

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Iruzid 10 mg/12,5 mg:

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

Iruzid 20 mg/12,5 mg:

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

Iruzid 20 mg/25 mg:

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

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

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

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Zdravilo Iruzid je indicirano pri bolnikih, ki se ne odzivajo na monoterapijo z 20 mg lizinopрила.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Hipertenzija

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

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

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

Iruzid 20 mg/25 mg

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

Ledvična okvara

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

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

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

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

Predhodno zdravljenje z diuretiki

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

Starejši

Prilagoditev odmerka pri starejših ni potrebna.

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

Lizinopril, v odmerkih v razponu od 20 mg do 80 mg na dan, je bil pri starejših (starih 65 let ali več) in pri mlajših bolnikih enako učinkovit. V kliničnih študijah je bilo samostojno zdravljenje z lizinoprilom pri starejših bolnikih enako učinkovito pri zniževanju diastoličnega krvnega tlaka kot samostojno zdravljenje s hidroklorotiazidom ali z atenololom. Starost ni vplivala na prenašanje lizinopriila.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Iruzid pri otrocih nista bili dokazani.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Tableto je treba vzeti z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- preobčutljivost na kateri koli drugi zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE),
- preobčutljivost na druga sulfonamidna zdravila,
- sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravila Iruzid se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).
- anafilaktične/anafilaktoidne reakcije ali angioedem v anamnezi – ob predhodnem zdravljenju z zaviralci ACE,
- prirojeni ali idiopatski angioedem,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min),
- anurija,
- huda okvara jeter,
- sočasna uporaba zdravila Iruzid in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1),

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Simptomatska hipotenzija

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

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

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

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

Pri nekaterih bolnikih s srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, se lahko z lizinoprilom sistemski krvni tlak še dodatno zniža. Ta učinek je pričakovan in običajno ni razlog za prekinitve zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatska, bo morda potrebno zmanjšanje odmerka ali ukinitve jemanja kombinacije lizinopril-hidroklorotiazid.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke / hipertrofična kardiomiopatija

Kot pri drugih zaviralcih ACE je tudi pri uporabi lizinopriila pri bolnikih s stenozo mitralne zaklopke in motnjo, kjer zoženje moti normalen pretok krvi iz levega prekata, kot sta aortna stenoza ali hipertrofična kardiomiopatija, potrebna previdnost.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

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

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

Motnje delovanja ledvic

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

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

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem lahko hipotenzija, po začetku zdravljenja z zaviralci ACE, povzroči nadaljnje poslabšanje ledvične funkcije. V teh primerih so poročali o akutni ledvični odpovedi, običajno reverzibilni.

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

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

Pri nekaterih hipertenzivnih bolnikih brez očitne predhodne bolezni ledvičnega žilja je prišlo pri sočasni uporabi lizinopрила in diuretikov do povečane vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu. Povečanje je bilo običajno blago in prehodno.

Verjetneje je, da se bo to pojavilo pri bolnikih z že obstoječo ledvično okvaro. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka in/ali ukinitvev diuretika in/ali lizinopрила.

Predhodno zdravljenje z diuretiki

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

Bolniki s presajeno ledvico

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

Anafilaktoidne reakcije pri bolnikih na hemodializi

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

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

Anafilaktične reakcije med aferezo LDL (lipoproteinov nizke gostote)

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

Jetrna okvara

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

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

Kirurški poseg/anestezija

Med večjim kirurškim posegom ali med anestezijo s sredstvi, ki povzročajo hipotenzijo, lahko lizinopril zavira nastajanje angiotenzina II, kar je posledica kompenzatornega sproščanja renina.

Če nastopi hipotenzija, ki je domnevno posledica tega mehanizma, jo je mogoče odpraviti z nadomeščanjem volumna tekočin.

Presnovni in endokrini učinki

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

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

Neravnovesje elektrolitov

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

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

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

Hiperkaliemija

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znoten. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, sladkorno boleznijo in/ali pri bolnikih, ki jemljejo prehranska dopolnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), diuretike, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), druga zdravila, ki povzročajo povišanje koncentracije kalija v serumu (npr. heparin, trimetoprim ali kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol), in zlasti antagoniste aldosterona ali antagoniste angiotenzinskih receptorjev, pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagoniste angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s sladkorno boleznijo

Bolnikom s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali insulinom, je treba v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem ACE natančno spremljati glikemični nadzor (glejte poglavje 4.5).

Preobčutljivost/angioedem

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

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

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

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

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku lizinopril/hidroklorotiazida. Zdravljenja z lizinopril/hidroklorotiazidom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemanjo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

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

Desenzibilizacija

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

Nevtropenija/agranulocitoza

Pri bolnikih, ki so dobivali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih dejavnikov zapletov, se je nevtropenija pojavila redko. Nevtropenija in agranulocitoza sta po

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

Rasa

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

Kašelj

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

Litij

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

Protidopinški test

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

Nosečnost

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

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem

Hidroklorotiazid je sulfonamid, ki je povezan z idiosinkratično reakcijo, ki povzroča odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno kratkovidnost in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do enega tedna po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida. Osnovno zdravljenje predstavlja čim hitrejšo prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane nekontroliran, je treba razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali penicilin.

Akutna toksičnost za dihala

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS - acute respiratory distress syndrome). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno

temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravljenje z zdravilom Iruvid ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antihipertenzivi

V kombinaciji z drugimi antihipertenzivi lahko pride do dodatnega padca krvnega tlaka. Sočasna uporaba gliceriltrinitrata in drugih nitratov ali drugih vazodilatatorjev lahko še dodatno zniža krvni tlak.

Izogibati se je treba kombinaciji lizinopriila z zdravili, ki vsebujejo aliskiren (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

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

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Litij

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

Prehranska dopolnila s kalijem, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij in druga zdravila, ki lahko povečajo ravni kalija v serumu

Učinek tiazidnih diuretikov na izgubo kalija običajno oslabi z lizinoprilom, ki učinkuje tako, da ohranja kalij. Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z lizinopril/hidroklorotiazidom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko še posebno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali s sladkorno boleznijo, povzročijo znatno povečanje kalija v serumu. Pri sočasni uporabi lizinopril/hidroklorotiazida z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija lizinopril/hidroklorotiazida z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba lizinopril/hidroklorotiazida indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki povzročajo torsades de pointes

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

Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki

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

Nesteroidna protivnetna zdravila/antirevmatiki (NSAID)

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

Zlato

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

Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivno delovanje zaviralcev ACE. Tiazidi lahko zmanjšajo arterijsko odzivnost na noradrenalin, vendar ne dovolj, da bi preprečili učinkovitost presornega sredstva za terapevtsko uporabo.

Antidiabetiki

Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki lahko poslabša toleranco za glukozo. Ta pojav je bolj verjeten v prvih tednih sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z ledvično okvaro. Uporaba drugih antidiabetikov, ki vključujejo tudi sočasno uporabo inzulina, pri bolnikih s sladkorno boleznijo se lahko poveča, zmanjša ali spremeni.

Tiazidi lahko okrepijo hiperglikemični učinek diazoksida.

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

Pričakovati je, da se bo izgubljanje kalija zaradi hidroklorotiazida okrepilo z zdravili, povezanimi z izgubo kalija in hipokaliemijo (npr. drugi kaliuretični diuretiki, odvajala, amfotericin, karbenoksolon, derivati salicilne kisline).

Hipokaliemija se lahko razvije med sočasno uporabo steroidov ali adrenokortikotropnega hormona (ACTH).

Kalcijeve soli

Med sočasno uporabo s tiazidnimi diuretiki se lahko koncentracija kalcija v serumu poveča zaradi manjšega izločanja kalcija. Če je treba predpisati dodatke kalcija ali vitamin D, je treba nadzorovati koncentracijo kalcija v serumu in ustrezno prilagoditi odmerek.

Srčni glikozidi

Hipokaliemija lahko povzroči senzibiliziran ali pretiran odziv srca na toksične učinke digitalisa (npr. povečana razdražljivost prekatov).

Holestiramin in holestipol

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

Nedepolarizirajoči mišični relaksanti (npr. tubokurarinijev klorid)

Tiazidi lahko povečajo odzivnost na nedepolarizirajoče relaksante skeletnih mišic (npr. tubokurarin).

Trimetoprim

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

Sotalol

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

Alopurinol

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

Ciklosporin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu. Sočasna uporaba zaviralcev ACE in ciklosporina poveča tveganje za okvare ledvic. Sočasno zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje za hiperurikemijo in zaplete podobnim protinu.

Heparin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Lovastatin

Sočasna uporaba zaviralcev ACE in lovastatina poveča tveganje za hiperkaliemijo.

Citostatiki, imunosupresivi, prokainamid

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil skozi ledvici (npr. ciklofosamid, metotreksat) in okrepijo njihove mielosupresivne učinke (glejte poglavje 4.4).

Drugo sočasno zdravljenje

Tiazidi lahko povečajo tveganje za neželene učinke, ki jih povzročata amantadin. Ortostatska hipotenzija se lahko poslabša ob sočasnem uživanju alkohola, barbituratov ali anestetikov.

Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kombinirana zdravila z lizinoprilom/hidroklorotiazidom imajo blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.7).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zaviralci ACE

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

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

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

Hidroklorotiazid

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

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

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

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

Dojenje

Zaviralci ACE:

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

Hidroklorotiazid:

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

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

zelo pogosti $\geq 1/10$,

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

občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$,

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

zelo redki ($< 1/10.000$),

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

Lizinopril

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

redki: zmanjšanje hemoglobina, zmanjšan hematokrit

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

Bolezni imunskega sistema

neznana: anafilaktična/anafilaktoidna reakcija

Bolezni endokrinega sistema

redki: sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)

Presnovne in prehranske motnje

zelo redki: hipoglikemija

Psihiatrične motnje in bolezni živčevja

pogosti:	omotica, glavobol, sinkopa
občasni:	parestezija, vrtoglavica, motnje okušanja, motnje spanja, spremembe razpoloženja,
redki:	duševna zmedenost, motnje voha
neznana:	depresivni simptomi in halucinacije

Srčne in žilne bolezni

pogosti:	ortostatski učinki (vključno z ortostatsko hipotenzijo)
občasni:	infarkt miokarda ali srčnožilni dogodek, posledično zaradi prevelike hipotenzije pri rizičnih bolnikih (glejte poglavje 4.4), palpitacije, tahikardija, Raynaudov fenomen
neznana:	zardevanje

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti:	kašelj (glejte poglavje 4.4)
občasni:	rinitis
zelo redki:	bronhospazem, sinusitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pljučnica

Bolezni prebavil

pogosti:	diareja, bruhanje
občasni:	navzeja, bolečine v trebuhu in motena prebava
redki:	suha usta
zelo redki:	pankreatitis, angioedem črevesja

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

občasni:	povečane vrednosti jetrnih encimov in bilirubina
zelo redki:	hepatitis-hepatocelularni ali holestatski, zlatenica in odpoved jeter (glejte poglavje 4.4)*

Bolezni kože in podkožja

občasni:	izpuščaj, pruritus
redki:	preobčutljivost/angionevrotični edem: angionevrotični edem obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.4), urtikarija, alopecija, psoriaza
zelo redki:	diaforeza, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, kožni psevdolimfom**

Bolezni sečil

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

Motnje reprodukcije in dojk

občasni:	impotenca
redki:	ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

občasni: astenija, utrujenost

Preiskave

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

redki: hiponatriemija

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

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

Hidroklorotiazid

Infekcijske in parazitske bolezni

neznana: vnetje žlez slinavk

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

neznana: nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

neznana: levkopenija, nevtropenija/agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, hemolitična anemija, zmanjšano delovanje kostnega mozga

Presnovne in prehranske motnje

neznana: anoreksija, hiperglikemija, glukozurija, hiperurikemija, elektrolitsko neravnovesje (vključno s hiponatriemijo, hipokaliemijo, hipokloremično alkalozo in hipomagnezemijo), povečane vrednosti holesterola in trigliceridov, protin

Psihiatrične motnje

neznana: nemir, depresija, motnje spanja

Bolezni živčevja

neznana: izguba apetita, parestezije, omotica

Očesne bolezni

neznana: ksantopsija, prehodno zamegljen vid, akutna miopija, glavkom z zaprtim zakotjem, odstop žilnice

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

neznana: vrtoglavica

Srčne bolezni

neznana: posturalna hipotenzija

Žilne bolezni

neznana: nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

zelo redki: sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4)

neznana: dihalna stiska (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)

Bolezni prebavil

neznana: draženje želodca, diareja, zaprtje, pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

neznana: zlatenica (intrahepatična holestatska zlatenica)

Bolezni kože in podkožja

neznana: fotosenzitivne reakcije, izpuščaj, sistemski eritematozni lupus, reakcije podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa, urtikarija, anafilaktične reakcije, toksična epidermalna nekroliza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

neznana: mišični krči, šibkost mišic

Bolezni sečil

neznana: nepravilno delovanje ledvic, intersticijski nefritis

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

neznana: zvišana telesna temperatura, oslabeledost

Opis izbranih neželenih učinkov

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

Če je bolnik dobil tudi digitalis, lahko hipokalemija stopnjuje motnje srčnega ritma.

Ukrepanje

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

Bradikardijo ali izrazite vagalne reakcije je treba zdraviti z atropinom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

Lizinopril

Mehanizem delovanja

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

Farmakodinamični učinki

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

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravila, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin (RAS)

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

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

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

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

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

Hidroklorotiazid

Mehanizem delovanja

Hidroklorotiazid je diuretično in antihipertenzivno sredstvo. Vpliva na ledvični distalni tubularni mehanizem reabsorpcije elektrolitov in povečuje izločanje natrija in kloridov v približno enakih količinah. Natriurezo lahko spremlja določena izguba kalija in bikarbonata. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja tiazidnih diuretikov ni znan.

Farmakodinamični učinki

Tiazidi običajno ne vplivajo na normalen krvni tlak.

Nemelanomski kožni rak

Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno ≥ 50.000 mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obetov (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih (~ 25.000 mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih (~ 100.000 mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Lizinopril

Absorpcija

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

Prisotnost hrane ne vpliva na absorpcijo lizinoprila.

Porazdelitev

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

Izločanje

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

Jetrna okvara

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

Ledvična okvara

Okvara v delovanju ledvic zmanjša izločanje lizinopрила, ki se izloča skozi ledvice. Toda to zmanjšanje je klinično pomembno šele tedaj, ko je hitrost glomerularne filtracije pod 30 ml/min.

Razpredelnica 1 Farmakokinetični parametri lizinopрила pri različnih skupinah ledvičnih bolnikov po večkratnem odmerku 5 mg

Ledvična funkcija, merjena z očistkom kreatinina	n	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)	AUC (0-24 h) (ng/h/ml)	t _{1/2} (h)
>80 ml/min	6	40,3	6	492+/-172	6,0+/- 1,1
30-80 ml/min	6	36,6	8	555+/-364	11,8+/-1,9
5-30 ml/min	6	106,7	8	2228+/-938	19,5+/-5,2

Pri blagi do zmerni ledvični okvari (očistek kreatinina od 30 do 80 ml/min) se je povprečna AUC povečala le za 13 %, pri hudi ledvični okvari (očistek kreatinina od 5 do 30 ml/min) pa so zabeležili 4,5-kratno povečanje povprečne AUC.

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

Srčno popuščanje

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

Starejši

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

Hidroklorotiazid

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Lizinopril in hidroklorotiazid sta zdravili, pri katerih so bile pridobljene obsežne klinične izkušnje, tako ločeno kot v kombinaciji. Vse ustrezne informacije za zdravnika, ki predpisuje zdravilo, so na voljo drugje v Povzetku glavnih značilnosti zdravila.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
koruzni škrob
predgelirani škrob
magnezijev stearat (E 470b)
indigotin aluminijevo barvilo (E 132) (samo Iruzid 10 mg/12,5 mg tablete)
rumeni železov oksid (E 172) (samo Iruzid 20 mg/12,5 mg tablete)
rdeči železov oksid (E 172) (samo Iruzid 20 mg/25 mg tablete)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

Pakiranja:

Iruzid 10 mg/12,5 mg:

Pretisni omot: 30, 60 tablet

Iruzid 20 mg/12,5 mg:

Pretisni omot: 30, 60 tablet

Iruzid 20 mg/25 mg:

Pretisni omot: 30, 60 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

Iruzid 10 mg/12,5 mg tablete
H/09/00806/001 – 30 tablet
H/09/00806/002 – 60 tablet

Iruzid 20 mg/12,5 mg tablete
H/09/00806/003 – 30 tablet
H/09/00806/004 – 60 tablet

Iruzid 20 mg/25 mg tablete
H/09/00806/005 – 30 tablet
H/09/00806/006 – 60 tablet

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9.1.2009
Datum zadnjega podaljšanja: 13.10.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. 4. 2024