

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

IRUZID 10 mg/12,5 mg: plave, bikonveksne i heksagonalne tablete, promjera oko 7 mm.

IRUZID 20 mg/12,5 mg: žute, bikonveksne i heksagonalne tablete, promjera oko 9 mm.

IRUZID 20 mg/25 mg: svijetlo roze, bikonveksne i okrugle tablete, promjera oko 8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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 dnevno, lijek treba uzeti svaki dan otprilike u isto vrijeme. Ukoliko se ne postigne očekivani terapijski učinak u razdoblju od 2-4 tjedna, doza se može povećati na dvije tablete, primijenjene jedanput dnevno.

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.

Oštećenje funkcije bubrega

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

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

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

Prethodno liječenje diureticima

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

Starije osobe

U starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu.

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

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka nije utvrđena u djece.

Način primjene

Ovaj lijek je namijenjen za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- preosjetljivost na bilo koji drugi inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE-inhibitor)
- preosjetljivost na druge derivate sulfonamida
- istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje IRUZID tabletama ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4. i 4.5.).
- anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije i angioedem u anamnezi koji se povezuje s prethodnim liječenjem ACE-inhibitorima
- hereditarni ili idiopatski angioedem

- 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 IRUZID tableta s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenom funkcijom bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

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

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

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

Stenoza aortne i mitralne valvule/hipertrofična kardiomiopatija

Kao i druge ACE-inhibitore, lizinopril je potrebno davati s oprezom bolesnicima sa stenozom mitralnog zaliska i opstrukcijom istisnog dijela lijevog ventrikula kao što je stenoza aorte ili hipertrofična kardiomiopatija.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje

bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Kombinaciju lizinopril/hidroklorotiazida ne smije se primijenjivati u bolesnika s insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina \leq 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 koji su bili liječeni ACE-inhibitorima uočen je porast ureje u krvi i kreatinina u serumu koji je obično reverzibilan nakon prestanka liječenja. Najčešće su to bolesnici s već postojećom bubrežnom insuficijencijom. U bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom postoji također povećani rizik od pojave teške hipotenzije i bubrežne insuficijencije. U takvih bolesnika liječenje treba započeti pod strogim liječničkim nadzorom s primjenom niskih doza i opreznom titracijom doziranja. S obzirom na to da primjena diuretika predstavlja dodatni rizični faktor za opisana stanja, bubrežnu funkciju je potrebno pratiti nekoliko prvih tjedana terapije lizinopril/hidroklorotiazidom.

U nekih hipertenzivnih bolesnika, bez očite prethodno postojeće renovaskularne bolesti, može doći do uglavnom blagog i prolaznog porasta ureje i kreatinina u serumu kada se lizinopril primjenjuje istodobno s diuretikom. Vjerojatnost 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/hidroklorotiazida. Ako to nije moguće, liječenje treba započeti primjenom samo lizinopрила, u dozi od 5 mg.

Presadivanje bubrega

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

Anafilaktoidna reakcija u bolesnika na hemodijalizi

Primjena kombinacije lizinopril/hidroklorotiazida nije indicirana u bolesnika kod kojih je potrebna dijaliza uslijed zatajenja bubrega.

Anafilaktoidne reakcije zabilježene su u bolesnika koji su bili na određenim vrstama hemodijalize (npr. s membranama visokog protoka AN 69® i tijekom LDL afereze dekstran sulfatom) i istodobno uzimali ACE-inhibitor. U takvih bolesnika treba razmotriti primjenu druge vrste dijalizatorne membrane ili druge vrste antihipertenziva.

Anafilaktoidna reakcija za vrijeme afereze lipoproteina male gustoće (LDL)

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Kirurški zahvati/anestezija

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

Metabolički i endokrini učinci

U bolesnika sa šećernom bolešću koji se liječe oralnim antidijabeticima ili inzulinom, razine glukoze u krvi se moraju redovito pratiti tijekom prvog mjeseca liječenja ACE-inhibitorom. Terapija ACE-inhibitorima i tiazidima može štetno djelovati na toleranciju glukoze. U takvim je slučajevima potrebno prilagoditi dozu antidijabetičkih lijekova, uključujući inzulin.

Latentni dijabetes melitus može postati manifestni tijekom liječenja tiazidima.

Porast kolesterola i triglicerida u serumu može biti povezan s liječenjem tiazidskim diureticima.

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

Neravnoteža elektrolita

U bolesnika u kojih se primjenjuju diuretici, periodički treba provjeravati vrijednosti elektrolita u serumu u odgovarajućim vremenskim razmacima.

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

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

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, dijabetesom melitusom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), druge lijekove koji povećavaju razinu serumskog kalija (poput heparina, trimetoprima ili kotrimoksazola 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.).

Bolesnici sa šećernom bolešću

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

Preosjetljivost/angioedem

Angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa zabilježeni su manje često u bolesnika liječenih ACE-inhibitorima, uključujući i lizinopril. Angioedem se može pojaviti bilo kada tijekom liječenja. U tim slučajevima treba odmah prekinuti liječenje lizinopril/hidroklorotiazidom i primijeniti odgovarajuće mjere praćenja bolesnika sve do potpunog nestanka simptoma. Čak i u slučajevima u kojima je otok ograničen samo na jezik, a bez poremećaja disanja, može biti potrebno produljeno promatranje bolesnika, budući da liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima nije uvijek dovoljno.

Vrlo rijetko su zabilježeni smrtni slučajevi angioedema s pojavom edema grkljana ili jezika. Kada je zahvaćen jezik, glotis ili grkljan, može doći do opstrukcije dišnih putova, posebice u bolesnika koji su imali operaciju dišnih puteva. U takvim slučajevima, potrebno je hitno primijeniti odgovarajuću terapiju koja uključuje primjenu adrenalina i/ili mjere za održavanje prohodnosti dišnih putova bolesnika. Bolesnik treba biti pod strogim liječničkim nadzorom do potpunog nestanka simptoma.

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, u bolesnika crne rase koji su uzimali ACE-inhibitore uočena je veća učestalost angioedema.

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

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

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

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

Desenzibilizacija

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

Neutropenija/agranulocitoza

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija opisane su u bolesnika koji su dobivali ACE-inhibitor. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega bez drugih komplikacija, neutropenija se javlja rijetko. Neutropenija i agranulocitoza su reverzibilne nakon prekida primjene lijeka. Lizinopril se mora s posebnim oprezom primjenjivati u bolesnika s kolagenim vaskularnim bolestima, u onih koji dobivaju

imunosupresivnu terapiju, odnosno koji su na terapiji alopurinolom ili prokainamidom te u bolesnika koji imaju kombinaciju spomenutih čimbenika rizika, posebice ukoliko je funkcija bubrega otprije poremećena. Neki od spomenutih bolesnika razvili su teške infekcije, koje u nekoliko slučajeva nisu reagirale na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se lizinopril primjenjuje u tih bolesnika, preporučuje se povremeno praćenje broja leukocita, a bolesnike se mora upozoriti da liječnika obavijeste o svakom znaku moguće infekcije.

Rasa

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

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

Kašalj

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

Litij

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

Antidoping test

Prisutnost hidroklorotiazida može izazvati pozitivan rezultat analize pri antidoping testiranju.

Trudnoća

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

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutni nastup gubitka oštine vida ili bol oka i tipično se javlja unutar nekoliko sati do tjedana nakon početka liječenja. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnoga gubitka vida. Primarno liječenje je prekid primjene lijeka što je prije moguće. Ako očni tlak ostane nekontroliran, mogla bi se pokazati potreba za hitnom terapijom ili kirurškim 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 i drugi oblici interakcija

Antihipertenzivni lijekovi

Istodobna primjena s drugim antihipertenzivnim lijekovima može dovesti do aditivnog pada krvnog tlaka. Istodobna primjena gliceriltrinitrata kao i drugih nitrata ili drugih vazodilatatora može još više sniziti krvni tlak.

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

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

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

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

Istodobna primjena ACE inhibitora s inhibitorima ciljnog mjesta rapamicina kod sisavaca (mTOR) (npr. temsirolimus, sirolimus, everolimus) ili inhibitorima neutralne endopeptidaze (NEP) (npr. racekadotril), vildagliptinom ili aktivatorima tkivnog plazminogena može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4.).

Litij

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

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij te drugi lijekovi koji mogu povećati razinu kalija u serumu

Gubitak kalija koji nastaje tijekom liječenja tiazidskim diureticima obično je smanjen zbog svojstva lizinopрила da štedi 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, osobito u bolesnika s poremećajem funkcije bubrega ili dijabetesom melitusom, mogu značajno povisiti vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se lizinopril/hidroklorotiazid primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija lizinopril/hidroklorotiazida s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena lizinopril/hidroklorotiazida indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

Torsades de pointes izazvane lijekovima

Zbog rizika nastanka hipokalijemije, istodobnu primjenu hidroklorotiazida i lijekova koji izazivaju *torsades de pointes*, npr. nekih antiaritmika, antipsihotika i drugih lijekova za koje se zna da izazivaju *torsades de pointes*, treba primjenjivati s oprezom.

Triciklički antidepressivi/antipsihotici/anestetiци

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

Nesteroidni protuupalni lijekovi uključujući acetilsalicilatnu kiselinu

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

Zlato

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

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu umanjiti antihipertenzivni učinak ACE-inhibitora. Tiazidi mogu smanjiti arterijski odgovor na noradrenalin, no nedovoljno za sprječavanje terapijske učinkovitosti lijeka.

Antidijabetici

Liječenje tiazidskim diureticima može smanjiti toleranciju na glukozu. Ova pojava se smatra vjerojatnijom tijekom prvih tjedana kombiniranog liječenja i u bolesnika s oštećenjem bubrega. Potreba za drugim antidijabeticima, uključujući inzulin, u bolesnika s dijabetesom može biti povećana, snižena ili nepromijenjena.

Tiazidi mogu pojačati hiperglikemijski učinak diazoksida.

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

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 pojaviti prilikom istodobne primjene steroida ili adrenokortikotropnog hormona (ACTH).

Soli kalcija

Tiazidni diuretici mogu povećati razinu kalcija u serumu zbog smanjenog izlučivanja. Ako je nužna terapija suplementima kalcija ili vitaminom D, moraju se pratiti razine kalcija u serumu i prema tome prilagoditi dozu.

Srčani glikozidi

Hipokalijemija može senzibilizirati ili pojačati reakciju srca na toksična djelovanja digitalisa (npr. povećana iritabilnost ventrikula).

Kolestiramin i kolestipol

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

Nedepolarizirajući mišićni relaksansi (npr. tubokurarin klorid)

Učinak tih lijekova može biti pojačan istodobnom primjenom hidroklorotiazida.

Trimetoprim

Istodobna primjena ACE inhibitora i tiazida s trimetoprimom povećava rizik od hiperkalijemije.

Sotalol

Hipokalijemija izazvana tiazidima može povećati rizik nastanka aritmije izazvane sotalolom.

Alopurinol

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

Ciklosporin

Istodobna primjena ACE inhibitora i ciklosporina povećava rizik od oštećenja bubrega i hiperkalijemije. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu. Istodobna primjena s ciklosporinom može povećati rizik od hiperuricemije i komplikacija nalik na giht.

Heparin

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

Lovastatin

Istodobna primjena ACE inhibitora i lovastatina povećava rizik od hiperkalijemije.

Citostatici, imunosupresivi, prokainamid

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje citotoksičnih lijekova putem bubrega (npr. ciklofosamid, metotreksat) i pojačati njihove mijelosupresivne učinke (vidjeti dio 4.4.).

Ostale interakcije s drugim lijekovima

Tiazidi mogu povećati rizik od štetnih učinaka uzrokovanih amantadinom.

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

Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kombinacija lizinopрила i hidroklorotiazida može imati blag do umjeren učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.7.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

ACE-inhibitori

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

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

Poznato je da dugotrajna izloženost lizinopрилу tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće uzrokuje toksičnost u fetusa (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramnion, usporavanje osifikacije lubanje) te novorođenčadi (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju) (vidjeti također 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 ACE-inhibitore potrebno je pažljivo pratiti zbog mogućnosti razvoja hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Hidroklorotiazid

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

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

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

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

Dojenje

ACE-inhibitori

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

Hidroklorotiazid

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

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

4.8. Nuspojave

Tijekom primjene lizinopрила i/ili hidroklorotiazida opažene su i prijavljene nuspojave razvrstane po sljedećoj učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Lizinopril

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Rijetko	snižene vrijednosti hemoglobina i hematokrita
	Vrlo rijetko	depresija koštane srži, anemija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza (vidjeti dio 4.4.), hemolitička anemija, limfadenopatija, autoimuna bolest
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	Nepoznato	anafilaktička/anafilaktoidna reakcija
<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>Psihijatrijski poremećaji i poremećaji živčanog sustava</i>	Često	Omaglica, glavobolja, sinkopa
	Manje često	Parestezija, vrtoglavica, poremećaj okusa, poremećaj spavanja, promjene raspoloženja
	Rijetko	mentalna smetenost, poremećaj mirisa
	Nepoznato	depresivni simptomi i halucinacije
<i>Srčani i krvožilni poremećaji</i>	Često	ortostatski učinci (uključujući ortostatsku hipotenziju)
	Manje često	infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj, vjerojatno kao posljedica izražene hipotenzije u bolesnika s visokim rizikom (vidjeti dio 4.4.), palpitacije, tahikardija, Raynaudov sindrom
	Nepoznato	navale crvenila
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	Često	kašalj (vidjeti dio 4.4.)
	Manje često	rinitis
	Vrlo rijetko	bronhospazam, sinusitis, alergijski alveolitis/upala pluća s eozinofilijom, akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4.)
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Često	proljevanje, povraćanje
	Manje često	mučnina, abdominalna bol, poremećaj probave
	Rijetko	suha usta
	Vrlo rijetko	pankreatitis, intestinalni angioedem
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Manje često	povišene vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina
	Vrlo rijetko	hepatitis (hepatocelularni ili kolestatski), žutica, zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4.)*

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
<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, alopecija, psorijaza
	Vrlo rijetko	dijforeza, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsov sindrom, <i>erythema multiforme</i> , kožni pseudolimfom**
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	Često	disfunkcija bubrega
	Rijetko	uremija, akutno zatajenje bubrega
	Vrlo rijetko	oligurija/anurija
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	Manje često	impotencija
	Rijetko	ginekomastija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Manje često	astenija, umor
<i>Pretrage</i>	Manje često	povišene vrijednosti ureje i kreatinina u serumu, hiperkalijemija
	Rijetko	hiponatrijemija

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

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

Hidroklorotiazid (nepoznata učestalost)

Organski sustav	Nuspojave
<i>Infekcije i infestacije</i>	sijaloadenitis
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>	nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	leukopenija, neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, hemolitična anemija, depresija koštane srži
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	anoreksija, hiperglikemija, glikozurija, hiperuricemija, poremećaj ravnoteže elektrolita (uključujući hiponatrijemiju, hipokalijemiju, hipokloremijsku alkalozu i hipomagnezijemiju), povišene vrijednosti kolesterola i triglicerida, giht

Organski sustav	Nuspojave
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	nemir, depresija, poremećaji spavanja
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	gubitak apetita, parestezija, ošamućenost
<i>Poremećaji oka</i>	ksantopsija, prolazno zamagljen vid, akutna miopija i akutni glaukom zatvorenog kuta, efuzija žilnice
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	vertoglavica
<i>Srčani poremećaji</i>	posturalna hipotenzija
<i>Krvožilni poremećaji</i>	nekrotizirajući angitis (vaskulitis, kutani vaskulitis)
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	respiratorni distres (uključujući pneumonitis i plućni edem)
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	iritacija želuca, proljev, zatvor, pankreatitis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	žutica (intrahepatična kolestatska žutica)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	fotosenzitivne reakcije, osip, sistemski eritemski lupus, kožne reakcije poput eritemskog lupusa, reaktivacija kožnog eritemskog lupusa, urtikarija, anafilaktičke reakcije, toksična epidermalna nekroliza
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	spazam mišića, slabost mišića
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	disfunkcija bubrega, intersticijski nefritis
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	vrućica, slabost

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 sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9. Predoziranje

Simptomi

Podaci o predoziranju u ljudi su oskudni. Simptomi povezani s predoziranjem ACE-inhibitorima mogu uključivati: hipotenziju, cirkulatorni šok, poremećaje elektrolita, zatajenje bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, omaglicu, anksioznost 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 istodobno primijenjen i digitalis, hipokalijemija može potencirati srčanu aritmiju.

Liječenje predoziranja

Preporučuje se primjena intravenske infuzije fiziološke otopine. Ukoliko dođe do hipotenzije, bolesnik se mora postaviti u ležeći položaj. Ukoliko je dostupan, može se primijeniti intravenska infuzija angiotenzina II i/ili katekolamina.

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

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

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 sustav; ACE-inhibitori i diuretici, ATK oznaka: C09BA03

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

Mehanizam djelovanja

Lizinopril

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

Hidroklorotiazid

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

Farmakodinamički učinci

Lizinopril

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

Hidroklorotiazid

Tiazidi obično ne djeluju na normalne vrijednosti tlaka.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Lizinopril

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

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

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

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

ALTITUDE (eng. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) ispitivanje bilo je osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda.

Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Hidroklorotiazid

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 lizinopрила, vršne koncentracije u serumu postižu se unutar približno 7 sati, iako je kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda postojao trend male odgode u vremenu potrebnom za postizanje vršnih koncentracija u serumu. Na temelju količina nađenih u mokraći, prosječni stupanj apsorpcije lizinopрила iznosi oko 25%, s varijabilnosti između bolesnika (6-60%) pri svim testiranim dozama (5-80 mg). Apsolutna bioraspodivnost smanjena je za oko 16% kod bolesnika sa zatajenjem srca. Hrana ne utječe na apsorpciju lizinopрила.

Distribucija

Lizinopril se ne veže na ostale proteine plazme osim za cirkulirajući angiotenzin konvertirajući enzim (ACE). Ispitivanja na štakorima pokazuju da lizinopril slabo prolazi krvno-moždanu barijeru.

Eliminacija

Lizinopril se ne metabolizira i u nepromijenjenom se obliku u potpunosti izlučuje mokraćom. Efektivno poluvrijeme akumulacije lizinopрила nakon uzimanja višekratnih doza iznosi 12,6 sati. Klirens lizinopрила kod zdravih ispitanika je oko 50 ml/min. Smanjenje koncentracije u serumu pokazuje produženu terminalnu fazu, koja ne doprinosi nakupljanju lijeka. Ova terminalna faza vjerojatno predstavlja zasićeno vezanje za ACE te nije proporcionalna dozi.

Oštećenje funkcije jetre

Poremećaj funkcije jetre kod bolesnika s cirozom doveo je do smanjenja apsorpcije lizinopрила (oko 30% prema nalazu u urinu), ali do porasta izloženosti (oko 50%) u usporedbi sa zdravim ispitanicima zbog smanjenog klirensa.

Oštećenje funkcije bubrega

Poremećaj funkcije bubrega smanjuje eliminaciju lizinopрила, koji se izlučuje putem bubrega, ali ovo smanjenje postaje klinički značajno tek kad glomerularna filtracija padne ispod 30 ml/min.

Tablica 1. Farmakokinetički parametri lizinopрила kod različitih skupina bubrežnih bolesnika nakon višestruke primjene doze od 5 mg

Funkcija bubrega mjerena klirensom kreatinina	n	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	AUC (0-24h) (ng/h/ml)	t1/2 (h)
>80 ml/min	6	40.3	6	492±172	6,0±1,1
30 - 80 ml/min	6	36.6	8	555±364	11,8±1,9
5 - 30 ml/min	6	106.7	8	2228±938	19,5±5,2

Uz klirens kreatinina od 30-80 ml/min, srednja vrijednost AUC porasla je za samo 13%, dok je uz klirens kreatinina od 5-30 ml/min primijećen porast srednje vrijednosti AUC od 4-5 puta.

Lizinopril se može odstraniti dijalizom. Tijekom 4 satne hemodijalize, koncentracije lizinopрила u plazmi smanjile su se za prosječno 60%, s klirensom dijalize između 40 i 55 ml/min.

Zatajenje srca

Bolesnici sa zatajenjem srca imaju veću izloženost lizinoprilu u usporedbi sa zdravim ispitanicima (porast AUC od prosječno 125%), ali na temelju nalaza lizinopрила u urinu postoji smanjena apsorpcija od oko 16% u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

Stariji bolesnici

Stariji bolesnici imaju više vrijednosti u krvi te više vrijednosti površine ispod krivulje koncentracije u plazmi u odnosu na vrijeme (porast oko 60%) nego mlađi bolesnici.

Hidroklorotiazid

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

Najmanje 61% primijenjene doze izluči se nepromijenjeno unutar 24 sata. Nakon oralne primjene hidroklorotiazida, diureza počinje unutar 2 sata, najveća je za oko 4 sata te traje 6 do 12 sati.

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

6. FARMACEUTSKI PODACI**6.1. Popis pomoćnih tvari****IRUZID 10 mg/12,5 mg tablete**

Manitol (E421)

Kalcijev hidrogenfosfat dihidrat

Kukuruzni škrob

Škrob, prethodno geliran

Magnezijev stearat

Boja indigo carmine (E132).

IRUZID 20 mg/12,5 mg tablete

Manitol

Kalcijev hidrogenfosfat dihidrat

Kukuruzni škrob

Škrob, prethodno geliran

Magnezijev stearat

Željezov oksid, žuti (E172).

IRUZID 20 mg/25 mg tablete

Manitol

Kalcijev hidrogenfosfat dihidrat

Kukuruzni škrob

Škrob, prethodno geliran

Magnezijev stearat

Željezov oksid, crveni (E172).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (1x30) i 60 (2x30) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

IRUZID 10 mg/12,5 mg tablete: HR-H-169873914
IRUZID 20 mg/12,5 mg tablete: HR-H-962764695
IRUZID 20 mg/25 mg tablete: HR-H-846676570

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. srpnja 2006.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. prosinca 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Ožujak 2022.