoj akutnoga glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati alergiju na sulfonamide ili penicilin u anamnezi.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ostali antihipertenzivi

Istodobna primjena tih lijekova može pojačati hipotenzivni učinak lizinopрила. Istodobna primjena glicerilnitrata kao i drugih nitrata ili drugih vazodilatatora može još više sniziti krvni tlak.

Potrebno je izbjegavati primjenu lizinopрила s lijekovima koji sadrže aliskiren (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.1.).

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4).

Litij

Tijekom istodobne primjene litija i ACE-inhibitora zabilježeni su slučajevi prolaznog povećanja koncentracije litija u serumu i posljedične toksičnosti. Primjena diuretika i ACE-inhibitora smanjuje bubrežni klirens litija i predstavlja visok rizik toksičnosti litija. Istodobna primjena kombinacije lizinopril/hidroklorotiazida i litija se ne preporučuje, međutim, ukoliko je ona neophodna, potrebna je pažljiva kontrola razine litija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih lizinopril/hidroklorotiazidom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povisiti vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se lizinopril/hidroklorotiazid primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija lizinopril/hidroklorotiazida s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Ciklosporin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu. Istodobna primjena ACE inhibitora i ciklosporina povećava rizik od oštećenja bubrega.

Heparin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Torsades de pointes izazvane lijekovima

Zbog rizika nastanka hipokalijemije, istodobnu primjenu hidroklorotiazida i lijekova koji izazivaju *torsades de pointes* (npr. neki antiaritmici, antipsihotici) treba primjenjivati s oprezom.

Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetici

Istodobna primjena nekih anestetika, tricikličkih antidepresiva ili antipsihotika s ACE-inhibitorima može imati za posljedicu još veće sniženje vrijednosti krvnog tlaka (vidjeti dio 4.4.).

Nesteroidni protuupalni lijekovi

Kronična primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (selektivni COX-2 inhibitori, acetilsalicilatna kiselina u dozi >3 g/dan i neselektivni NSAR) može smanjiti antihipertenzivni i diuretski učinak ACE-inhibitora i tiazidskih diuretika. Istodobnom primjenom ACE-inhibitora i nesteroidnih protuupalnih lijekova dolazi do aditivnog učinka na povećanje razine kalija u serumu, što može rezultirati pogoršanjem bubrežne funkcije. Spomenuti učinci su obično reverzibilni. Rijetko može doći i do akutnog zatajivanja bubrega, posebice u bolesnika s već poremećenom funkcijom bubrega, kao što su stariji ili dehidrirani bolesnici.

Zlato

Nitritoidne reakcije (simptomi vazodilatacije, uključujući crvenilo lica, mučninu, omaglicu i hipotenziju, koji mogu biti vrlo teški) nakon injekcije zlata (npr. natrijev aurotiomalat) češće su zabilježene u bolesnika koji uzimaju ACE-inhibitore.

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu umanjiti hipertenzivni učinak ACE-inhibitora.

Antidijabetici

Epidemiološke studije su pokazale da istodobna primjena ACE-inhibitora i antidijabetika (inzulina ili oralnih hipoglikemika) može dovesti do jačeg sniženja vrijednosti glukoze u krvi te na taj način povećati rizik od hipoglikemije. Veća vjerojatnost za pojavu spomenutog učinka je tijekom prvih tjedana istodobne primjene te u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega.

Amfotericin B (primijenjen parenteralno), karbenoksolon, kortikosteroidi, kortikotropin (ACTH) ili stimulirajući laksativi

Hidroklorotiazid može pojačati neravnotežu elektrolita, posebno hipokalijemiju.

Soli kalcija

Pri istodobnoj primjeni soli kalcija s tiazidskim diureticima zbog smanjenog izlučivanja može doći do pojave povišenih razina serumskog kalcija.

Srčani glikozidi

Postoji povećan rizik od toksičnosti digitalisa povezane s hipokalijemijom izazvane tiazidima.

Kolestiramin i kolestipol

Ovi lijekovi mogu odgoditi ili smanjiti apsorpciju hidroklorotiazida. Zbog toga sulfonamidski diuretici trebaju biti primijenjeni najmanje 1 sat prije ili 4-6 sati nakon primjene tih lijekova.

Nedepolarizirajući mišićni relaksansi (npr. tubokurarin klorid)

Učinak tih lijekova može biti pojačan istodobnom primjenom hidroklorotiazida.

Trimetoprim

Istodobna primjena ACE-inhibitora i tiazidskih diuretika s trimetoprimom povećava rizik od hiperkalijemije.

Sotalol

Hipokalijemija izazvana tiazidima može povećati rizik nastanka aritmije izazvane sotalolom.

Alopurinol

Istodobna primjena ACE-inhibitora i alopurinola povećava rizik od oštećenja bubrega i može uzrokovati povećani rizik od razvoja leukopenije.

Lovastatin

Istodobna primjena ACE-inhibitora i lovastatina povećava rizik od hiperkalijemije.

Citostatici, imunosupresivi, prokainamid

Istodobna primjena ovih lijekova s ACE-inhibitorima može uzrokovati pojačan rizik od leukopenije (vidjeti dio 4.4.).

Tkivni aktivatori plazminogena

Istodobna primjena tkivnih aktivatora plazminogena može povećati rizik od nastanka angioedema.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

ACE-inhibitori

Ne preporučuje se primjena ACE-inhibitora tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.).
Kontraindicirana je primjena ACE-inhibitora tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Iako nema konačnih epidemioloških podataka vezanih uz rizik za teratogenost nakon izloženosti ACE-inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće, ne može se isključiti malen porast rizika. Tijekom trudnoće ne smije se započeti s primjenom lizinopрила. Osim ukoliko je za zdravlje bolesnica presudan nastavak liječenja ACE-inhibitorom, pri planiranju trudnoće trebalo bi terapiju zamijeniti s nekim drugim antihipertenzivom koji ima potvrđen profil neškodljivosti tijekom primjene u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, liječenje ACE-inhibitorima treba odmah prekinuti te prema mogućnosti uvesti alternativnu terapiju.

Poznato je da dugotrajna izloženost lizinoprilu tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće uzrokuje fetotoksičnost u ljudi (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramnion, usporavanje osifikacije lubanje) te neonatalnu toksičnost (zatajivanje bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju) (vidjeti također dio 5.3.).

Ukoliko dođe do ekspozicije ACE-inhibitorima od drugog tromjesečja trudnoće, potrebno je ultrazvučno praćenje funkcije bubrega i osifikacije lubanje u fetusa.

Djecu čije su majke uzimale ACE-inhibitore potrebno je pažljivo pratiti zbog mogućnosti razvoja hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Hidroklorotiazid

Iskustva o primjeni hidroklorotiazida tijekom trudnoće, posebno tijekom prvog tromjesečja trudnoće, su ograničena. Ispitivanja na životinjama su nedovoljna.

Hidroklorotiazid prelazi placentu. Na temelju farmakološkog mehanizma djelovanja, primjena hidroklorotiazida tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće može utjecati na fetoplacentarnu perfuziju i uzrokovati fetalne i neonatalne promjene kao što su: ikterus, poremećaj ravnoteže elektrolita i trombocitopeniju.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati za liječenje gestacijskih edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od smanjenja volumena plazme i placentalne hipoperfuzije, a bez povoljnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati za liječenje esencijalne hipertenzije u trudnica osim u rijetkim slučajevima kada nije moguće provesti drugačije liječenje.

Dojenje

ACE-inhibitori

Budući da nema dostupnih podataka o primjeni lizinopril/hidroklorotiazida tijekom dojenja, lizinopril/hidroklorotiazid se ne preporučuje, a prednost se daje alternativnoj terapiji s bolje potvrđenim profilom neškodljivosti tijekom dojenja, osobito pri dojenju novorođenčadi i nedonoščadi.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Tiazidi u visokim dozama uzrokuju intenzivnu diurezu koja može inhibirati stvaranje mlijeka. Primjena lizinopril/hidroklorotiazida tijekom dojenja se ne preporučuje. Ako se koristi lizinopril/hidroklorotiazid tijekom dojenja, potrebno je primjenjivati najnižu moguću dozu.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kao i u drugih antihipertenziva, IRUZID može imati blagi do umjereni učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, posebno na početku liječenja ili kod prilagodbe doze, kao i kada se primjenjuju s alkoholom. Ti učinci ovise o osjetljivosti pojedinca.

Pri upravljanju vozilima ili rukovanju strojevima treba imati na umu da se katkada mogu javiti omaglica ili umor.

4.8. Nuspojave

Tijekom primjene lizinopрила i/ili hidroklorotiazida opažene su i prijavljene sljedeće nuspojave, uz sljedeću učestalost:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

Rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba

Vrlo rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

Najčešće prijavljivane nuspojave su kašalj, omaglica, hipotenzija i glavobolja, koje se javljaju u 1 do 10% liječenih bolesnika. Tijekom kliničkih ispitivanja nuspojave su bile blage i prolazne i uglavnom nisu zahtijevale prekid liječenja.

Lizinopril

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Rijetko	snižene vrijednosti hemoglobina i hematokrita
	Vrlo rijetko	depresija koštane srži, anemija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza (vidjeti dio 4.4.), hemolitička anemija, limfadenopatija, autoimuna bolest
<i>Endokrini poremećaji</i>	Rijetko	sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (eng. SIADH- <i>Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion</i>)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Vrlo rijetko	hipoglikemija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Često	omaglica, glavobolja, sinkopa
	Manje često	parestezija, vrtoglavica, poremećaji okusa, poremećaji spavanja
	Rijetko	poremećaji njuha
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Manje često	promjene raspoloženja, simptomi depresije
	Rijetko	mentalna konfuzija
	Nepoznato	halucinacije
<i>Srčani poremećaji</i>	Manje često	infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj, vjerojatno kao posljedica izražene hipotenzije u bolesnika s visokim rizikom (vidjeti dio 4.4.), palpitacije, tahikardija

<i>Krvnožilni poremećaji</i>	Često	ortostatski učinci (uključujući ortostatsku hipotenziju)
	Manje često	Raynaudov sindrom
	Nepoznato	crvenilo uz osjećaj vrućine
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	Često	kašalj (vidjeti dio 4.4.)
	Manje često	rinitis
	Vrlo rijetko	bronhospazam, sinuitis, alergijski alveolitis/upala pluća s eozinofilijom
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Često	proljevanje, povraćanje
	Manje često	mučnina, abdominalna bol, poremećaj probave
	Rijetko	suha usta
	Vrlo rijetko	pankreatitis, intestinalni angioedem
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Manje često	povišene vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina
	Vrlo rijetko	hepatitis (hepatocelularni ili kolestatski), žutica, zatajivanje jetre (vidjeti dio 4.4.)*
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Manje često	osip, svrbež
	Rijetko	reakcije preosjetljivosti/angioneurotski edem: angioneurotski edem lica, udova, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa (vidjeti dio 4.4.), urtikarija, alpeocija, psorijaza
	Vrlo rijetko	dijaforeza, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsov sindrom, <i>erythema multiforme</i> , kožni pseudolinfom**
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	Često	disfunkcija bubrega
	Rijetko	uremija, akutno zatajenje bubrega
	Vrlo rijetko	oligurija/anurija
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	Manje često	impotencija
	Rijetko	ginekomastija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Manje često	astenija, umor
<i>Pretrage</i>	Manje često	povišene vrijednosti ureje i kreatinina u serumu, hiperkalijemija
	Rijetko	hiponatrijemija

*Vrlo rijetko, u nekih je bolesnika bio prijavljen razvoj hepatitisa koji je napredovao u zatajenje jetre. Bolesnici koji primjenjuju kombinaciju lizinopril/hidroklorotiazid i u kojih dođe do pojave žutice ili povišenih vrijednosti jetrenih enzima trebaju prekinuti primjenu lijeka i odgovarajuće ih medicinski zbrinuti.

**Opisan je skup simptoma koji može obuhvaćati sve ili samo neke od sljedećih simptoma: vrućica, vaskulitis, mijalgija, artralgijska/artritis, pozitivna antinuklearna antitijela (ANA), ubrzana sedimentacija eritrocita, eozinofilija i leukocitoza, osip, preosjetljivost na sunčevu svjetlost ili neke druge kožne promjene.

Hidroklorotiazid (nepoznata učestalost)

Organski sustav	Nuspojave
<i>Infekcije i infestacije</i>	sijaladenitis
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	leukopenija, neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, hemolitična anemija, depresija koštane srži
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	anoreksija, hiperglikemija, glikozurija, hiperuricemija, poremećaj ravnoteže elektrolita (uključujući hiponatrijemiju, hipokalijemiju, hipokloremijsku alkalozu i hipomagnezijemiju), povišene vrijednosti kolesterola i triglicerida, giht
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	nemir, depresija, poremećaji spavanja
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	gubitak teka, parestezija, ošamućenost
<i>Poremećaji oka</i>	ksantopsija, prolazno zamagljen vid, efuzija žilnice
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	vertoglavica
<i>Srčani poremećaji</i>	posturalna hipotenzija
<i>Krvožilni poremećaji</i>	nekrotizirajući anginitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	respiratorni distres (uključujući pneumonitis i plućni edem)
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	iritacija želuca, proljev, zatvor, pankreatitis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	žutica (interhepatička kolestatska žutica)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	fotosenzitivne reakcije, osip, sistemski eritemski lupus, kožne reakcije poput eritemskog lupusa, reaktivacija kožnog eritemskog lupusa, urtikarija, anafilaktičke reakcije, toksična epidermalna nekroliza
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	spazam mišića, slabost mišića
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	disfunkcija bubrega, intersticijski nefritis
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	vrućica, slabost
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>	nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)

Opis odabranih nuspojava

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMS. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Podaci o predoziranju u ljudi su oskudni. Simptomi povezani s predoziranjem ACE-inhibitorima mogu uključivati: hipotenziju, cirkulatorni šok, poremećaje elektrolita, zatajivanje bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, omaglicu, tjeskobu i kašalj.

Preporučuje se primjena intravenske infuzije fiziološke otopine. Ukoliko dođe do hipotenzije, bolesnik se mora postaviti u ležeći položaj. Ukoliko je dostupan, može se primijeniti i angiotenzin II u infuziji i/ili katekolamini iv.

Ako je od predoziranja proteklo kratko vrijeme, potrebno je poduzeti mjere za odstranjenje lizinopрила iz probavnog sustava (tj. izazvati povraćanje, izvršiti ispiranje želuca, primijeniti neki adsorbens i natrijev sulfat). Lizinopril je moguće odstraniti iz cirkulacije hemodijalizom (vidjeti dio 4.4.).

Ako je prisutna bradikardija otporna na terapiju, može se primijeniti srčani elektrostimulator (pacemaker).

Potrebne su česte kontrole vitalnih znakova te koncentracije elektrolita i kreatinina u serumu.

Simptomi koji se mogu javiti zbog predoziranja hidroklorotiazidom, uz simptome vezane uz lizinopril, su pojačana diureza, depresija svijesti (uključujući komu), konvulzije, pareza, srčana aritmija i zatajenje bubrega.

Bradikardija ili opsežne vagalne reakcije treba liječiti primjenom atropina.

Ako je istodobno primijenjen i digitalis, hipokalijemija može potencirati srčanu aritmiju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav; ACE-inhibitori i diuretici.

ATK oznaka: C09BA03

IRUZID je kombinacija fiksnih doza koja sadrži lizinopril, inhibitor angiotenzin inhibirajućeg enzima (ACE) i hidroklorotiazid, tiazidni diuretik. Obje komponente imaju komplementaran način djelovanja i pokazuju aditivan antihipertenzivni učinak.

Lizinopril

Mehanizam djelovanja

Lizinopril je inhibitor peptidil-dipeptidaze. Inhibira enzim pretvorbe angiotenzina (ACE) koji katalizira pretvorbu angiotenzina I u vazokonstriktorski peptid, angiotenzin II. Angiotenzin II stimulira sekreciju aldosterona iz kore nadbubrežne žlijezde. Inhibicija ACE ima za posljedicu smanjenu koncentraciju angiotenzina II što smanjuje vazopresorni učinak i smanjuje koncentraciju aldosterona. Smanjena koncentracija aldosterona može dovesti do porasta serumskog kalija.

Farmakodinamički učinci

Smatra se da je mehanizam djelovanja lizinopрила u snižavanju tlaka supresija sustava renin-angiotenzin-aldosteron, iako lizinopril djeluje antihipertenzivno čak i u bolesnika koji imaju niski renin. ACE je identičan kininazi II, enzimu za razgradnju bradikininina. Još treba istražiti ima li porast koncentracije bradikininina, snažnog vazodilatirajućeg peptida, ulogu u terapijskom učinku lizinopрила.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE-inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je ispitivanje bilo provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je ispitivanje bilo provedeno u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalijemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ispitivanje bilo je osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Hidroklorotiazid

Mehanizam djelovanja

Hidroklorotiazid je diuretik i antihipertenziv. Djeluje na reapsorpciju elektrolita u distalnom tubulu bubrega. Povećava izlučivanje natrija i klorida u približno jednakim koncentracijama. Natriureza može biti udružena s gubitkom kalija, magnezija i bikarbonata. Mehanizam antihipertenzivnog učinka tiazida nije poznat.

Farmakodinamički učinci

Tiazidi obično ne djeluju na normalne vrijednosti tlaka.

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ($\geq 50,000$ mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom

strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. risk-set sampling). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100 000 mg) (vidjeti i dio 4.4.).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Istovremena primjena lizinopрила i hidroklorotiazida ima zanemariv učinak na bioraspoloživost pojedinih komponenti. Kombinirana tableta je bioekvivalentna istovremenoj primjeni svake komponente odvojeno.

Lizinopril

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, lizinopril postiže vršne koncentracije u plazmi unutar 7 sati, iako u bolesnika s akutnim infarktom miokarda to vrijeme može biti malo produljeno. Na temelju koncentracije lizinopрила u urinu, pokazano je da je njegov opseg apsorpcije otprilike 25%, s interindividualnom varijabilnošću (6-60%) pri svim ispitivanim dozama (5-80 mg). U bolesnika sa zatajivanjem srca, apsolutna bioraspoloživost smanjena je za otprilike 16%. Hrana nema utjecaj na apsorpciju lizinopрила.

Distribucija

Smatra se da se lizinopril ne veže za bjelančevine plazme osim za cirkulirajući enzim pretvorbe angiotenzina (ACE). Ispitivanja na štakorima pokazala su da lizinopril slabo prolazi krvno-moždanu barijeru.

Eliminacija

Lizinopril se ne metabolizira te se izlučuje u urinu u gotovo nepromijenjenom obliku.

Nakon višekratnog doziranja lizinopril ima poluvrijeme akumulacije od 12,6 sati. Klirens lizinopрила u zdravih osoba je otprilike 50 ml/min. Pri eliminaciji se javlja produljena završna faza, međutim, ona ne doprinosi akumulaciji lijeka. Spomenuta završna faza vjerojatno se javlja kao posljedica zasićenja vezanja za ACE i nije proporcionalna dozi.

Poremećaj funkcije jetre

U bolesnika s cirozom jetre dolazi do smanjene apsorpcije lizinopрила (oko 30%), međutim, zbog smanjenog klirensa, dolazi i do produljenja izloženosti lijeku (oko 50%) u usporedbi sa zdravim osobama.

Poremećaj funkcije bubrega

U bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega izlučivanje lizinopрила je smanjeno, međutim, to ima klinički značaj samo kada je glomerularna filtracija <30 ml/min (Tablica 1.).

Tablica 1. Farmakokinetički parametri lizinopрила u skupinama bolesnika s različitim bubrežnim bolestima nakon višekratne primjene doze od 5 mg

Bubrežna funkcija mjerena klirensom kreatinina	n	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (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

U slučajevima blago do umjereno poremećene funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-80 ml/min) prosječna AUC (površina ispod koncentracijske krivulje) bila je povećana za svega 13%, dok je s druge strane, u slučajevima teško poremećene funkcije bubrega (klirens kreatinina 5-30 ml/min), bila povećana 4-5 puta.

Lizinopril se može odstraniti postupkom dijalize. Tijekom 4 sata hemodijalize, koncentracija lizinopрила u plazmi smanjuje se za prosječno 60%, uz klirens dijalize između 40 i 55 ml/min.

Zatajivanje srca

U bolesnika sa zatajivanjem srca postoji povećana izloženost lijeku u usporedbi sa zdravim osobama (povećanje AUC za prosječno 125%), međutim, u njih postoji smanjena apsorpcija lizinopрила za oko 16%.

Starije osobe

U starijih bolesnika uočene su veće koncentracije lizinopрила u krvi kao i veće vrijednosti AUC (za otprilike 60%) u odnosu na mlađe osobe.

Hidroklorotiazid

Praćenjem koncentracije hidroklorotiazida u plazmi tijekom najmanje 24 sata uočeno je da poluvijek lijeka varira između 5,6 i 14,8 sati.

Najmanje 61% oralno primijenjene doze izluči se nepromijenjeno unutar 24 sata. Nakon oralne primjene hidroklorotiazida, diureza započinje unutar 2 sata, s vrhuncem nakon 4 sata, a ukupno traje 6-12 sati.

Hidroklorotiazid prolazi kroz placentu, ali ne i kroz krvno-moždanu barijeru.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Za oba lijeka, lizinopril i hidroklorotiazid, postoji opsežno kliničko iskustvo, kako za primjenu svakog posebno tako i za primjenu kombinacije. Svi relevantni podaci značajni za propisivača navedeni su u odgovarajućim poglavljima Sažetka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

IRUZID 20 mg/12,5 mg tablete

Manitol

Kalcijev hidrogenfosfat dihidrat

Kukuruzni škrob

Škrob, prethodno geliran

Magnezijev stearat

Željezov oksid, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

30 tableta u1 PVC/PVDC/Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

-/-

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO,
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA:

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina.

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI/ OBNOVI DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET:

Iruzid 20 , tablete 20/12.5 mg: 04-07.3-2-10699/21 od 25.07.2022. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

25.07.2022. godine