

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Liten HCT 20 mg/12,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 20 mg lizinopрила (v obliki 21,8 mg lizinopril dihidrata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Svetlo rožnate do rožnate tablete šesterokotne oblike, bikonveksne z razdelilno zarezo. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Esencialna hipertenzija pri bolnikih, ki krvnega tlaka nimajo ustrezno urejenega s samostojnim zdravljenjem z lizinoprilom ali hidroklorotiazidom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Hipertenzijo je na splošno treba začeti zdraviti z manjšimi odmerki posameznih učinkovin.

Odmerjanje fiksne kombinacije lizinopрила in hidroklorotiazida se priporoča šele po individualni prilagoditvi odmerkov posamezne učinkovine.

Če je klinično primerno, je mogoče na fiksno kombinacijo preiti neposredno s samostojnega zdravljenja.

Odmerjanje

Odrasli

Pri začetnem zdravljenju bolnikov, ki potrebujejo manjše odmerke lizinopрила, je priporočljivo zdravljenje s kombinacijo 10 mg lizinopрила in 12,5 mg hidroklorotiazida enkrat na dan, zjutraj.

Odvisno od krvnega tlaka in splošnega zdravstvenega stanja bolnika je po dveh tednih možno preiti na običajni vzdrževalni odmerek zdravila, to je 20 mg lizinopрила in 12,5 mg hidroklorotiazida enkrat na dan, zjutraj.

V kolikor terapevtski učinek po 2 – 4 tednih ni dosežen, se lahko odmerek zdravila zveča na 20 mg lizinopрила in 25 mg hidroklorotiazida enkrat na dan, zjutraj.

Največji priporočeni dnevni odmerek je 20 mg lizinopрила in 25 mg hidroklorotiazida.

S tem zdravilom ne moremo dati vseh odmerkov. Za odmerke, ki z zdravilom Liten HTC niso izvedljivi, uporabite zdravila s posameznima učinkovinama ali druge fiksne kombinacije lizinopriila in hidroklorotiazida.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Tablete je treba vzeti z zadostno količino tekočine (ne z alkoholnimi pijačami), ne glede na hrano (najbolje zjutraj), saj hrana nima vpliva na absorpcijo učinkovin. Zdravilo je treba vzeti vsak dan ob približno isti uri.

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja določi lečeči zdravnik.

Okvara ledvic

Kombinacija lizinopriila in hidroklorotiazida je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min).

Pri bolnikih z očistkom kreatinina od 30 do 80 ml/min se lahko kombinacija uporabi šele po prilagoditvi odmerka posameznih učinkovin.

Priporočeni začetni odmerek lizinopriila, če se ga jemlje samostojno, je pri teh bolnikih od 5 do 10 mg (glejte poglavje 4.4).

Odmerek lizinopriila/hidroklorotiazida mora biti kolikor je mogoče majhen.

Očistek kreatinina se izračuna iz serumskega kreatinina po naslednji enačbi:

Moški:

$$\text{Očistek kreatinina} = \frac{\text{telesna masa (kg)} \times (140 - \text{starost})}{72 \times \text{serumski kreatinin (mg \%)}}$$

Ženske:

Rezultat, dobljen po formuli zgoraj, je treba pomnožiti s faktorjem 0,85.

Predhodno zdravljenje z diuretiki

Na začetku zdravljenja z zdravilom Liten HCT se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, še posebej pri bolnikih s pomanjkanjem soli in/ali tekočine (npr. zaradi bruhanja/driske, zaradi predhodnega diuretičnega zdravljenja).

Zdravljenje z diuretiki se mora prekiniti 2 do 3 dni pred uvedbo zdravila Liten HCT. Če to ni mogoče, se mora zdravljenje začeti z odmerkom 5 mg lizinopriila v obliki samostojnega zdravljenja.

Te bolnike je treba po prvem odmerku skrbno opazovati, če se pojavijo simptomi hipotenzije.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Liten HCT pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Zato uporaba zdravila Liten HCT pri tej starostni skupini ni priporočljiva.

Starejša populacija (bolniki, stari 65 let in več)

Med uvajanjem zdravila pri starejših je treba skrbno spremljati delovanje ledvic. Prilagajanje odmerka mora biti izvedeno zelo skrbno (titracija posameznih učinkovin).

Po prvem odmerku je treba pri starejših bolnikih skrbno nadzirati simptome hipotenzije.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na lizinopril ali kateri koli drugi zaviralec encima angiotenzinske konvertaze (ACE), hidroklorotiazid, druge tiazidne diuretike, sulfonamide (možna navzkrižna reakcija s tiazidi) ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1,
- angionevrotični edem v anamnezi ob predhodnem zdravljenju z zaviralci ACE,
- dedni ali idiopatski angionevrotični edem,
- anurija ali huda okvara ledvic (serumski kreatinin > 1,8 mg/dl ali očistek kreatinina < 30 ml/min),
- huda okvara jeter,
- hemodinamično pomembna stenoza aortnih ali mitralnih zaklopk, povezana s hipertrofično kardiomopatijo,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- dojenje (glejte poglavje 4.6),
- sočasna uporaba sakubitril/valsartana. Zdravila Liten HCT se ne sme začeti uporabljati prej kot 36 ur po zadnjem odmerku sakubitril/valsartana (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba zdravila Liten HCT z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravnik mora biti seznanjen z bolnikovim predhodnim zdravljenjem. Zdravljenje z zdravilom Liten HCT potrebuje reden zdravniški nadzor.

Hipotenzija in tekočinsko ali elektrolitsko neravnovesje

Kot pri vsakem antihipertenzivnem zdravljenju, se pri nekaterih bolnikih lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Ta je bila pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo redko opisana, verjetnejša pa je pri bolnikih, ki imajo hudo *od renina odvisno hipertenzijo* ali pri bolnikih s *tekočinskim ali elektrolitskim neravnovesjem* (npr. izguba tekočine, hiponatriemija, hipokloremična alkalozna, hipomagneziemija ali hipokaliemija, ki se lahko pojavijo zaradi predhodnega zdravljenja z diuretiki, diete z malo soli, dialize, driske ali bruhanja) (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Opozorilni znaki naštetih stanj so suha usta, žeja, šibkost, letargija, zaspanost, nemir, bolečine v mišicah ali mišični krči, mišična oslabelost, hipotenzija, oligurija, tahikardija ter prebavne težave, kot sta slabost in bruhanje. Tako kot pri vseh bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki, je potrebno redno spremljanje elektrolitov v serumu.

Tiazidi lahko povzročijo motnje v tekočinskem ali elektrolitskem ravnovesju (hipokaliemijo, hiponatriemijo ali hipokloremično alkalozo).

Hipokaliemijo, povzročeno s tiazidnimi diuretiki, se lahko lajša s sočasnim zdravljenjem z lizinoprilom. Tveganje za hipokaliemijo je še posebno visoko pri bolnikih s cirozo jeter, pri pospešeni diurezi, nezadostnem peroralnem vnosu elektrolitov in pri sočasni uporabi kortikosteroidov ali zdravljenjem z adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (glejte poglavje 4.5).

V primeru vročega vremena se lahko pri bolnikih z edemi pojavi dilucijska hiponatriemija. Pomanjkanje kloridov je praviloma majn izrazito in ne zahteva zdravljenja.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko, v odsotnosti ostalih bolezni, ki imajo vpliv na presnovo kalcija, povzročijo prehodno in rahlo povečanje ravni kalcija v serumu. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Zdravljenje s tiazidi je treba prekiniti pred preiskavami delovanja obščitničnih žlez.

Opazili so, da tiazidi povečajo izločanje magnezija z urinom, kar lahko povzroči hipomagneziemijo.

Simptomatska hipotenzija je prisotna pri bolnikih s srčnim popuščanjem z ali brez spremljajoče insuficience ledvic. Ta je verjetnejša pri bolnikih s hujšim srčnim popuščanjem, ki uporabljajo velike odmerke diuretikov Henlejeve zanke in imajo hiponatriemijo ali okvaro ledvic.

Pri nekaterih bolnikih s srčnim popuščanjem in normalnim ali nizkim krvnim tlakom lahko uporaba lizinopriila privede do dodatnega znižanja sistemskega krvnega tlaka. Ta učinek je pričakovan in običajno ni razlog za prekinitev zdravljenja. V primeru, da hipotenzija postane simptomatska, je morda potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja z zdravilom Liten HCT.

Posebno pozornost je treba nameniti bolnikom z ishemično boleznijo srca ali cerebrovaskularno boleznijo, saj lahko pri takšnih bolnikih prekomeren padeč krvnega tlaka povzroči 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 nadaljnjo zdravljenje. Po vzpostavitvi normalnega krvnega tlaka in volumna krvi je mogoče zdravljenje ponovno začeti z manjšimi odmerki, ali pa je mogoče ustrezno uporabiti samo eno izmed učinkovin.

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 zdravilo Liten HCT ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

Stenoza aorte in mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija

Kot pri drugih zaviralcih ACE, je tudi pri uporabi zdravila Liten HCT potrebna previdnost pri bolnikih s stenozo mitralne zaklopke in obstrukcijo iztočnega trakta levega ventrikla (npr. aortno stenozo ali hipertrofično kardiomiopatijo). Če je obstrukcija hemodinamsko relevantna, je lizinopril kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

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.

Okvara ledvic

Pred uporabo zaviralcev ACE je priporočljivo preveriti delovanje ledvic. Med zdravljenjem z zdravilom Liten HCT je potrebno spremljati parametre delovanja ledvic, še posebno med prvimi tedni zdravljenja in tudi potem.

Zdravilo Liten HCT je kontraindicirano pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

Zdravila Liten HCT se ne sme uporabljati pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina manj ali enako 80 ml/min), dokler prilagajanje odmerkov posameznih učinkovin ne pokaže potrebe po odmerkih, ki jih vsebujejo kombinirane tablete.

Pri bolnikih z okvaro ledvic se lahko pojavi kumulativni učinek zdravila in s hidroklorotiazidom povezana azotemija. V primeru napredovanja ledvične insuficience, ki se lahko kaže s povečano celotno koncentracijo dušika v krvi brez dušika, prisotnega v beljakovinah, se mora kritično oceniti nadaljevanje zdravljenja. V poštev lahko pride ukinitiv zdravljenja z diuretiki (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem lahko hipotenzija ob začetku zdravljenja z zaviralci ACE vodi v dodatno okvaro ledvic. V takšnih primerih so poročali o akutni odpovedi ledvic, ki je bila običajno reverzibilna.

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije solitarne ledvice so pri zdravljenju z zaviralci encima angiotenzinske konvertaze opazali zvečanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki je bilo po prekinitvi zdravljenja običajno reverzibilno. Večja verjetnost za to je pri bolnikih z ledvično insuficienco.

Če je prisotna tudi renovaskularna hipertenzija, obstaja povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje začeti z nizkimi odmerki in odmerke previdno titrirati pod strogim zdravniškim nadzorom.

Ker so lahko diuretiki znaten dejavnik pri opisanih zapletih, je treba v prvih tednih zdravljenja z zdravilom Liten HCT skrbno spremljati delovanje ledvic.

Pri nekaterih hipertenzivnih bolnikih brez očitne predhodne bolezni ledvičnega žilja sta se med uporabo zdravila Liten HCT zvečali vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu. To je bilo še posebej verjetno pri bolnikih z obstoječo okvaro ledvic. V tem primeru je treba zmanjšati odmerek in/ali prekiniti uporabo diuretika in/ali zdravila Liten HCT.

Predhodno zdravljenje z diuretiki

Zdravljenje z diuretikom je treba prekiniti 2 do 3 dni pred uvedbo zdravila Liten HCT. Če to ni mogoče, je treba zdravljenje začeti s 5-miligramskim odmerkom samega lizinopрила.

Presaditev ledvice

Zdravila Liten HCT se ne sme uporabljati, ker pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni nobenih izkušenj.

Proteinurija

Redko lahko pride do proteinurije, še posebej pri bolnikih z obstoječo okvaro ledvic ali po zaužitju relativno velikega odmerka lizinopрила. Pri klinično relevantni proteinuriji (> 1g/dan) se lizinopril lahko uporablja po zelo kritični oceni tveganj in koristi ob rednem spremljanju kliničnih in laboratorijskih parametrov.

Primarni hiperaldosteronizem

Zdravljenje z zdravilom Liten HCT ni priporočljivo, ker bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom ne reagirajo na zdravljenje z antihipertenzivi, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron.

Preobčutljivost/angioedem

Pri bolnikih, ki se zdravijo s tiazidi, se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije, z ali brez anamneze alergije ali bronhialne astme.

Občasno so pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci angiotenzinske konvertaze, vključno z lizinoprilom, poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glasilk in/ali grla. Pojavi se lahko kadar koli med zdravljenjem.

V takšnih primerih je treba zdravljenje z lizinoprilom nemudoma prekiniti ter vpeljati ustrezno zdravljenje. Bolnike je potrebno zdraviti in spremljati z namenom popolne odprave simptomov pred odpustom iz bolnišnice. Bolniki lahko potrebujejo podaljšano opazovanje tudi v primerih, ko je prisotno le otekanje jezika brez dispneje, kajti zgodi se lahko, da zdravljenje z antihistaminiki in kortikosteroidi ne bo zadostovalo.

Zelo redko so poročali o smrtnih primerih zaradi angioedema, povezanega z edemom grla ali jezika. Pri bolnikih, ki imajo težave z jezikom, glasilkami ali grlom, je možna obstrukcija dihal. To še posebej velja za bolnike z anamnezo operacije na dihalih. V takšnih primerih je treba nemudoma uporabiti nujno zdravljenje. To lahko vključuje dajanje adrenalina in/ali vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti. Bolnik mora biti pod strogim zdravniškim nadzorom, dokler simptomi povsem in trajno ne izginejo.

Tveganje za pojav angioedema med zdravljenjem z zaviralci ACE je večje pri bolnikih črne rase kot pri ostalih. Kot ostali zaviralci ACE, tudi lizinopril zniža krvni tlak pri bolnikih črne rase manj učinkovito kot pri ostalih. To je verjetno povezano z večjo prevalenco manjših vrednosti renina pri bolnikih črne rase.

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).

Intestinalni angioedem

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci ACE, so redko opazili intestinalni angioedem. Simptomi so pri takih bolnikih izginili ob prekinitvi zdravljenja z zaviralcem ACE. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralcem ACE in imajo bolečine v trebuhu (z ali brez prisotnosti slabosti/bruhanja), je priporočljivo upoštevati intestinalni angioedem pri diferencialni diagnostiki.

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus), racekadotril ali tkivno specifične aktivatorje plazminogena, je lahko povečano tveganje za nastanek angioedemov (na primer otekanje dihalnih poti ali jezika, z oteženim dihanjem ali brez) (glejte poglavje 4.5).

Hemodializa

Med zdravljenjem z zdravilom Liten HCT se dializa in določene postopke hemodialize (npr. z visokopretočnimi membranami AN 69 in med aferezo lipoproteinov nizke gostote (LDL) z dekstranovim sulfatom), ne sme uporabljati, saj lahko pride do preobčutljivostnih reakcij (anafilaktoidnih reakcij), ki lahko vodijo v življenjsko ogrožajoč šok. Pri teh bolnikih je potrebno pretehtati možnost uporabe antihipertenziva iz druge skupine ali drugo vrsto dializne membrane.

Afereza lipoproteinov nizke gostote (LDL)

V redkih primerih so se pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, med aferezo lipoproteinov nizke gostote (LDL) z dekstranovim sulfatom, pojavile življenjsko nevarne anafilaktoidne reakcije. Tem reakcijam se je mogoče izogniti z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralci ACE pred vsako aferezo.

Desenzibilizacija

Pri bolnikih, ki so dobivali zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem (npr. na strup čebele ali ose), so se pojavile anafilaktoidne reakcije. Pri istih bolnikih so te reakcije lahko preprečili, če zaviralcev ACE začasno niso uporabili, vendar so se po nenamerni ponovni uporabi zdravila znova pojavile.

Okvara jeter

V zelo redkih primerih so bili zaviralci ACE 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 jemljejo zdravilo Liten HCT in se jim pojavi zlatenica ali občutno povečanje vrednosti jetrnih encimov, morajo prenehati z zdravljenjem s kombinacijo lizinopril/hidroklorotiazid in biti deležni ustreznega zdravniškega spremljanja.

Pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo ali napredujočo boleznijo jeter je treba tiazidne diuretike uporabljati previdno, ker lahko že majhne spremembe v ravnovesju tekočin in elektrolitov povzročijo jetrno komo (glejte poglavje 4.3).

Nevtropenija/agranulocitoza

Pri bolnikih, ki so dobivali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji, kot tudi o depresiji kostnega mozga. Nevtropenija in agranulocitoza sta po ukinitvi zaviralca ACE reverzibilni.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih dejavnikov zapletov, se je nevtropenija pojavila redko. Lizinopril je treba zelo previdno uporabljati pri bolnikih s kolagenskimi žilnimi boleznimi in pri bolnikih, ki se zdravijo z imunosupresivi, alopurinolom ali prokainamidom ter pri bolnikih s kombinacijo dejavnikov, ki bi lahko povzročili zaplete, še posebej, če je že prisotna okvara v delovanju ledvic. Pri nekaterih izmed teh bolnikom so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzvale na intenzivno antibiotično zdravljenje. Če je potrebno pri takih bolnikih uporabiti lizinopril, je priporočljivo redno spremljanje števila belih krvnih celic, bolnike pa je treba poučiti, naj poročajo o kakršnem koli znaku okužbe.

Kašelj

Pri uporabi zaviralcev ACE so poročali o kašlju.

Ta kašelj je značilno neproduktiven in dolgotrajen, po prekinitvi zdravljenja pa izgine. Pri diferencialni diagnostiki kašlja je treba upoštevati kašelj zaradi zaviralca ACE.

Litij

Kombinacija zaviralcev ACE in litija na splošno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

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.

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno z lizinoprilom, so opažali povečane vrednosti kalija v serumu. Bolniki s tveganjem za razvoj hiperkaliemije so bolniki z ledvično insuficienco, sladkorno boleznijo in tisti, ki sočasno uporabljajo diuretike, ki varčujejo s kalijem, dodatke kalija, nadomestke soli s kalijem ali druga zdravila, ki lahko povečajo vrednost kalija v serumu (na primer heparin).

Če se sočasna uporaba navedenih sredstev smatra kot primerna, je priporočljivo redno spremljanje vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.5). Pojava hipokaliemije ni mogoče izključiti v primeru uporabe zaviralca ACE in tiazidnega diuretika, zato je priporočljivo redno spremljanje vrednosti kalija v serumu.

Nosečnost

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. 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 potrebno, začeti z alternativnim zdravljenjem (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Presnovni in endokrini učinki

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo peroralna zdravila za zdravljenje diabetesa ali inzulin, je potrebno v prvih mesecih zdravljenja z zaviralcem ACE skrbno spremljanje koncentracije glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5).

Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki lahko vpliva na toleranco za glukozo. Morda je potrebna prilagoditev odmerka zdravil za zdravljenje diabetesa, vključno z inzulinom. Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko manifestira latentna sladkorna bolezen.

Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki je lahko povezano s povečanjem koncentracije holesterola in trigliceridov.

Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki lahko pri nekaterih bolnikih povzroči hiperurikemijo in/ali protin. Vendar pa lahko lizinopril pospeši izločanje sečne kisline z urinom in posledično zmanjša hiperurikemični učinek hidroklorotiazida.

Protidopinški test

Uporaba tega zdravila lahko povzroči pozitiven rezultat analize na protidopinškem testu.

Fotosenzitivnost

Ob uporabi tiazidnih diuretikov so poročali o primerih fotosenzitivnosti. Če se ob zdravljenju pojavi fotosenzitivnost, je priporočljivo prekiniti zdravljenje. Če se izkaže, da je zdravljenje z diuretiki nujno, je priporočljivo zaščititi izpostavljene dele kože pred soncem ali UVA-žarki.

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 ponovno premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem

Sulfonamid ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo preobčutljivostno reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečina v očesu in se praviloma pojavijo v nekaj urah do nekaj tednih po začetku jemanja zdravila. Nezdravljen akutni glavkom z zaprtim zakotjem lahko povzroči trajno izgubo vida. Osnovno zdravljenje je čimprejšnje prenehanje jemanja zdravila. Če ostane očesni tlak neobvladan, pride v poštev takojšnje zdravljenje z zdravili ali kirurško zdravljenje. Med dejavniki tveganja za nastanek akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem je lahko alergija na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

Drugo

Poročali so o možnem poslabšanju ali aktiviranju sistemskega erimatoznega lupusa (SLE).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kontraindicirane kombinacije

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov 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).

Pri bolnikih, ki ob lizinoprilu sočasno uporabljajo še kakšno drugo zdravilo, ki učinkuje na RAAS, je potrebno skrbno spremljanje krvnega tlaka, delovanje ledvic in elektrolitov v serumu.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in lizinopriila kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravila, ki povečajo tveganje za angioedem

Sočasna uporaba zaviralcev ACE in sakubitril/valsartana je kontraindicirana zaradi večjega tveganja za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Nepriporočljive kombinacije

Litij

Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju serumske koncentracije litija in povečanju njegove toksičnosti. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko poveča tveganje za toksičnost litija in dodatno poveča obstoječo toksičnost litija v kombinaciji z zaviralci ACE. Diuretiki in zaviralci ACE zmanjšajo ledvični očistek litija in pripomorejo k visokemu tveganju za toksične učinke litija. Sočasna uporaba zdravila Liten HCT z litijem zato ni priporočljiva. Če se izkaže za potrebno, je treba skrbno spremljati koncentracijo litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Dodatki kalija, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, soli, ki vsebujejo kalij, in druga zdravila, ki povečajo koncentracijo kalija v serumu (npr. kotrimoksazol)

Izgubo kalija zaradi tiazidnih diuretikov običajno ublaži delovanje lizinopriila. Serumske ravni kalija navadno ostanejo v mejah normale, vendar pa v nekaterih primerih lahko pride do nastanka hiperkaliemije. Dejavniki tveganja za ta pojav med drugim vključujejo ledvično insuficienco, sladkorno bolezen, uporabo dodatkov kalija, diuretikov, ki varčujejo s kalijem (spironolakton, triamteren, amilorid), ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij. Previdnost je potrebna tudi v primeru jemanja zdravila Liten HCT skupaj z drugimi zdravili, ki povečajo koncentracijo kalija v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), saj je znano, da trimetoprim deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. To lahko bistveno poveča koncentracijo kalija v serumu, zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Zato zdravila Liten HCT ni priporočljivo jemati skupaj z zgoraj navedenimi zdravili. Če je sočasna uporaba zdravila Liten HCT in katerega od teh zdravil indicirana, je pri uporabi potrebna previdnost in kalij v serumu je treba redno kontrolirati (glejte poglavje 4.4).

Druge kombinacije

Zdravila, ki lahko povečajo tveganje za angioedem

Če so zaviralci ACE uporabljeni sočasno z zaviralci mTOR (npr. s temsirolimusom, sirolimusom, everolimusom), zaviralci NEP (npr. racekadotrilom), vidagliptinom ali tkivno specifičnimi aktivatorji plazminogena, se lahko poveča tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Diuretiki

Ob sočasni uporabi zdravila Liten HCT in diuretikov se običajno antihipertenzivni učinek okrepi. Pri bolnikih, ki se že zdravijo z diuretiki, lahko občasno pride do prekomernega znižanja krvnega tlaka ob podalšanju zdravljenja z zdravilom Liten HCT, še posebej, če se je diuretik pravkar uvedel. Tveganje za takšno simptomatsko hipotenzijo se lahko zmanjša ob ukinitvi diuretikov 2-3 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Liten HCT (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Ciklosporin

Če so zaviralci ACE in ciklosporin uporabljeni sočasno, obstaja večje tveganje za odpoved ledvic in hiperkaliemijo, pojavijo se lahko simptomi protina in večje je tveganje za hiperurikemijo. Priporočljivo je kontrolirati kalij v serumu.

Heparin

Če so zaviralci ACE in heparin uporabljeni sočasno, se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je kontrolirati kalij v serumu.

Zdravila, ki so povezana z izgubo kalija in hipokaliemijo (kaliuretični diuretiki, kortikosteroidi, kontaktna odvajala, kortikotropin (ACTH), amfotericin B (parenteralni), karbenoksolon, penicilin G, salicilna kislina in salicilati)

Ta zdravila lahko povečajo učinek hidroklorotiazida na elektrolitsko ravnovesje, še posebej na hipokaliemijo. Priporočljivo je skrbno spremljati vrednosti kalija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino (več kot 3 g na dan) in neselektivnimi NSAIDs

Sočasna uporaba NSAIDs (vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2 (COX-2)) lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE in hidroklorotiazida. Nadalje lahko sočasna uporaba zdravila Liten HCT in NSAIDs vodi v poslabšanje delovanja ledvic in povečane vrednosti serumskega kalija. Ti učinki so običajno reverzibilni. Redko lahko pride do akutne odpovedi ledvic, predvsem pri bolnikih z okvaro ledvic, kot so npr. starejši ali dehidrirani bolniki.

Pred uvedbo sočasnega zdravljenja je priporočljivo spremljanje delovanja ledvic in vrednosti kalija. Bolniki morajo piti dovolj tekočine.

Zlato

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

Drugi antihipertenzivi

Sočasna uporaba drugih antihipertenzivov (antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, metildope, zaviralcev kalcijevih kanalčkov, diuretikov) lahko poveča hipotenzivni učinek zdravila Liten HCT in s tem povzroči dodaten padec krvnega tlaka.

Sočasna uporaba gliceriltrinitrata in drugih nitratov ali drugih vazodilatatorjev lahko dodatno zniža krvni tlak.

Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki

Sočasna uporaba tricikličnih antidepresivov, antipsihotikov ali določenih anestetikov z zaviralci ACE lahko dodatno zniža krvni tlak (glejte poglavje 4.4).

Simpatikomimetiki (npr. noradrenalin, adrenalin)

Možno je zmanjšanje učinkov simpatikomimetikov, ki pa ni tako izrazito, da bi izključili njihovo uporabo. Obratno pa simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.

Antidiabetiki

Epidemiološke študije kažejo, da lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (inzulina, peroralnih antidiabetikov) poveča učinek teh zdravil na zmanjšanje vrednosti glukoze v krvi in s tem poveča tveganje za pojav hipoglikemije. Ta pojav je verjetnejši v prvih tednih sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z okvaro ledvic.

Zdravljenje s tiazidi lahko vpliva na glukozno toleranco, kar lahko zahteva prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil.

Zdravila, ki lahko povzročijo torsades de pointes tahikardijo

- antiaritmiki skupine Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- antiaritmiki skupine III (npr. amiodaron, dofetilid, ibutilid, sotalol)
- nekateri antipsihotiki (npr. klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin, pimozid, amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid, droperidol, haloperidol)
- druga (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin – i.v., halofantrin, ketanserin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin – i.v.)

Zaradi tveganja hipokaliemije je potrebna previdnost med sočasno uporabo zdravila Liten HCT in zdravil, ki lahko povzročajo torsades de pointes.

Lovastatin

Sočasna uporaba zaviralcev ACE in lovostatina lahko poveča tveganje za hiperkaliemijo.

Citostatiki, imunosupresivi, prokainamid

Sočasna uporaba skupaj z zaviralci ACE lahko poveča tveganje za levkopenijo (glejte poglavje 4.4).

Kardiotonični glikozidi

V povezavi s hipokaliemijo ali hipomagneziemijo, ki jo lahko povzročijo tiazidni diuretiki, obstaja večje tveganje za neželene učinke kardiotoničnih glikozidov kot je aritmija. Obstaja povečano tveganje za pojav toksičnosti digitalisa, ki je povezano s tiazidno povzročeno hipokaliemijo.

Kalcijeve soli in vitamin D

Ob sočasni uporabi tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko zaradi povečanega izločanja pride do povečane koncentracije kalcija v serumu. Priporočeno je spremljanje serumskih vrednosti kalija in morda bo potrebno prilagajanje odmerjanja, če je potreben vnos kalcijevih soli ali vitamina D.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid

Pri sočasni uporabi tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in antagonistov adrenergičnih receptorjev beta obstaja povečano tveganje za pojav hiperglikemije. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.

Zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje protina (probenecid, sulfinpirazon, alopurinol)

Hidroklorotiazid lahko povzroči povečane vrednosti sečne kisline v serumu, zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka urikozuričnih zdravil. Po potrebi se lahko poveča odmerek probenecida ali sulfinpirazona. Sočasno jemanje tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in alopurinola lahko povzroči večjo pogostnost pojava preobčutljivostnih reakcij na alopurinol. Tveganje za okvaro ledvic in levkopenijo se poveča ob sočasnem jemanju zaviralcev ACE in alopurinola.

Antiholinergiki (npr. atropin, biperiden)

Antiholinergiki lahko povečajo biološko razpoložljivost tiazidnih diuretikov zaradi zmanjšane motilitete črevesja in upočasnitve praznjenja želodca.

Amantadin

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje za nastanek neželenih učinkov amantadina.

Holestiramin in holestipol

V prisotnosti ionskega izmenjevalca je absorpcija tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, motena. Zato je treba sulfonamidne diuretike vzeti vsaj 1 uro pred ali 4 - 6 ur po zaužitju teh zdravil.

Citotoksične učinkovine (npr. ciklofosfamid, metotreksat)

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zavirajo izločanje citotoksičnih učinkovin skozi ledvice in tako povečajo njihov mielosupresivni učinek.

Nedepolarizirajoči mišični relaksanti (npr. tubokurarin)

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo učinek nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov kurarinskega tipa.

Sotalol

S tiazidi povzročena hipokaliemija lahko poveča tveganje za aritmijo, povzročeno s sotalolom.

Anestetiki in sedativi

Lahko se poveča tveganje za pojav ortostatske hipotenzije.

Metildopa

Ob sočasni uporabi metildope in hidroklorotiazida so poročali o posameznih primerih hemolitične anemije.

Karbamazepin

Pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo hidroklorotiazid in karbamazepin, se lahko pojavi hiponatriemija. Te bolnike je treba opozoriti na možnosti pojava hiponatriemije in jih ustrezno spremljati.

Kontrastna sredstva z jodom

V primeru pomanjkanja volumna, povzročene ga diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, obstaja večje tveganje za akutno odpoved ledvic, še posebej pri velikih odmerkih jodovih spojin. Pred uporabo jodovih spojin je treba pomanjkanje volumna odpraviti.

Alkohol

Ob sočasni uporabi alkohola so opazili povečan antihipertenzivni učinek zdravila Liten HCT, kot tudi povečanje učinkov alkohola v povezavi z jemanjem zaviralcev ACE.

Indometacin

Ob sočasni uporabi indometacina lahko pride do zmanjšanja antihipertenzivnega učinka hidroklorotiazida in lizinopрила.

Interakcije z laboratorijskimi testi

Zdravljenje z zdravilom Liten HCT je treba prekiniti nekaj dni pred izvajanjem preiskav delovanja obščitnične žleze, saj lahko tiazidi vplivajo na presnovo kalcija.

Tiazidi lahko zmanjšajo vrednost beljakovinsko vezanega joda v serumu (PBI- »protein bound iodine«) brez znakov okvare ščitnice.

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 je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (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 možno 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, zapoznelo zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzijo, hiperkaliemijo) (glejte poglavje 5.3). 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, oligurije in hiperkaliemije (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 v drugem in tretjem trimesečju poslabša fetoplacentno perfuzijo 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, saj obstaja tveganje za pojav zmanjšane 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

Zdravljenje z zdravilom Liten HTC med dojenjem je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Hidroklorotiazid se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Tiazidi, ki v velikih odmerkih povzročajo intenzivno diurezo, lahko zavirajo nastajanje materinega mleka.

Pojavijo se lahko hipokaliemija, zlatenica in preobčutljivostne reakcije na druga sulfonamidna zdravila.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tako kot pri drugih antihipertenzivih lahko pojav hipotenzije, vrtoglavice ali omotice, zaspanosti in omedlevice vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. To še posebej velja na začetku zdravljenja in po prilagoditvi odmerka, prav tako tudi v kombinaciji z alkoholom, vendar so ti učinki odvisni od posameznikove občutljivosti.

Pri vožnji ali upravljanju strojev se je treba zavedati, da se lahko občasno pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje poročani neželeni učinki (ki se lahko pojavijo pri 1 do 10 % bolnikov) so kašelj, omotica, hipotenzija, vključno s posturalno hipotenzijo, in glavobol.

Med občasnimi neželenimi učinki so poročali o driski, slabosti, bruhanju, suhih ustih, kožnem izpuščaju, protinu, palpacijah, občutkih utesjenosti, mišičnih krčih in mišično šibkostjo, paresteziji, asteniji in impotenci.

Med zdravljenjem so opazili in poročali o spodaj navedenih neželenih učinkih, ki so se pojavljali s sledečo pogostnostjo:

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 pogostnost	pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

Infekcijske in parazitske bolezni

Občasni: sialadenitis

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: trombocitopenija

Redki: anemija, levkopenija, depresija kostnega mozga

Zelo redki: nevtropenija, agranulocitoza (glejte poglavje 4.4), aplastična anemija, hemolitična anemija, limfadenopatija, avtoimunske bolezni

Bolezni imunskega sistema

Neznana pogostnost: anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: neustrezno uravnana sladkorna bolezen, zmanjšana glukoza toleranca, hiperglikemija, hiperurikemija, poslabšanje protina, povišane vrednosti holesterola in trigliceridov v krvi

Občasni: hiperkaliemija, anoreksija, znižane vrednosti kalija v serumu, žeja

Redki: hiponatriemija

Zelo redki: hipoglikemija

Neznana pogostnost: glukozurija, metabolična alkalozna, hipokloremija, hipomagneziemija, hiperkalcemija, dehidracija

Bolezni živčevja in psihiatrične motnje

Pogosti: omotica, parestezije, zaspanost, glavobol, sinkopa

Občasni: spremembe razpoloženja, depresija, motnje okusa, motnje spanja, depresivni simptomi, izguba apetita

Redki: duševna zmedenost (halucinacije), nemir, motnje vonja

Očesne bolezni

Redki: ksantopsija, začasno zamegljen vid

Neznana pogostnost: akutna miopija, akutni glavkom z zaprtim zakotjem, odstop žilnice

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: vrtoglavica

Srčne bolezni

Občasni: palpitanje, tahikardija, srčna aritmija

Žilne bolezni

Pogosti: ortostatski učinki (vključno s hipotenzijo)

Občasni: miokardni infarkt ali cerebrovaskularni insult, lahko sekundarno zaradi prekomerne hipotenzije pri zelo ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4), Raynaudov sindrom

Redki: nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)

Neznana pogostnost: rdečica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: kašelj (suh, vztrajen, glejte poglavje 4.4)

Občasni: rinitis

Redki: dispneja (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)

Zelo redki: bronhospazem, sinusitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pljučnica, sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4)

Bolezni prebavil

Pogosti: driska, bruhanje, slabost

Občasni: bolečine v trebuhu, prebavne motnje, suha usta, razdražljiv želodec, zaprtje

Redki: pankreatitis

Zelo redki: intestinalni angioedem

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: povišane vrednosti jetrnih encimov in bilirubina, povišane vrednosti transaminaz

Zelo redki: hepatitis (hepatocelularni ali holestatski), zlatenica in odpoved jeter (glejte poglavje 4.4)*

Bolezni kože in podkožja

Občasni: izpuščaj, srbenje

Redki: preobčutljivostne reakcije/angioedem (nenadno zatekanje obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla, glejte poglavje 4.4), fotosenzitivnost, urtikarija, alopecija, psoriza, toksična epidermalna nekroliza

Zelo redki: povečano znojenje, pemfigus, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, kožni psevdolimfom**, sistemske reakcije, podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa

Neznana pogostnost: kožne reakcije, podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, purpura

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mišični krči

Občasni: mišična šibkost

Neznana pogostnost: sistemski erimatozni lupus, kožni erimatozni lupus

Bolezni sečil

Pogosti: poslabšano delovanje ledvic

Občasni: povečane vrednosti sečnine in kreatinina

Redki: uremija, akutna odpoved ledvic, intersticijski nefritis

Zelo redki: oligurija/anurija

Motnje reprodukcije in dojk

Pogosti: impotenca

Redki: ginekomastija

Bolezni endokrinega sistema

Redki: sindrom neustreznega izločanja antidiuretskega hormona (SIADH- »Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion«)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: utrujenost, astenija, občutek šibkosti

Občasni: občutek utesnjenosti

Redki: zvišana telesna temperatura

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

Neznana pogostnost: nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)

Preiskave

Pogosti: zmanjšane vrednosti hemoglobina

Občasni: zmanjšane vrednosti hematokrita

Neznana pogostnost: povišane vrednosti sečnine v krvi, povišane vrednosti kreatinina v serumu

Preiskave

Preiskave delovanja obščitničnih žlez: zdravljenje z zdravilom Liten HCT je potrebno prekiniti nekaj dni pred preiskavami delovanja obščitničnih žlez

Določitev vrednosti beljakovinsko vezanega joda (PBI): vrednost PBI v serumu je lažno znižana.

* Zelo redko so poročali, da je pri nekaterih bolnikih hepatitis napredoval v odpoved jeter. Bolniki, ki dobivajo kombinacijo lizinopril/hidroklorotiazid in se jim pojavi zlatenica ali občutno povečane vrednosti jetrnih encimov, morajo prenehati z uporabo te kombinacije in biti deležni ustreznega zdravniškega spremljanja.

** Poročali so o skupku simptomov, ki lahko vključuje enega ali več od naslednjih: povišano telesno temperaturo, vaskulitis, mialgijo, artralgijsko/artritis, pozitivna protitjedna protitelesa (ANA), hitrejše

sedimentacijo eritrocitov (ESR), eozinofilijo in levkocitozo, izpuščaj, fotosenzitivnost ali druge dermatološke manifestacije.

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).

Po uporabi tiazidnih ali tiazidom podobnih diuretikov so poročali o primerih odstopa žilnice z okvaro vidnega polja.

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 ljudeh so omejeni.

Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem

Dehidracija zaradi povečane diureze, elektrolitske motnje (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija), huda hipotenzija, motnje zavesti (do kome), konvulzije, pareza, srčna aritmija, bradikardija, cirkulacijski šok, odpoved ledvic, paralitični ileus, hiperventilacija, tahikardija, anksioznost, kašelj, omotica, palpitacije.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Zdravljenje z zdravilom Liten HCT je treba prekiniti, zdravljenje simptomov pa je odvisno od njihovega tipa in jakosti. Poleg uvedbe standardnih ukrepov za izločanje zdravila Liten HCT (npr. bruhanje, izpiranje želodca, uporaba adsorbentov in natrijevega sulfata) je treba skrbno spremljati in urejati vitalne znake v enoti za intenzivno nego.

Lizinopril je mogoče odstraniti iz krvnega obtoka s hemodializo. Vendar se je treba izogibati uporabi visoko pretočnih poliakrilonitrilnih membran (glejte poglavje 4.4).

Za zdravljenje bradikardije ali obsežnih vagusnih reakcij je treba uporabiti atropin. V primeru sočasne uporabe srčnih glikozidov (digitalisa) lahko hipokaliemija okrepi srčno aritmijo.

Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika poleči. Priporočljivo zdravljenje prekomernega odmerjanja je uvedba intravenske infuzije fiziološke raztopine. V poštev pride tudi infuzija angiotenzina II in/ali intravenska aplikacija kateholaminov.

V primeru bradikardije, ki se ne odziva na zdravljenje, je indiciran srčni spodbujevalnik. Potrebno je pogosto spremljanje vitalnih znakov, tekočinskega ravnovesja, koncentracije elektrolitov v serumu, kislinsko bazičnega ravnovesja ter tudi glukoze v krvi ter snovi, ki se izločajo z urinom (kreatinina).

Pojav prehodne hipotenzije ne predstavlja kontraindikacije za nadaljevanje zdravljenja. Po vzpostavitvi učinkovitega volumna krvi in krvnega tlaka se lahko zdravljenje nadaljuje z zmanjšanim odmerkom ali pa se uporabi le ena od učinkovin zdravila. Morda bo potrebno tudi uravnavanje elektrolitov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci angiotenzinske konvertaze in diuretiki, oznaka ATC: C09BA03.

Zdravilo Liten HCT je fiksna kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze (lizinopriila) in tiazidnega diuretika (hidroklorotiazida). Lizinopril in hidroklorotiazid imata komplementaren mehanizem delovanja in dosegata aditiven antihipertenziven učinek.

Lizinopril

Lizinopril je zaviralec encima angiotenzinske konvertaze in ne vsebuje sulfhidrilne skupine. Encim angiotenzin konvertaza (ACE) je peptidildipeptidaza, ki katalizira pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktorsko učinkovit peptid angiotenzin II. Angiotenzin II med drugim spodbuja tudi izločanje aldosterona v skorji nadledvične žleze. Zaviranje ACE privede do zmanjšane nastajanja angiotenzina II in s tem do vazodilatacije. Hkrati povzroča tudi povečano plazemsko aktivnost renina (prekinitev negativnega odziva na izločanje renina) in zmanjšanje izločanja aldosterona. Lizinopril običajno zmanjša izgubo kalija, ki jo povzroča hidroklorotiazid.

ACE ima enako zgradbo kot kininaza II, encim, ki razgrajuje bradikinin. Predvideva se, da zaradi zaviralcev ACE povečane vrednosti bradikinina prispevajo k antihipertenzivnemu učinku in so povezane z nekaterimi neželenimi učinki.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom 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 dve študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne. Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov 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 antagonistom 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 neželeni učinki in posebno izpostavljeni resni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Hidroklorotiazid

Glavno mesto delovanja tiazidnih diuretikov so začetni deli distalnih tubulov. Dokazali so, da so v skorji nadledvične žleze prisotni receptorji z veliko afiniteto in predstavljajo primarno vezavno in tarčno mesto tiazidnih diuretikov, ki zavirajo transport Na^+Cl^- v začetnem delu distalnih tubulov. Učinek tiazida se dogaja s pomočjo zaviranja so-transporta Na^+Cl^- . Možno je, da kompetitivna zasedba vezavnega mesta za Cl^- vpliva na reabsorpcijo elektrolitov, To neposredno povzroči povečanje izločanja bolj ali manj enakih količin natrija in klorida, posredno pa povzroči zmanjšanje plazemskega volumna in s tem nadaljnje povečanje aktivnosti plazemskega renina, povečanje izločanja aldosterona, okrepljeno izločanje kalija skozi ledvice in zmanjšano koncentracijo kalija v serumu. Pri renin-aldosteron konjunkciji je mediator angiotenzin II, zato je izgubljanje kalija pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in lizinopriila manj izrazito kot pri samostojnem zdravljenju s hidroklorotiazidom.

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

Lizinopril

Absorpcija

Po peroralni uporabi se lizinopril počasi in delno absorbira.

Biološka uporabnost je 25 – 30 %. Hrana ne vpliva na absorpcijo lizinopriila. Po peroralni uporabi je največja plazemska koncentracija dosežena v 6-8 urah, koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja pa po 4 - 6 dneh.

Največje znižanje krvnega tlaka se zazna približno 6-8 ur po zaužitju lizinopriila.

Pri osebah z normalnim delovanjem ledvic znaša kumulativna razpolovna doba po večkratni peroralni uporabi lizinopriila približno 12 ur.

Porazdelitev

Lizinopril v serumu ni vezan na druge beljakovine kot na angiotenzinsko konvertazo (ACE), ki kroži v krvi.

Biotransformacija

Lizinopril se ne presnavlja.

Izločanje

Lizinopril se povsem nespremenjen izloči z urinom. Izločanje lizinopriila je zmanjšano v primeru zmanjšane delovanja ledvic. Lizinopril se lahko odstrani z dializo. Očistek lizinopriila pri zdravih preiskovancih je približno 50 ml/min.

Upadajoče plazemske koncentracije kažejo podaljšano terminalno fazo, ki ne prispeva h kopičenju učinkovine. Ta terminalna faza verjetno predstavlja saturabilno vezavo na ACE in ni sorazmerna odmerku.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Okvara jeter pri bolnikih s cirozo zmanjša absorpcijo lizinopriila, a poveča izpostavljenost (približno 50 %) v primerjavi z zdravimi preiskovanci zaradi zmanjšane očistka.

Okvara ledvic

Okvara ledvic zmanjša izločanje lizinopriila, ki se izloča skozi ledvice. Toda to zmanjšanje je klinično pomembno šele tedaj, ko je hitrost glomerulne filtracije manjša od 30 ml/min.

Pri očistku kreatinina od 30 do 80 ml/min se je povprečna AUC povečala le za 13 %. Pri očistku kreatinina od 5 do 30 ml/min pa so zabeležili 4- do 5-kratno povečanje povprečne AUC.

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

Srčno popuščanje

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

Starejši bolniki

Koncentracija v krvi in AUC sta pri starejših bolnikih večji (za približno 60 %) kot pri mlajših.

Hidroklorotiazid

Absorpcija

Hidroklorotiazid se po peroralni uporabi hitro absorbira (t_{max} je približno 2 uri), pri čemer značilnosti absorpcije niso odvisne od farmacevtske oblike zdravila (suspenzija ali tablete). Absolutna biološka uporabnost hidroklorotiazida po peroralni uporabi znaša 60-80 %. Obstajajo poročila, ki navajajo, da lahko sočasno jemanje s hrano poveča, ali pa tudi zmanjša sistemsko uporabnost hidroklorotiazida v primerjavi z jemanjem na prazen želodec. Ti vplivi so majhni in njihov kliničen pomen je neznat. Povečanje osrednje površine AUC je v terapevtskem območju linearno in sorazmerno odmerku. Kinetika hidroklorotiazida se pri večkratnem odmerjanju ne spremeni in akumulacija je pri odmerjanju enkrat na dan minimalna.

Porazdelitev

Kinetika porazdelitve in izločanja sta bili na splošno opisani z bi-eksponentno funkcijo. Navidezni volumen porazdelitve znaša od 4 do 8 l/kg.

V krvnem obtoku se hidroklorotiazid veže na serumske beljakovine (40-70 %), predvsem na albumin. V primerjavi s plazemsko koncentracijo se hidroklorotiazid približno s faktorjem 1,8-krat kopiči v eritrocitih.

Biotransformacija

Hidroklorotiazid se ne presnavlja.

Izločanje

Več kot 95 % absorbiranega odmerka hidroklorotiazida se v nespremenjeni obliki izloči z urinom. Ledvični očistek hidroklorotiazida poteka tako s pasivno filtracijo kot z aktivno sekrecijo v tubulih. Končna razpolovna doba znaša od 6 do 15 ur.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Okvara jeter ne vpliva pomembno na farmakokinetiko hidroklorotiazida.

Okvara ledvic

Ledvični očistek hidroklorotiazida poteka tako s pasivno filtracijo kot z aktivno sekrecijo v tubulih. Kot je pričakovano za učinkovino, ki se izloča le skozi ledvice, ima delovanje ledvic bistven vpliv na kinetiko hidroklorotiazida (glej poglavje 4.3).

Starejši bolniki

Omejeni podatki pripeljejo do zaključka, da je sistemski očistek hidroklorotiazida v primerjavi z mlajšimi, zdravimi preiskovanci, zmanjšan tako pri starejših zdravih osebah, kot pri starejših s hipertenzijo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah na živalih so zaviralci ACE prizadeli pozni razvoj ploda ter povzročili smrt ploda in prirojene nepravilnosti, zlasti prizadetost lobanje. Poročali so tudi o fetotoksičnih učinkih, intrauterini upočasnitvi rasti in perzistentnem arterioznem duktusu. Te razvojne nepravilnosti so domnevno deloma posledica neposrednega delovanja zaviralcev ACE na plodov sistem renin-angiotenzin, deloma pa ishemije, ki lahko nastane zaradi hipotenzije pri materi in zmanjša fetoplacentni pretok krvi ter oskrbo ploda s kisikom in hranili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
manitol
koruzni škrob
predgelirani škrob
magnezijev stearat
smukec
brezvodni koloidni silicijev dioksid
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

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

Pretisni omot iz brezbarvne PVC in Alu folije s po 10 tabletami.
Velikosti pakiranj: škatla z 20 ali 30 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Lenis d. o. o., Litostrojska cesta 52, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/15/01946/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18.02.2015

Datum zadnjega podaljšanja: 29.6.2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.12.2023