

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

IRUZID 20/25
20+25 mg, tableta
lizinopril+hidrohlorotiazid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna IRUZID 20/25 mg tableta sadrži 20 mg lizinopрила u obliku lizinopril-dihidrata i 25 mg hidrohlorotiazida.

Za pomoćne supstance vidjeti 6.1 "Popis pomoćnih supstanci".

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Iruzid 20/25 mg je svijetlo roza , bikonveksna heksagonalna tableta.

4. KLINIČKI PODACI

4. 1. Terapijske indikacije

IRUZID 20/25 se primjenjuje u liječenju blage do srednje teške hipertenzije u bolesnika koji su bili stabilni pri primjeni odgovarajućih doza pojedinih komponenti lijeka datih u isto vrijeme. (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

IRUZID je indiciran kada pacijent ne reagira na monoterapiju lizinoprilom od 20 mg.

4. 2. Doziranje i način primjene

Esencijalna hipertenzija

IRUZID 10mg/12,5 mg i 20 mg/12,5 mg tablete

Uobičajeno doziranje je jedna tableta, jedanput na dan. Kao i s drugim lijekovima koji se uzimaju jedanput na dan, lijek treba uzeti svaki dan otprilike u isto vrijeme.

Ukoliko se ne postigne očekivani terapijski učinak u razdoblju od 2-4 sedmice, doza se može povećati na dvije tablete, primijenjene jednom dnevno.

IRUZID 20 mg/25 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.

Insuficijencija bubrega

Tiazidski diuretici nisu prikladni za primjenu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i nisu djelotvorni u bolesnika čije su vrijednosti klirensa kreatinina 30 ml/min ili niže (tj. kod umjerene ili teške insuficijencije bubrega).

IRUZID 20/25 nije lijek izbora za početno liječenje bolesnika s bubrežnom insuficijencijom.

IRUZID 20/25 se može primijeniti u bolesnika s klirensom kreatinina većim od 30 ml/min i manjim od 80 ml/min, ali samo nakon titriranja pojedinih komponenti lijeka. Preporučena doza lizinopрила kao monoterapije u bolesnika s blagom bubrežnom insuficijencijom iznosi 5 do 10 mg.

Bolesnici prethodno liječeni diureticima

Nakon početne doze ovog lijeka može se pojaviti simptomatska hipotenzija; to je vjerojatnije u bolesnika s deplecijom volumena i/ili soli zbog prethodnog liječenja diureticima. Liječenje

diureticima treba prekinuti 2 - 3 dana prije početka liječenja lijekom IRUZID 20/25 . Ako to nije moguće, liječenje treba početi samo s lizinoprilom u dozi od 5 mg (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Starije osobe

U starijih bolesnika nema potrebe za prilagodbom doze.

Tokom 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 bolesnika (osobe starije od 65 godina). Tokom kliničkih ispitivanja u starijih bolesnika s hipertenzijom, monoterapija s lizinoprilom bila je jednako učinkovita u snižavanju dijastoličkog pritiska kao i monoterapija s hidroklorotiazidom ili atenololom, a dob bolesnika nije utjecala na podnošljivost lizinopрила.

Primjena u djece

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka nije utvrđena u djece.

4. 3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na lizinopril, na bilo koji drugi ACE inhibitor ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- preosjetljivost na hidroklorotiazid ili drugi sulfonamidni lijek
- anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije i angioneurotski edem u anamnezi koji se povezuje s prethodim liječenjem ACE-inhibitorima
- nasljedni ili idiopatski angioneurotski edem
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6)
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min)
- anurija
- teško oštećenje funkcije jetre
- Istodobna primjena lijeka IRUZID 20/25 s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)
- istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje IRUZID tabletama ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

4. 4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

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.).

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 (vidi dio 4.5 *Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija* i 4.8

Nuspojave). U takvih se bolesnika preporučuje povremeno određivanje elektrolita u serumu, a liječenje treba započeti pod ljekarskim nadzorom. Bolesnika treba pažljivo pratiti prilikom svakog prilagođavanja doze. Posebnu pažnju treba obratiti bolesnicima s ishemičnom bolešću srca ili cerebrovaskularnom bolešću, jer u takvih bolesnika pretjerani pad krvnoga pritiska 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 pritiska, moguć je nastavak liječenja manjom dozom ili se pojedine komponente lijeka mogu primjenjivati samostalno.

U nekih bolesnika sa zatajenjem srca koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak nakon uzimanja lizinopрила može doći do dodatnog snižavanja sistemskog krvnog pritiska. Ovaj učinak je očekivan i obično nije razlog za prekid liječenja. Ako hipotenzija postane simptomatska, možda će biti potrebno smanjiti dozu lizinopрила/hidrohlorotiazida.

Stenoza aortne i mitralne valvule / hipertrofična kardiomiopatija

Kao i druge ACE inhibitore, lizinopril treba s oprezom davati bolesnicima koji imaju stenozu mitralne valvule i opstrukciju izlaznog trakta lijevog ventrikula kao što je aortna stenoza ili hipertrofična kardiomiopatija.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije 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 pritiska.

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 (umjerena i teška insuficijencija bubrega).

Kombinaciju lizinopрила/hidrohlorotiazida 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 zatajenjem srca, hipotenzija nakon početka liječenja ACE inhibitorima može izazvati neke daljnje poremećaje funkcije bubrega. U takvim je situacijama zabilježeno akutno zatajenje bubrega, koje je 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 ljekarskim 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 sedmica terapije lizinoprilor/hidrohlorotiazidom.

Kod 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 istovremeno s diuretikom. Ako do toga dođe tokom liječenja

lizinopril/hidrohlorotiazidom, 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/hidrohlorotiazida. Ako to nije moguće, liječenje treba započeti primjenom samo lizinopрила, u dozi od 5 mg.

Presadivanje bubrega

Kombinacija lizinopril/hidrohlorotiazid se ne smije primijeniti u bolesnika s nedavno presađenim bubregom, jer nema iskustava s primjenom lijeka u tih bolesnika.

Anafilaktoidna reakcija u bolesnika na hemodijalizi

Primjena lizinopril/hidrohlorotiazida nije indicirana u bolesnika koji su na dijalizi zbog insuficijencije bubrega. Anafilaktoidne reakcije su zabilježene u bolesnika dijaliziranih s membranom visoke protočnosti (npr. high flux membrane AN 69 i za vrijeme afereze lipoproteinom male gustoće (LDL) s dekstran sulfatom) liječenih istodobno s ACE inhibitorom. U takvih bolesnika treba razmotriti eventualno korištenje drugačije membrane za dijalizu ili drugog antihipertenzivnog lijeka.

Anafilaktoidna reakcija za vrijeme afereze lipoproteina male gustoće (LDL)

Rijetko se u bolesnika koji primaju terapiju ACE inhibitorom za vrijeme afereze lipoproteina niske gustoće (LDL) s dekstran sulfatom javljaju anafilaktoidne reakcije opasne po život. Takve se reakcije mogu izbjeći ako se prije svake afereze privremeno prekine liječenje ACE inhibitorom.

Bolesti 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 (vidi dio 4.3 Kontraindikacije). U vrlo rijetkim slučajevima primjena ACE-inhibitora bila je povezana sa sindromom koji je započeo pojavom holestatske žutice ili hepatitisom te progresijom do fulminantne nekroze jetre i (ponekad) smrtnog ishoda. Mehanizam nastanka spomenutog sindroma nije objašnjen. Bolesnici koji uzimaju lizinopril/hidrohlorotiazid u kojih se razvije žutica ili se javi značajan porast vrijednosti jetrenih enzima moraju prestati uzimati lijek te biti pod odgovarajućim ljekarskim nadzorom.

Hirurški zahvati/anestezija

U bolesnika kod kojih se izvodi veći hirurški zahvat ili tokom anestezije s anestetikima 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 mogu utjecati na toleranciju glukoze. Stoga će možda biti potrebno prilagoditi dozu antidijabetika, kao i inzulina. U dijabetičara koji uzimaju oralne antidijabetike ili inzulin, tokom prvih mjeseci primjene ACE-inhibitora mora se provoditi pažljiva kontrola glikemije. Tokom liječenja tiazidima, latentni *diabetes mellitus* može postati manifestni. Porast holesterola i triglicerida u serumu može biti povezan s liječenjem tiazidskim diureticima.

Kod nekih bolesnika tiazidski diuretici mogu precipitirati hiperurikemiju i/ili giht. Lizinopril može povećati izlučivanje mokraćne kiseline urinom i time ublažiti hiperurikemiju uzrokovanu djelovanjem hidrohlorotiazida.

Neravnoteža elektrolita

U svih bolesnika koji se liječe diureticima potrebno je u odgovarajućim razmacima vršiti određivanje razine elektrolita u serumu.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu izazvati neravnotežu tekućine ili elektrolita (hipokalemija, hiponatremija i hipokloremična alkalozia). Znakovi upozorenja na neravnotežu tekućine ili elektrolita su suha usta, žeđ, opća slabost, letargija, omamljenost, bolovi ili grčevi u mišićima, mišićni umor, hipotenzija, oligurija, tahikardija i poremećaji probavnog sistema kao što su mučnina i povraćanje. Hiponatremija se češće javlja u edematoznih bolesnika pri toplom vremenu. Manjak hlorida obično je blag i ne zahtjeva liječenje. Tiazidski diuretici povećavaju izlučivanje magnezija što može uzrokovati pojavu hipomagnezije.

Tiazidi mogu smanjiti ekskreciju kalcija putem mokraće i izazvati blago sporadično povećanje razine serumskog kalcija. Izražena hiperkalcemija može ukazivati na prikriveni hiperparatiroidizam. Prije provođenja testova paratiroidne funkcije treba prekinuti uzimanje tiazida.

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).

Dijabetičari

U dijabetičara koji uzimaju oralne antidijabetike ili inzulin potrebno je s posebnom pažnjom vršiti glikemijske kontrole tokom prvog mjeseca liječenja ACE inhibitorom (vidjeti dio 4.5).

Preosjetljivost/angioedem

Angioedem 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 tokom 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 produženo promatranje bolesnika, budući da liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima nije uvijek dovoljno.

Vrlo rijetko su zabilježeni smrtni slučajevi zbog angioedema povezanog s edemom larinksa ili jezika. Bolesnici u kojih je zahvaćen jezik, glotis ili larinksa mogu imati opstrukciju dišnih puteva, naročito bolesnici koji su imali hirurške zahvate na dišnim putevima. U takvim slučajevima se mora primijeniti hitna medicinska intervencija što može uključivati primjenu adrenalina i/ili održavanje dišnog puta prohodnim. Bolesnik mora biti pod posebnim medicinskim nadzorom sve dok se ne postigne potpuno i održivo odsustvo simptoma.

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

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

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/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 sakubitрила/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 puteva 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 kod onih koji nemaju anamnestički podatak o alergiji ili bronhalnoj astmi. Tokom terapije tiazidima može doći i do egzacerbacije ili aktivacije sistemskog eritemskog lupusa.

Desenzibilizacija

U bolesnika koji uzimaju ACE-inhibitore tokom desenzibilizacije (npr. protiv otrova opnokrila) može se javiti dugotrajna anafilaktoidna reakcija. U tih bolesnika navedena reakcija se nije pojavila nakon privremenog prekida terapije ACE-inhibitorima tokom 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, posebno 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 ljekara 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 pritiska 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 istovremena primjena ACE-inhibitora i litija (vidi dio 4.5 *Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija*).

Anti-doping test

Prisutnost hidrochlorotiazida može izazvati pozitivan rezultat analize pri anti-doping testiranju.

Trudnoća

Ne smije se započeti s primjenom ACE-inhibitora tokom trudnoće. 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 tokom primjene u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, liječenje ACE-inhibitorima treba odmah prekinuti te prema mogućnosti uvesti alternativnu terapiju (vidi dio 4.3 *Kontraindikacije* i 4.6 *Trudnoća i dojenje*).

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 sedmica 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 pritisak 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.

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka IRUZID i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida

4. 5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Antihipertenzivni lijekovi

Istodobna primjena s drugim antihipertenzivnim lijekovima može dovesti do aditivnog pada krvnog pritiska. Istodobna primjena nitroglicerina, drugih nitrata ili drugih vazodilatatora može još više sniziti krvni pritisak.

Primjena lizinopрила s lijekovima koji sadrže aliskiren se mora izbjegavati (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog systemsistema (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija 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

Tokom istovremene 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 predstavljaju visok rizik toksičnosti litija. Istovremena primjena kombinacije lizinopril/hidroklorotiazida i litija se ne preporučuje, međutim, ukoliko je ona neophodna, potrebna je pažljiva kontrola razine litija u serumu (vidi dio 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi*).

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 povišati vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se lizinopril/hidroklorotiazid primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povišuju 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.

Lijekovi koji mogu izazvati torsades de pointes

Zbog rizika nastanka hipokalijemije, hidroklorotiazid i lijekove koji izazivaju „torsades de pointes“ (npr. neki antiaritmici, antipsihotici i drugi lijekovi za koje je poznato da izazivaju torsades se pointes) treba primjenjivati s oprezom u slučaju da se primjenjuju istovremeno.

Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetici

Istovremena primjena nekih anestetika, tricikličkih antidepresiva ili antipsihotika s ACE-inhibitorima može imati za posljedicu još veće sniženje vrijednosti krvnog pritiska (vidi dio 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi*).

Nesteroidni protuupalni lijekovi

Hronična primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (selektivni COX-2 inhibitori, acetilsalicilna kiselina u dozi >3 g/dan i neselektivni NSAR) može smanjiti antihipertenzivni i diuretski učinak ACE-inhibitora i tiazidskih diuretika. Istovremenom 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, posebno 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. Tiazidi mogu smanjiti arterijski odgovor na noradrenalin, no nedovoljno za sprječavanje terapijske učinkovitosti lijeka.

Antidijabetici

Epidemiološke studije su pokazale da istovremena 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 tokom prvih sedmica istovremene primjene te u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega. Potreba za drugim antidijabeticima, uključujući inzulin, u bolesnika s dijabetesom može biti povećana, snižena ili nepromijenjena

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

Hidroklorotiazid može pojačati neravnotežu elektrolita, posebno hipokalijemiju. Utjecaj hidroklorotiazida na smanjenje razine kalija može biti potenciran primjenom lijekova povezanih s gubitkom kalija i hipokalijemijom (npr. ostali diuretici koji ne štede kalij, laksativi, amfotericin, karbenoksolon, salicilna kiselina i derivati).

Hipokalemija se može razviti tokom istodobne primjene steroida ili adrenokortikotropnog hormona (ACTH).

Soli kalcija

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

Ako se dodatci kalcijuma ili vitamina D moraju propisati, nivo kalcijuma u serumu se treba pratiti i u skladu s tim prilagoditi dozu.

Srčani glikozidi

Postoji povećan rizik toksičnosti digitalisa povezane s hipokalijemijom izazvane tiazidima. (npr. povećana ventrikularna razdražljivost).

Kolestiramin i kolestipol

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

Nedepolarizirajući mišićni relaksansi (npr. tubokurarin hlorid)

Učinak tih lijekova može biti pojačan istovremenom primjenom hidrohlorotiazida.

Trimetoprim

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

Sotalol

Hipokalijemija izazvana tiazidima može povećati rizik nastanka aritmije izazvane sotalolom.

Alopurinol

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

Ciklosporin

Tokom 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

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

Lovastatin

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

Citostatici, imunosupresivi, prokainamid

Tiazidi mogu smanjiti bubrežnu ekskreciju citotoksičnih lijekova (npr. Ciklofosfamida, metotreksata) i tako pojačavaju njihove mijelosupresivne efekte (vidi dio 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi*).

Amantadin

Tiazidi mogu povećati rizik od štetnih efekata izazvanih amantadinom.

Alkohol, Barbiturati ili anestetici

Posturalna hipotenzija može se pogoršati istodobnim unosom alkohola, barbiturata ili anestetika.

Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Kombinacija lizinopril/hidrohlorotiazida može imati blagi do umjereni učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama (vidi dio 4.7 *Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama*).

4. 6. Trudnoća i dojenje***Trudnoća*****ACE-inhibitori:**

Ne preporučuje se primjena ACE-inhibitora tokom prvog tromjesečja trudnoće (vidi dio 4.4 <i>Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi</i>).

Kontraindicirana je primjena ACE-inhibitora tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vid dio 4.3 *Kontraindikacije* i 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi*).

Iako nema konačnih epidemioloških podataka vezanih uz rizik za teratogenost nakon izloženosti ACE-inhibitorima tokom prvog tromjesečja trudnoće, ne može se isključiti malen porast rizika. 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 tokom primjene u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, liječenje ACE-inhibitorima treba odmah prekinuti te prema mogućnosti uvesti alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost ACE-inhibitorima tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće uzrokuje fetotoksičnost u ljudi (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramnion, usporavanje osifikacije lubanje) te neonatalnu toksičnost (zatajivanje bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju (vidi dio 5.3 *Neklinički podaci o sigurnosti primjene*)). 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 lizinopril treba pažljivo motriti zbog mogućnosti razvoja hipotenzije (vidi dio 4.3 *Kontraindikacije* i 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi*).

Hidrohlorotiazid

Iskustva o primjeni hidrohlorotiazida tokom trudnoće, posebno tokom prvog tromjesečja trudnoće, su ograničena. Ispitivanja na životinjama su nedovoljna.

Hidrohlorotiazid prelazi placentu. Na temelju farmakološkog mehanizma djelovanja, primjena hidrohlorotiazida tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće može utjecati na feto-placentarnu perfuziju i uzrokovati fetalne i neonatalne promjene kao što su: ikterus, poremećaj ravnoteže elektrolita i trombocitopeniju.

Hidrohlorotiazid 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.

Hidrohlorotiazid 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/hidrohlorotiazida tokom dojenja, lizinopril/hidrohlorotiazid se ne preporučuje, a prednost se daje alternativnoj terapiji s bolje potvrđenim profilom neškodljivosti tokom dojenja, osobito pri dojenju novorođenčadi i nedonoščadi.

Hidrohlorotiazid:

Hidrohlorotiazid se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. S obzirom da tiazidi u visokim dozama uzrokuju intenzivnu diurezu, može doći do inhibicije proizvodnje mlijeka. Upotreba kombinacije lizinopril/hidrohlorotiazid nije preporučljiva tijekom dojenja. Ukoliko je primjena neophodna, potrebno je primijeniti najniže djelatne doze.

4. 7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Kao i ostali antihipertenzivi, kombinacija lizinopрила i hidrohlorotiazida ima blag do umjeren učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Ovisno o individualnoj podložnosti, osobito na početku liječenja ili kod promjena doza te u kombinaciji s alkoholom, mogu se pojaviti neželjene nuspojave koje smanjuju psihofizičku sposobnost upravljanja vozilima ili rada na mašinama.

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

4. 8. Nuspojave

Niže navedene nuspojave su zabilježene i prijavljene tokom liječenja s lizinopril /hidrohlorotiazidom, i to prema sljedećoj klasifikaciji učestalosti:

- vrlo često ($\geq 10\%$)
- često ($\geq 1\%$, $< 10\%$)
- manje često ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$)
- rijetko ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$)
- vrlo rijetko ($< 0,01\%$)
- Nepoznato (na temelju dostupnih podataka nemoguće je odrediti učestalost).

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

Lizinopril:

<i>Poremećaji krvi i limfnog systemsistema</i>	
Rijetko:	snižene razine hemoglobina i hematokrita
Vrlo rijetko:	depresija koštane srži, anemija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza (vidjeti dio 4.4), hemolitična anemija, limfadenopatija, autoimuna bolest
<i>Poremećaji imunog sistema</i>	
Nepoznato:	Anafilaktična reakcija
<i>Endokrini poremećaji</i>	
Rijetko:	sindrom nepravilnog izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH).
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
Vrlo rijetko:	hipoglikemija
<i>Poremećaji nervnog systemsistema i psihijatrijski poremećaji</i>	
Često:	omaglica, glavobolja, sinkopa
Manje često:	parestezija, vrtoglavica, promjena osjeta okusa, poremećaji spavanja, promjene raspoloženja, simptomi depresije
Rijetko:	mentalna konfuzija, olfaktorni depresivni
Nepoznato:	simptomi i poremećaji halucinacije
<i>Srčani poremećaji i krvožilni poremećaji</i>	

Često:	ortostatski učinci (uključujući ortostatsku hipotenziju)
Manje često:	infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj, vjerojatno kao posljedica prekomjerne hipotenzije u bolesnika s visokim rizikom (vidjeti dio 4.4.), palpitacije, tahikardija, Raynaudov fenomen
Nepoznato:	crvenilo uz osjećaj vrućine
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja</i>	
Često:	kašalj (vidjeti dio 4.4)
Manje često:	rinitis
Vrlo rijetko:	bronhospazam, sinusitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
Često:	proljevanje, povraćanje
Manje često:	mučnina, abdominalna bol, indigestija
Rijetko: Vrlo rijetko:	suha usta pankreatitis, intestinalni angioedem
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
Manje često:	povišene vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina
Vrlo rijetko:	hepatitis (hepatocelularni ili kolestatski), žutica, zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4)*
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Manje često:	osip, pruritus
Rijetko:	reakcije preosjetljivosti/angioedem: angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa, i/ili larinksa (vidjeti dio 4.4), urtikarija, alopecija, psorijaza
Vrlo rijetko:	dijaforeza, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, eritema multiforme, kutani pseudolimfom**
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
Često:	disfunkcija bubrega
Rijetko:	uremija, akutnozatajenje bubrega
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	

Manje često:	impotencija
Rijetko:	ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često:	astenija, umor
Pretrage	
Manje često:	povišene razine ureje u krvi, povišene razine kreatinina u serumu, hiperkalijemija hiponatrijemija

* Vrlo rijetko je zabilježeno da je u nekih bolesnika hepatitis napredovao do zatajenja jetre. Bolesnici koji primaju kombinaciju lizinopril/hidrohlorotiazid i kod kojih se javi žutica ili izrazito povišene vrijednosti jetrenih enzima moraju prekinuti uzimanje kombinacije lizinopril/hidrohlorotiazid i primiti odgovarajuće medicinske mjere.

** Zabilježen je skup simptoma koji se može sastojati od jednog ili više sljedećih simptoma: vrućica, vaskulitis, mijalgija, artralgijs/artritis, pozitivna antinuklearna antitijela (ANA), povećana sedimentacija eritrocita (ESR), eozinofilija i leukocitoza, osip, fotosenzibilnost ili druge dermatološke manifestacije.

Hidrohlorotiazid (nepoznata učestalost)

Infekcije i infestacije	sijaloadenitis
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)
Poremećaji krvi i limfnog systemsistema	leukopenija, neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, hemolitična anemija, depresija koštane srži
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija, hiperglikemija, glikozurija, hiperuricemija, poremećaj ravnoteže elektrolita (uključujući hiponatrijemiju, hipokalijemiju, hipokloremijsku alkalozu i hipomagnezijemiju), povišene vrijednosti kolesterola i triglicerida, giht
Psijijatrijski poremećaji	nemir, depresija, poremećaji spavanja
Poremećaji nervnog sistema	gubitak apetita, parestezija, ošamućenost
Poremećaji oka	ksantopsija, privremeno zamućen vid, akutna miopija i akutni glaukom zatvorenog kuta, efuzija žilnice
Poremećaji uha i labirinta	vertoglavica
Srčani poremećaji	posturalna hipotenzija
Krvožilni poremećaji	nekrotizirajući angiitis (vaskulitis, kutani vaskulitis)
Poremećaji dišnog systemsistema, prsišta i sredoprsja	respiratorni distres (uključujući pneumonitis i plućni edem)
Poremećaji probavnog systemsistema	iritacija želuca, proljev, konstipacija, pankreatitis

<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	žutica (intrahepatička kolestatska žutica)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	reakcije fotosenzibilnosti, osip, sistemski lupus eritematosus, kožne reakcije slične kutanom lupusu eritematosusu, reaktivacija kutanog lupusa eritematosusa, urtikarije, anafilaktičke reakcije, toksična epidermalna nekroliza
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	grčevi u mišićima, slabost mišića
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i>	disfunkcija bubrega, intersticijski nefritis
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	vrućica, slabost

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 ALMBIH. 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

Simptomi

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.

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.

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

Zbrinjavanje predoziranja

U slučaju predoziranja preporučuje se primjena intravenske infuzije fiziološke otopine. Ukoliko dođe do hipotenzije, bolesnik se mora postaviti u šok-položaj. Ukoliko je dostupan, može se primijeniti i angiotenzin II u infuziji i/ili kateholamini iv.

Ako je od predoziranja proteklo kratko vrijeme, potrebno je poduzeti mjere za odstranjenje lijeka iz probavnog sistema (tj. izazvati povraćanje, izvršiti ispiranje želuca, primijeniti neki adsorbens i natrijev sulfat). Lizinopril je moguće odstraniti iz cirkulacije hemodijalizom (vidi dio 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi*). 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.

Bradikardija ili opsežne vagalne reakcije treba liječiti primjenom atropina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5. 1. Farmakodinamička svojstva

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

ATK oznaka: C09BA03

IRUZID 20/25 je fiksna kombinacija lijeka koja sadrži lizinopril (inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima) i hidrokloritiazid (tiazidni diuretik).

Obje komponente imaju komplementarni način djelovanja i ispoljavaju aditivni antihipertenzivni učinak.

Lizinopril

Mehanizam djelovanja

Lizinopril je inhibitor peptidil dipeptidaze. On inhibira angiotenzin konvertirajući enzim (ACE) koji katalizira konverziju angiotenzina I u vazokonstriktorni peptid angiotenzin II. Angiotenzin II također stimulira koru nadbubrežne žlijezde na lučenje aldosterona. Inhibicija ACE rezultira smanjenom koncentracijom angiotenzina II što rezultira sniženom azopresornom aktivnošću i smanjenom sekrecijom aldosterona. Dalje sniženje može rezultirati povišenom vrijednošću koncentracije serumskog kalija.

Farmakodinamski efekt

Dok je mehanizam djelovanja kojim lizinopril snižava povišen krvni pritisak, primarno supresija renin-angiotenzin-aldosteron sistema, lizinopril ispoljava antihipertenzivni učinak čak i kod pacijenata sa hipertenzijom sa niskim reninom.

ACE je identičan kinazi II, enzimu koji razgrađuje bradikinin. Još uvijek nije poznato da li povišeni nivoi bradikinina, peptida jakog vazodilatatornog učinka ima ulogu u terapijskom učinku lizinopрила.

Klinička sigurnost i efikasnost

Renin-angiotenzin sistem (RAS) - djelujuće supstance

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 bilo ispitivanje 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 bilo ispitivanje 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 hiperkalemije, 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) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hroničnom 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.

Hidrohlorotiazid

Mehanizam djelovanja

Hidrohlorotiazid je diuretik antihipertenzivnog učinka. On ima uticaj na mehanizam reapsorpcije elektrolita u distalnim tubulima bubrega i povećava izlučivanje natrija i hlorida u približno jednakim količinama. Natriureza može biti popraćena malim gubitkom kalija i bikarbonata. Mehanizam antihipertenzivnog učinka tijazida nije poznat.

Farmakodinamski efekt

Tijazidi nemaju utjecaj na normalni krvni pritisak.

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 ($\sim 25\ 000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu ($\sim 100\ 000$ mg) (vidjeti i dio 4.4.).

5. 2. Farmakokinetička svojstva

Istovremena primjena lizinopрила i hidrohlorotiazida 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 produženo. 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.

Raspodjela

Smatra se da se lizinopril ne veže za bjelančevine plazme osim za cirkulirajući enzim pretvorbe angiotenzina (ACE).

Studije na štakorima pokazale su da lizinopril slabo prolazi krvno-moždanu barijeru.

Izlučivanje

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 produžena završna faza, međutim, ona ne doprinosi akumulaciji lijeka. Spomenuta završna faza vjerojatno se javlja kao posljedica zasićenja vezanja za ACE i nije proporcionalna dozi.

Bolesnici s poremećenom funkcijom jetre

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

Bolesnici s poremećenom funkcijom bubrega

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

Tabela 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} (sati)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng/sati/ml)	t _{1/2} (sati)
>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. Tokom 4 sata hemodijalize, koncentracija lizinopрила u plazmi smanjuje se za prosječno 60%, uz klirens dijalize između 40 i 55 ml/min.

Zatajenje 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%.

Stariji bolesnici

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

Hidrohlorotiazid

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

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

Hidrohlorotiazid prolazi kroz placentu, ali ne i kroz krvno moždanu barijeru.

5. 3. Pretklinički podaci o neškodljivosti primjene

Za oba lijeka, lizinopril i hidrohlorotiazid, 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 supstanci

Iruzid 20/25 mg tableta

Manitol (E421)

Kalcijev hidrogenfosfat dihidrat

Kukuruzni škrob

Škrob, prethodno geliran

Magnezijev stearat

Željezo oksid ,crveni (E172)

6. 2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6. 3. Rok trajanja

3 godine.

6. 4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25°C.

6. 5. Vrsta i sastav unutarašnjeg pakovanja (spremnika)

30 (1x30) tableta u PVC/PVDC/Al blisteru.

6. 6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Nema posebnih mjera.

6. 7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Farmavita d.o.o. Sarajevo, BiH

Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka

Farmavita d.o.o. Sarajevo , BiH

Igmanska 5a 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Farmavita d.o.o Sarajevo,

Igmanska 5 a,71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

8. DATUM I BROJ RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

IRUZID 20/25: 04-07.3-2-12818/24 od 01.07.2025.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

01.07.2025.
