

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

IRUZID 10

10+12,5 mg, tableta

lizinopril+hidrohlorotiazid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna IRUZID 10, 10/12,5 mg tableta sadrži 10 mg lizinopрила u obliku lizinopril-dihidrata i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Za pomoćne supstance vidjeti 6.1 "Popis pomoćnih supstanci".

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Iruzid 10 10+12,5 mg su plave, bikonveksne i heksagonalne tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4. 1. Terapijske indikacije

IRUZID 10 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.

4. 2. Doziranje i način primjene

Esencijalna hipertenzija

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 jedanput na dan.

Starije osobe

U starijih bolesnika (osobe starije od 65 godina) nema potrebe za prilagodbom doze.

Tokom kliničkih ispitivanja učinkovitost i podnošljivost lizinopрила i hidrohlorotiazida, 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. Tokom kliničkih ispitivanja u starijih bolesnika s hipertenzijom, monoterapija s lizinoprilom bila je jednako učinkovita u snižavanju dijastoličkog pritiska kao i monoterapija s hidrohlorotiazidom ili atenololom, a dob bolesnika nije utjecala na podnošljivost lizinopрила.

Doziranje u bolesnika s insuficijencijom 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/hidrohlorotiazida 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/hidrohlorotiazid 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/hidrohlorotiazida, 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/hidrohlorotiazida. Ako to nije moguće, liječenje treba započeti samo lizinoprilom u dozi od 5 mg na dan.

Primjena u djece

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka nije utvrđena u djece.

4. 3. Kontraindikacije

Kombinacija lizinopril/hidrohlorotiazida se ne smije primjenjivati u:

- U slučaju preosjetljivosti na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- slučaju preosjetljivosti na lizinopril, na bilo koji sastojak lijeka ili na bilo koji drugi inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima
- bolesnika koji u anamnezi imaju podatak o angioneurotskom edemu koji se razvio uslijed liječenja inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima
- bolesnika s hereditarnim i idiopatskim angioedemom
- slučaju preosjetljivosti na hidrohlorotiazid ili na druge derivate sulfonamida
- drugom i trećem tromjesečju trudnoće (vidi poglavlje 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi* i 4.6 *Trudnoća i dojenje*)
- bolesnika s anurijom
- bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min)
- bolesnika s teškim oštećenjem jetre
- istodobna primjena sa sakubitriplom/valsartanom. Liječenje IRUZID tabletama ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti i poglavlja 4.4 i 4.5).

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

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 poglavlje 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 zatajivanjem srca koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, prilikom primjene lizinopriila može doći do dodatnog snižavanja sistemskog krvnog pritiska. Ovaj učinak je očekivan i obično nije razlog za prekid liječenja. Ako hipotenzija postane simptomatska, potrebno je smanjiti dozu ili prekinuti primjenu lizinopril/hidrohlorotiazida.

Stenoza aortne i mitralne valvule/hipertrofična kardiomiopatija

Kao i ostale vazodilatatore, kombinaciju lizinopril/hidrohlorotiazida treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sa stenozom mitralnog zaliska i opstrukcijom istisnog dijela lijevog ventrikula kao što je sa aortalnom stenozom ili hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (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 pritiska.

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

Poremećena funkcija 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/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 zatajivanjem srca, hipotenzija nakon početka liječenja ACE-inhibitorima može dovesti do daljnjeg oštećenja bubrežne funkcije. U tim slučajevima, zabilježeno je 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 lizinopril/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. Vjerovatnost da se to dogodi veća je u bolesnika s postojećom bolešću bubrega. Možda će biti potrebno sniziti dozu i/ili prekinuti liječenje diuretikom i/ili lizinoprilom.

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 kombinacije lizinopril/hidrohlorotiazida nije indicirana u bolesnika na hemodijalizi. Reakcija slična anafilaktičkoj uočena je u bolesnika koji su bili na hemodijalizi membranom visokog protoka (npr. AN 69®) ili aferezi lipoproteina male gustoće (LDL) i istovremeno 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.

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 poglavlje 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.

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

Tiazidi, uključujući hidrohlorotiazid, mogu izazvati poremećaj ravnoteže tekućine i elektrolita (hipokalijemija, hiponatrijemija, hipohloremična 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 tokom vrućina. Gubitak hlorida 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 inzulin potrebno je pažljivo pratiti i kontrolisati glikemiju tokom 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 tokom liječenja. U tim slučajevima treba odmah prekinuti liječenje lizinopril/hidrohlorotiazidom 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.

Angioneurotski edem popraćen s edemom grkljana ili jezika može biti fatalan. Kada su zahvaćeni jezik, glotis ili grkljan, može doći do opstrukcije dišnih puteva, posebno kod pacijenata sa prethodnim operativnim zahvatima na dišnim putevima, pa treba hitno primijeniti odgovarajuću terapiju. Terapija uključuje primjenu adrenalina i/ili mjere za održavanje prohodnosti dišnih puteva bolesnika. Bolesnik treba biti pod strogim ljekarskim nadzorom do potpunog nestanka simptoma.

Intestinalni angioedem prijavljen je vrlo rijetko u bolesnika liječenih ACE-inhibitorima. Potrebno ga je uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnozi bolesnika s abdominalnom boli na terapiji ACE-inhibitorima.

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 poglavlje 4.3 *Kontraindikacije*).

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 poglavlja 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 poglavlje 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.

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 poglavlje 4.5).

Desenzibilizacija

U bolesnika koji uzimaju ACE-inhibitore tokom desenzibilizacije (npr. na himenopteru) 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, 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 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 poglavlje 4.5 *Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija*).

Anti-doping test

Prisutnost hidroklorotiazida 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 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 (vidi poglavlje 4.3 *Kontraindikacije* i 4.6 *Trudnoća i dojenje*).

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 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.

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

Ostali antihipertenzivi

Istovremena primjena tih lijekova može pojačati hipotenzivni učinak kombinacije lizinopril/hidroklorotiazid. Istovremena primjena gliceriltrinitrata kao i drugih nitrata ili drugih vazodilatatora može još više sniziti krvni pritisak.

Treba izbjegavati kombinaciju lizinopрила s lijekovima koji sadrže aliskiren (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Podaci kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) s kombiniranom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutno zatajenje

bubrega) u usporedbi s upotrebom jednog agensa 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 poglavlja 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 poglavlje 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/hidrohlorotiazida i litija se ne preporučuje, međutim, ukoliko je ona neophodna, potrebna je pažljiva kontrola razine litija u serumu (vidi poglavlje 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/hidrohlorotiazidom 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/hidrohlorotiazid 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/hidrohlorotiazida s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

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.

Torsades de pointes izazvane lijekovima

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

Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetiци

Istovremena primjena nekih anestetika, tricikličkih antidepresiva ili antipsihotika s ACE-inhibitorima može imati za posljedicu još veće sniženje vrijednosti krvnog pritiska (vidi poglavlje 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, 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. Tiazidi mogu smanjiti arterijsku reakciju na noradrenalin, ali nisu dovoljni da spriječe djelotvornost pressor agensa za terapijsku upotrebu.

Antidijabetici

Liječenje tiazidnim diuretikom može smanjiti toleranciju glukoze. Veća je vjerovatnoća da se taj fenomen javi tokom prvih sedmica kombiniranog liječenja i kod bolesnika s oštećenjem bubrega. Drugi antidijabetički lijekovi, uključujući inzulin kod pacijenata s dijabetesom, mogu biti povećani, smanjeni ili nepromijenjeni.

Hiperglikemijski učinak diazoksida može se pojačati tiazidima.

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

Hidrohlorotiazid može pojačati neravnotežu elektrolita, posebno hipokalijemiju. (npr. drugi kaliuretični diuretici, laksativi, amfotericin, karbenoksolon, derivati salicilne kiseline).

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 moraju propisati dodaci kalcija ili vitamina D, treba pratiti razinu serumskog kalcija, a doza će se podesiti u skladu s tim.

Srčani glikozidi

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

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.

Lovastatin

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

Citostatici, imunosupresivi, prokainamid

Istovremena primjena ovih lijekova s ACE-inhibitorima može uzrokovati pojačan rizik od leukopenije (vidi poglavlje 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi*).

Kotrimoksazol (trimetoprim / sulfametoksazol)

Pacijenti koji uzimaju istodobno kotrimoksazol (trimetoprim / sulfametoksazol) mogu imati povećani rizik od hiperkalemije (vidjeti dio 4.4).

Tiazidi mogu povećati rizik od štetnih učinaka uzrokovanih amantadinom.

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

Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Kombinacij lizinopril/hidrohlorotiazida može imati blagi do umjereni učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama (vidi poglavlje 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 poglavlje 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi*).

Kontraindicirana je primjena ACE-inhibitora tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (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 poglavlje 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 (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 fetoplacentarnu 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 primjeniti najniže djelatne doze.

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

Kao i kod drugih antihipertenziva, kombinacija lizinopril/hidrohlorotiazida može imati blagi do umjereni učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama, 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 radu na mašinama treba imati na umu da se katkada mogu javiti omaglica ili umor.

4. 8. Nuspojave

Tokom primjene lizinopрила i/ili hidrohlorotiazida opažene su i prijavljene sljedeće nuspojave, uz sljedeću učestalost: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na osnovi raspoloživih podataka).

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

Organski sistem	Učestalost	Nuspojave
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</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 sistema</i>	Često	omaglica, glavobolja, sinkopa
	Manje često	parestezija, vrtoglavica, poremećaji okusa, poremećaji spavanja
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>	Manje često	promjene raspoloženja
	Rijetko	mentalna smetenost
	Nepoznato	depresivni simptomi
<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	navale crvenila
<i>Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja</i>	Često	kašalj (vidjeti dio 4.4.)
	Manje često	rinitis
	Vrlo rijetko	bronhospazam, sinusitis, alergijski alveolitis/upala pluća s eozinofilijom
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>	Često	proljev, 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 pseudolimfom**
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i>	Često	disfunkcija bubrega
	Rijetko	uremija, akutno zatajenje bubrega
	Vrlo rijetko	oligurija/anurija
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema 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 sistem	Nuspojave
-----------------	-----------

<i>Infekcije i infestacije</i>	sijaloadenitis
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</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, gubitak apetita
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>	nemir, depresija, poremećaji spavanja
<i>Poremećaji živčanog sistema</i>	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 angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)
<i>Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja</i>	respiratorni distres (uključujući pneumonitis i plućni edem)
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>	iritacija želuca, proljev, zatvor, pankreatitis
<i>Poremećaji jetre i žučí</i>	žutica (interhepatička kolestatska žutica)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	fotosenzitivne reakcije, osip, kožne reakcije poput eritemskog lupusa, reaktivacija kožnog eritemskog lupusa, urtikarija, anafilaktičke reakcije, toksična epidermalna nekroliza, purpura
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	spazam mišića, slabost mišića
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</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 potpunije 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 hidrohlorotiazidom, 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

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 poglavlje 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 10 je fiksna kombinacija lijeka koja sadrži lizinopril (inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima) i hidrohlorotiazid (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.

Farmakodinamički efekti

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 bradikininina, peptida jakog vazodilatatornog učinka ima 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.

Hidrohlorotijazid

Mehanizam djelovanja

Hidrohlorotijazid je diuretik antihipertenzivnog učinka. On ima uticajna mehanizam reapsorpcije elektrolit 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. Tijazidi nemaju utjecaj na normalni krvni pritisak.

Farmakodinamički efekti

Tiazidi obično ne djeluju na normalne vrijednosti pritiska.

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 lizinoprila 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 infarktomiokarda 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.

Bolesnici sa zatajivanjem 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.

Hidroklorotiazid

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.

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

5. 3. Preklinički podaci o neškodljivosti 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 supstanci

Iruzid 10, 10+12,5 mg tableta

Manitol (E421)

Kalcijev hidrogenfosfat dihidrat

Kukuruzni škrob

Škrob, prethodno geliran

Magnezijev stearat

Boja indigo carmine (E132)

6. 2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6. 3. Rok valjanosti

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 ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

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

IRUZID 10: 04-07.3-2-6089/18 od 11.03.2019.