

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Iruzid[®], 10 mg/12,5 mg, tablete

Iruzid[®], 20 mg/25 mg, tablete

INN: lizinopril/hidrohlortiazid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Iruzid, 10 mg/12,5 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži 10 mg lizinopрила u obliku lizinopril, dihidrata i 12,5 mg hidrohlortiazida.

Iruzid, 20 mg/25 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži 20 mg lizinopрила u obliku lizinopril, dihidrata i 25 mg hidrohlortiazida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Iruzid, 10 mg/12,5 mg, tablete:

Tablete plave boje, heksagonalne, bikonveksne.

Iruzid, 20 mg/25 mg, tablete:

Tablete svetloružičaste boje, okrugle, bikonveksne.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Iruzid se primenjuje u lečenju blage do umerene hipertenzije, kod pacijenata koji su stabilizovani primenom pojedinačnih komponenti u istom odnosu.

4.2. Doziranje i način primene

Esencijalna hipertenzija

Uobičajena doza je jedna tableta, jednom dnevno. Kao i kod drugih lekova koji se uzimaju jednom dnevno, lek Iruzid treba uzeti svaki dan, otprilike u isto vreme.

Ukoliko se ne postigne očekivani terapijski efekat u periodu od 2-4 nedelje, doza se može povećati na dve tablete, koje se uzimaju jednom dnevno.

Oštećenje funkcije bubrega

Tiazidni diuretici nisu pogodni primenu kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i neefektivni su ako je vrednost klirensa kreatinina 30 mL/min ili manja (umerena do teška bubrežna insuficijencija).

Lek Iruzid se ne primenjuje kao početna terapija kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom.

Kod pacijenata sa vrednostima klirensa kreatinina >30 i <80 mL/min, lek Iruzid može se primeniti, ali samo nakon titriranja doze pojedinačnim komponentama leka. Preporučena doza lizinopрила, kada se primenjuje u monoterapiji kod blage bubrežne insuficijencije, iznosi 5-10 mg.

Prethodna terapija diureticima

Simptomatska hipotenzija može se pojaviti nakon početne doze leka Iruzid, a češća je kod pacijenata koji imaju smanjen volumen tečnosti i/ili elektrolita, kao rezultat prethodne terapije diureticima. Ukoliko je moguće, treba prekinuti uzimanje diuretika 2-3 dana pre početka terapije lekom Iruzid. Ako to nije moguće, terapiju treba započeti samo lizinoprilom u dozi od 5 mg na dan.

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata.

U kliničkim studijama, efikasnost i podnošljivost lizinoprila i hidrohloriazida, primenjenih istovremeno, bila je slična kod starijih i mlađih pacijenata sa hipertenzijom.

Lizinopril, primenjen jednom dnevno u dozi od 20-80 mg, podjednako je efektivan kod starijih (> 65 godina) i mlađih pacijenata sa hipertenzijom. Monoterapija lizinoprilom je efektivna u snižavanju dijastolnog krvnog pritiska, kao i monoterapija hidrohloriazidom ili atenololom. U kliničkim studijama, starost nije uticala na podnošljivost lizinoprila.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene kod dece nije ustanovljena.

4.3. Kontraindikacije

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- preosetljivost na bilo koji drugi ACE inhibitor;
- preosetljivost na bilo koje derivate sulfonamida;
- angioedem u anamnezi povezan sa prethodnom terapijom ACE inhibitorima;
- nasledni ili idiopatski angioedem;
- drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6);
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min);
- anurija;
- teško oštećenje funkcije jetre;
- istovremena primena sa aliskirenom kod pacijenata sa dijabetesom ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73 m²) (videti odeljke 4.5 i 5.1);
- istovremena primena sa terapijom sakubitril/valsartan. Terapija kombinacijom lizinopril/hidrohloriazid se ne sme započeti pre nego što prođe 36 sati od poslednje doze kombinacije sakubitril/valsartan (videti takođe odeljke 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Nemelanomski karcinom kože

Povećan rizik od nemelanomskog karcinoma kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [bazocelularni karcinom (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i planocelularni karcinom (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidrohloriazidu zabeležen je u dve epidemiološke studije zasnovane na Nacionalnom registru malignih oboljenja Danske. Fotosenzitivno dejstvo hidrohloriazida može da predstavlja mogući mehanizam za nastanak NMSC.

Pacijente koji uzimaju hidrohloriazid potrebno je informisati o riziku od NMSC-a i savetovati da redovno proveravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije i da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Pacijente treba posavetovati o mogućim preventivnim merama, kao što je ograničena izloženost sunčevoj svetlosti i UV zracima i u slučaju izloženosti, korišćenje odgovarajuće zaštite, radi minimiziranja rizika od karcinoma kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobijenog biopsijom. Takođe može da bude potrebno da se razmotri opravdanost primene hidrohloriazida kod pacijenata koji su ranije imali NMSC (takođe videti odeljak 4.8).

Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija se retko javlja kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom. Hipotenzija se češće javlja kod pacijenata kod kojih postoji gubitak volumena tečnosti izazvan prethodnom terapijom diureticima, restrikcijom soli u ishrani, dijalizom, dijarejom, povraćanjem, odnosno u teškim oblicima renin zavisne hipertenzije (videti odeljke 4.5 i 4.8). Kod takvih pacijenata preporučuje se određivanje elektrolita u serumu u određenim vremenskim intervalima. Kod pacijenata koji imaju povećani rizik od simptomatske hipotenzije, započinjanje terapije i prilagođavanje doze treba sprovoditi pod strogim medicinskim nadzorom. Posebnu pažnju treba obratiti na pacijente sa ishemijskom bolesti srca ili cerebrovaskularnim bolestima, jer kod takvih pacijenata prekomerni pad krvnog pritiska može dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog događaja.

Ukoliko nastane hipotenzija, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj i po potrebi primeniti intravensku infuziju fiziološkog rastvora. Prolazna hipotenzija nije kontraindikacija za sledeću dozu leka. Posle nadoknade efektivnog volumena krvi i uspostavljanja krvnog pritiska, moguće je nastaviti terapiju manjom dozom, ili se pojedine komponente leka mogu primenjivati samostalno.

Kod nekih pacijenata sa srčanom insuficijencijom, koji imaju normalan ili niži krvni pritisak, može doći do dodatnog sniženja krvnog pritiska uzimanjem lizinopрила. Ovo je očekivano dejstvo leka i ne zahteva prekid terapije, ali ako hipotenzija postane simptomatska, neophodno je smanjiti dozu ili prekinuti primenu lizinopril/hidrohloriazida.

Aortna stenoza, stenoza mitralne valvule/hipertrofična kardiomiopatija

Kao i za ostale ACE inhibitore, neophodan je oprez prilikom primene lizinopрила kod pacijenata sa stenozom mitralne valvule i opstrukcijom izlaznog puta leve komore, kao što su aortna stenoza i hipertrofična kardiomiopatija.

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena se ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, sme se samo sprovoditi pod nadzorom lekara specijaliste i uz često i pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne smeju se primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se primena tiazidnih diuretika kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije i nisu efektivni kod pacijenata kod kojih je vrednost klirensa kreatinina 30 mL/min ili manja (umerena ili teška bubrežna insuficijencija). Lizinopril/hidrohloriazid ne treba primenjivati kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom (vrednost klirensa kreatinina ≤ 80 mL/min), sve dok titracija pojedinačnim komponentama ne pokaže potrebu za dozama zastupljenim u kombinaciji.

Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, hipotenzija koja se javila na početku terapije ACE inhibitorima može dovesti do daljeg oštećenja bubrežne funkcije. Akutna bubrežna insuficijencija koja se može javiti je obično reverzibilna.

Kod nekih pacijenata sa bilateralnom stenozom ili stenozom arterije jedinog preostalog bubrega, lečenih ACE inhibitorima, može doći do povećanja vrednosti uree u krvi i kreatinina u serumu, što uglavnom prestaje sa prekidom terapije. Najčešće su to pacijenti sa već postojećom bubrežnom insuficijencijom. Kod pacijenata sa renovaskularnom hipertenzijom postoji takođe povećan rizik od pojave teške hipotenzije i bubrežne insuficijencije. Kod tih pacijenata, terapiju treba započeti pod strogom nadzorom lekara, uz primenu malih doza i pažljivom titracijom doze. S obzirom na to da primena diuretika može dovesti do pojave bubrežne insuficijencije, preporučuje se kontrola funkcije bubrega prvih nekoliko nedelja od početka terapije ovim lekom.

Kod nekih hipertenzivnih pacijenata, bez dijagnostikovane, prethodno postojeće renovaskularne bolesti, može doći do uglavnom blagog i prolaznog povećanja vrednosti uree i kreatinina u serumu, kada se lizinopril primenjuje istovremeno sa diuretikom. Ovo se češće javlja kod pacijenata sa već postojećim

oštećenjem funkcije bubrega, pa u tom slučaju treba smanjiti dozu i/ili prekinuti primenu diuretika i/ili lizinopрила.

Prethodna terapija diureticima

Terapiju diureticima treba prekinuti 2-3 dana pre početka primene kombinacije lizinopril/hidrohlortiazid. Ako to nije moguće, terapiju treba započeti primenom samo lizinopрила, u dozi od 5 mg.

Transplantacija bubrega

Kombinaciju lizinopril/hidrohlortiazid ne treba primenjivati kod pacijenata sa nedavno transplantiranim bubregom, jer nema iskustava sa primenom leka kod tih pacijenata.

Anafilaktoidne reakcije kod pacijenata na hemodijalizi

Primena kombinacije lizinopril/hidrohlortiazid nije indikovana kod pacijenata koji su na dijalizi zbog insuficijencije bubrega. Anafilaktoidne reakcije zabeležene su kod pacijenata koji prolaze kroz različite postupke hemodijalize (npr. sa visokopropusnim membranama npr. AN 69 i afereza lipoproteina male gustine (LDL), pomoću dekstran sulfata) i kod istovremene primene ACE inhibitora. Kod ovih pacijenata, treba razmotriti primenu drugog tipa membrane za hemodijalizu ili druge grupe antihipertenzivnih lekova.

Anafilaktoidne reakcije tokom postupka LDL afereze dekstran sulfatom

Retko se mogu javiti anafilaktičke reakcije opasne po život kod pacijenata koji su na LDL aferezi dekstran sulfatom, a lečeni su ACE inhibitorima. Da bi se izbegla pojava ovih reakcija, treba privremeno obustaviti primenu ACE inhibitora, pre početka svake afereze.

Oštećenje funkcije jetre

Tiazidne diuretike treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili progresivnim oboljenjem jetre, budući da male promene u ravnoteži tečnosti i elektrolita mogu dovesti do hepatičke kome (videti odeljak 4.3). U retkim slučajevima primena ACE inhibitora bila je povezana sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom ili hepatitisom i progredira ka fulminantnoj nekrozi, ponekad sa smrtnim ishodom. Mehanizam ovog sindroma nije jasan. Pacijenti koji se leče kombinacijom lizinopril/hidrohlortiazid, a kod kojih se razvije žutica ili se javi značajno povećanje vrednosti enzima jetre, treba da prestanu sa uzimanjem leka i da budu pod odgovarajućim medicinskim nadzorom.

Operacija/anestezija

Kod pacijenata koji treba da se podvrgnu velikoj operaciji ili tokom anestezije sa anestheticima koji izazivaju hipotenziju, lizinopril može blokirati stvaranje angiotenzina II, zbog kompenzatornog oslobađanja renina. Hipotenzija koja se može javiti kao posledica tog mehanizma dejstva, može se korigovati nadoknadom tečnosti.

Metabolička i endokrina dejstva

Primena ACE inhibitora i tiazida može narušiti toleranciju na glukozu. Potrebno je prilagođavanje doza antidijabetičkih lekova, uključujući i insulin. Kod pacijenata sa dijabetesom koji su na terapiji oralnim antidijabeticima ili insulinom, nivo glukoze je potrebno pažljivo pratiti tokom prvog meseca terapije ACE inhibitorima. Moguće je da se pojavi latentni dijabetes melitus tokom terapije tiazidnim diureticima.

Povećanje vrednosti holesterola i triglicerida može biti povezano sa terapijom tiazidnim diureticima.

Kod nekih pacijenata tiazidni diuretici mogu izazvati hiperurikemiju i/ili giht. Lizinopril može povećati izlučivanje mokraćne kiseline urinom i time ublažiti hiperurikemično dejstvo hidrohlortiazida.

Elektrolitni disbalans

Kod pacijenata koji uzimaju diuretike, povremeno treba proveravati vrednosti elektrolita u serumu. Tiazidi, uključujući hidrohlortiazid, mogu izazvati poremećaj ravnoteže tečnosti i elektrolita (hipokalemija, hiponatremija, hipohlorna alkalozna). Upozoravajući znaci disbalansa tečnosti i elektrolita su: suva usta, žeđ, slabost, letargija, pospanost, bol i grčevi u mišićima, zamor mišića, hipotenzija, oligurija, tahikardija, gastrointestinalni poremećaji, kao što su mučnina ili povraćanje. Dilucionarna hiponatremija se može javiti kod pacijenata sa edemima tokom vrućina. Gubitak hlorida uopšteno je blag i ne zahteva lečenje. Tiazidi mogu povećati izlučivanje magnezijuma što za posledicu može imati hipomagnezemiju.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcijuma urinom i izazvati intermitentno i blago povećanje vrednosti kalcijuma u serumu. Značajna hiperkalcemija može biti znak skrivenog hiperparatiroidizma. Treba prekinuti terapiju tiazidima pre sprovođenja funkcionalnih testova za paratiroidnu žlezdu.

Hiperkalemija

ACE inhibitori mogu da prouzrokuju hiperkalemiju zbog supresije aldosterona. Ovo dejstvo obično nema značaja kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom. Međutim, kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega i/ili kod pacijenata koji uzimaju suplemente sa kalijumom (uključujući i zamene za kuhinjsku so), diuretike koji štede kalijum, trimetoprim ili kotrimoksazol, takođe poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol, i posebno antagonist aldosterona ili blokatore receptora angiotenzina, može se javiti hiperkalijemija. Diuretike koji štede kalijum i blokatore receptora angiotenzina treba koristiti sa oprezom kod pacijenata koji uzimaju ACE inhibitore, a potrebno je pratiti i vrednosti kalijuma u serumu i bubrežnu funkciju (videti odeljak 4.5).

Pacijenti sa dijabetes melitusom

Kod pacijenata sa dijabetes melitusom koji uzimaju oralne antidijabetike ili insulin, neophodno je pažljivo sprovoditi kontrolu glikemije tokom prvog meseca primene ACE inhibitora (videti odeljak 4.5).

Preosetljivost / angioneurotski edem

Povremeno je zabeležen angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili grkljana kod pacijenata koji su lečeni inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima, uključujući i lizinopril. Ovo se može dogoditi u bilo kojem periodu terapije. U tom slučaju lečenje lizinoprilom treba odmah prekinuti i započeti adekvatno lečenje i praćenje pacijenta kako bi se osiguralo potpuno povlačenje simptoma pre otpusta pacijenta. Čak i u slučajevima kada se javi samo oticanje jezika, bez respiratornog distresa, može biti potrebna produžena opservacija pacijenta, pošto terapija antihistaminicima i kortikosteroidima može biti nedovoljna.

Veoma retko su prijavljeni smrtni slučajevi usled angioedema udruženog sa edemom grkljana ili jezika. Pacijenti sa edemom jezika, glotisa ili grkljana verovatno će imati opstrukciju disajnih puteva, posebno oni koji su ranije imali operaciju disajnih puteva. U ovakvim slučajevima, treba odmah primeniti urgentnu terapiju, koja uključuje primenu adrenalina i/ili održavanje prohodnosti disajnih puteva. Ovi pacijenti moraju biti pod stalnim nadzorom lekara sve dok ne dođe do potpunog povlačenja simptoma.

Uočeno je da se angioedem uzrokovan primenom ACE inhibitora češće javlja kod pacijenata crne rase u odnosu na pacijente drugih rasa.

Pacijenti koji u anamnezi navode podatak o angioedemu koji nije u vezi primenom ACE inhibitorima, mogu imati veći rizik od pojave angioedema tokom trajanja terapije ACE inhibitorom (vidi odeljak 4.3).

Istovremena primena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovana zbog povećanog rizika od angioedema. Lečenje sakubitrilom/valsartanom ne sme se započeti najmanje 36 sati nakon poslednje doze lizinoprila. Lečenje lizinoprilom ne sme se započeti najmanje 36 sati nakon poslednje doze sakubitril/valsartana (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Istovremena upotreba ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika od pojave angioedema (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez respiratornog oštećenja) (videti odeljak 4.5). Treba biti obazriv pri uvođenju racekadotrila, mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptina kod pacijenta koji već koristi ACE inhibitor.

Kod pacijenata koji uzimaju tiazidne diuretike, reakcija preosetljivosti može se javiti i kod onih koji nemaju anamnestički podatak o alergiji ili bronhijalnoj astmi.

Tokom terapije tiazidima može doći i do pogoršanja ili aktivacije sistemskog eritemskog lupusa.

Desenzitacija

Pacijenti koji primaju ACE inhibitore tokom postupka desenzitacije (npr. *hymenoptera venom*) su imali anafilaktoidne reakcije. Kod istih pacijenata, ove reakcije su izbegavane privremenim prekidom primene ACE inhibitora, ali su se ponovo javljale nakon slučajnog izlaganja leku.

Neutropenija/agranulocitoza

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija opisane su kod pacijenata koji su primali ACE inhibitore. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega i bez drugih komplikacija, neutropenija se retko javlja. Neutropenija i agranulocitoza su reverzibilne nakon prekida terapije ACE inhibitorima. Lizinopril bi trebalo sa posebnim oprezom primenjivati kod pacijenata sa kolagenom vaskularnom bolešću, tokom terapije imunosupresivnim lekovima, terapije alopurinolom ili prokainamidom, kao i kod kombinacije ovih komplikujućih faktora, naročito u slučaju već postojećeg oštećenja funkcije bubrega. Kod nekih od spomenutih pacijenata razvile su se teške infekcije, koje u nekoliko slučajeva nisu odgovarale na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se lizinopril primenjuje kod navedenih pacijenata, preporučuje se periodična kontrola broja leukocita, a pacijente treba obučiti da prijave, ukoliko primete, bilo kakav znak infekcije.

Rasa

ACE inhibitori prouzrokuju veću učestalost angioedema kod pacijenata crne rase u odnosu na pripadnike drugih rasa.

Kao i ostali ACE inhibitori, lizinopril može biti manje efektivan u snižavanju krvnog pritiska kod pacijenata crne rase, verovatno zbog veće prevalencije stanja udruženih sa niskim vrednostima renina kod hipertenzivnih pacijenata crne rase.

Kašalj

Tokom terapije ACE inhibitorima zabeležen je kašalj. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, uporan i prestaje sa prekidom terapije. Kašalj izazvan ACE inhibitorima treba razmatrati kao deo diferencijalne dijagnoze kašlja.

Litijum

Ne preporučuje se istovremena primena ACE inhibitora i litijuma (videti odeljak 4.5).

Anti-doping test

Prisustvo hidrohloriazida može izazvati pozitivan rezultat analize pri anti-doping testiranju.

Trudnoća

Ne treba započinjati terapiju ACE inhibitorima tokom trudnoće. Izuzev u slučaju kada se terapija ACE inhibitorom smatra neophodnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativni antihipertenzivni lek sa utvrđenim bezbednosnim profilom za primenu u trudnoći. Kada se ustanovi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i uključiti odgovarajuću alternativnu terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Antihipertenzivi

Kada se kombinuje sa drugim antihipertenzivnim lekovima, zabeležen je dodatni pad krvnog pritiska. Istovremena primena gliceriltrinitrata i drugih nitrata, ili drugih vazodilatatora može dodatno sniziti krvni pritisak.

Treba izbegavati kombinovanu primenu lizinopрила sa lekovima koji sadrže aliskiren (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-anigotenzin-aldosteron sistema (RAAS), nastala kombinovanom primenom ACE inhibitora, antagonista receptora angiotenzina II ili aliskirena, povezana sa većom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa primenom samo jednog leka koji deluje na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Lekovi koji mogu povećati rizik od angioedema

Istovremena primena ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindikovana jer povećava rizika od angioedema (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Istovremena upotreba ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ili vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika od nastanka angioedema (videti odeljak 4.4).

Litijum

Reverzibilno povećanje koncentracije litijuma u serumu i toksičnosti prijavljeni su tokom istovremene primene litijuma i ACE inhibitora. Primena diuretika i ACE inhibitora smanjuje bubrežni klirens litijuma što predstavlja visok rizik za nastanak toksičnosti litijuma. Istovremena primena kombinacije lizinopril/hidrohlortiazid sa litijumom se zbog toga ne preporučuje, međutim, ukoliko je ona neophodna, potrebna je pažljiva kontrola koncentracije litijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma ili zamena za kuhinjsku so sa kalijumom

Iako koncentracija kalijuma u serumu obično ostaje u normalnim granicama, kod nekih pacijenata koji se leče lizinoprilom, može se javiti hiperkalemija. Diuretici koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), suplementi kalijuma ili zamene za kuhinjsku so koje sadrže kalijum, mogu da dovedu do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Takođe treba obratiti pažnju kada se lizinopril primenjuje istovremeno sa drugim lekovima koji povećavaju koncentraciju kalijuma u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), s obzirom na to da trimetoprim deluje kao diuretik koji štedi kalijum poput amilorida. Zato se ne preporučuje kombinovanje lizinoprila sa navedenim lekovima (videti odeljak 4.4). Ako je indikovana istovremena primena, ove lekove treba koristiti s oprezom i uz često praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Ciklosporin

Hiperkalemija se može javiti tokom istovremene primene ACE inhibitora sa ciklosporinom. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Heparin

Hiperkalemija se može javiti tokom istovremene primene ACE inhibitora sa heparinom. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Lekovi koji izazivaju aritmiju tipa *torsades de pointes*

Zbog rizika od nastanka hipokalemije, neophodan je oprez prilikom istovremene primene hidrohlortiazida i lekova koji izazivaju aritmiju tipa *torsades de pointes* (npr. neki antiaritmici, neki antipsihotici i drugi lekovi za koje se zna da izazivaju *torsades de pointes*).

Triciklični antidepresivi/antipsihotici/anestetiци

Istovremena primena nekih anestetika, tricikličnih antidepresiva i antipsihotika sa ACE inhibitorima može prouzrokovati dalje sniženje vrednosti krvnog pritiska (videti odeljak 4.4).

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi uključujući i acetilsalicilnu kiselinu

Hronična primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (selektivni COX-2 inhibitori, acetilsalicilna kiselina > 3 g/dan i neselektivni nesteroidni antiinflamatorni lekovi) može smanjiti antihipertenzivno i diuretsko dejstvo ACE inhibitora i tiazidnih diuretika. ACE inhibitori i nesteroidni antiinflamatorni lekovi imaju aditivno dejstvo na povećanje vrednosti kalijuma u serumu, što može rezultirati slabljenjem bubrežne funkcije. Spomenuta dejstva obično su reverzibilna. Retko može doći i do akutne bubrežne insuficijencije, posebno kod pacijenata sa već kompromitovanom funkcijom bubrega, kao što su stariji ili dehidrirani pacijenti.

Zlato

Nitroidna reakcija (simptomi vazodilatacije, uključujući nalete crvenila, mučninu, vrtoglavicu i hipotenziju, koja može biti veoma teška) nakon parenteralne primene zlata (npr. natrijum-aurotiomalat) zabeležena je češće kod pacijenata koji su istovremeno primali i ACE inhibitore.

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

Tiazidi mogu smanjiti odgovor arterija na noradrenalin, ali nedovoljno da spreče terapijsko dejstvo leka.

Antidijabetički lekovi

Terapija tiazidnim diureticima može narušiti toleranciju na glukozu. Ovaj fenomen se češće javlja tokom prvih nedelja kombinovane terapije i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Potreba za drugim antidijabetičkim lekovima, uključujući i insulin, kod dijabetičara može biti povećana, smanjena ili nepromenjena.

Hiperglikemijsko dejstvo diazoksida može biti povećano tiazidima.

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

Dejstvo hidrohlorotiazida na smanjenje vrednosti kalijuma, može biti pojačano lekovima koji su povezani sa gubitkom kalijuma i hipokalemijom (drugi diuretici koji ne štede kalijum, laksativi, amfotericin, karbenoksolon, derivati salicilne kiseline).

Hipokalemija se može razviti tokom istovremene primene sa steroidima ili adenokortikotropnim hormonom (ACTH).

Soli kalcijuma

Pri istovremenoj primeni soli kalcijuma sa tiazidnim diureticima, zbog smanjenog izlučivanja, može doći do povećanja koncentracije kalcijuma u serumu. Ukoliko je propisana primena suplemenata kalcijuma ili vitamina D, treba redovno kontrolisati vrednosti kalcijuma u serumu i na osnovu njihovih vrednosti prilagođavati dozu.

Kardiotonični glikozidi

Hipokalemija može učiniti osetljivim ili pogoršati odgovor srca na toksična dejstva digitalisa (povećana nadražljivost komora).

Holestiramin i holestipol

Ovi lekovi mogu smanjiti resorpciju hidrohlorotiazida. Zbog toga sulfonamidne diuretike treba primeniti najmanje 1 sat pre ili 4-6 sati nakon primene ovih lekova.

Nedepolarizujući mišićni relaksansi

Hidrohlorotiazid može povećati osetljivost na nedepolarizujuće mišićne relaksanse (tubokurarin).

Trimetoprim

Istovremena primena ACE inhibitora i tiazidnih diuretika sa trimetoprimom povećava rizik od hiperkalemije.

Sotalol

Hipokalemija izazvana tiazidima može povećati rizik od nastanka aritmije izazvanih sotalolom.

Alopurinol

Istovremena primena ACE inhibitora i alopurinola povećava rizik od oštećenja bubrega i može prouzrokovati povećani rizik od razvoja leukopenije.

Lovastatin

Istovremena primena ACE inhibitora i lovastatina povećava rizik od hiperkalemije.

Citostatici, imunosupresivi, prokainamid

Tiazidi mogu da smanje izlučivanje citotoksičnih lekova (kao što su ciklofosfamid, metotreksat) i da pojačaju njihovo mijelosupresivno dejstvo (videti odeljak 4.4).

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

Istovremena primena sa kotrimoksazolom (trimetoprim/sulfametoksazol) povećava rizik od nastanka hiperkalemije (videti odeljak 4.4).

Tiazidi povećavaju rizik od nastanka neželjenih dejstava izazvanih amantadinom.

Posturalna hipotenzija može biti pogoršana istovremenom primenom alkohola, barbiturata ili anestetika.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Kombinacija lizinopril/hidrohlorotiazid može imati blag do umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (videti odeljak 4.7).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

ACE inhibitori:

Ne preporučuje se primena ACE inhibitora tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Primena ACE inhibitora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.3 i 4.4).

Iako nema konačnih epidemioloških podataka vezanih za rizik od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće, međutim, čak i malo povećanje rizika se ne može isključiti. Osim, ukoliko se terapija ACE inhibitorima smatra neophodnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju, koja ima potvrđen bezbedonosni profil u trudnoći.

Kad se ustanovi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i ukoliko je moguće uvesti alternativnu terapiju.

Poznato je da primena ACE inhibitora tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće izaziva humanu fetotoksičnost (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramnion, usporavanje osifikacije lobanje) i neonatalnu toksičnost (insuficijenciju bubrega, hipotenziju, hiperkalemiju (videti odeljak 5.3)).

Ukoliko dođe do izloženosti ACE inhibitorima od drugog trimestra trudnoće, potrebno je ultrazvučno praćenje funkcije bubrega i lobanje fetusa. Neophodno je pažljivo pratiti odojčad čije su majke uzimale ACE inhibitore zbog mogućnosti razvoja hipotenzije (videti i odeljke 4.3 i 4.4).

Hidrohlortiazid

Ograničena su iskustva vezana za primenu hidrohlortiazida tokom trudnoće, posebno tokom prvog trimestra trudnoće. Ispitivanja na životinjama su nedovoljna.

Hidrohlortiazid prolazi kroz placentu. Na osnovu farmakološkog mehanizma dejstva, primena hidrohlortiazida tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće može ugroziti fetoplacentarnu perfuziju i prouzrokovati fetalne i neonatalne promene kao što su: ikterus, poremećaj ravnoteže elektrolita i trombocitopeniju.

Hidrohlortiazid ne treba primenjivati u terapiji gestacijskih edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od smanjenja volumena plazme i placentalne hipoperfuzije, a bez povoljnog dejstva na tok bolesti.

Hidrohlortiazid ne treba primenjivati u terapiji esencijalne hipertenzije kod trudnica, osim u retkim slučajevima kada nije moguće sprovesti drugi vid lečenja.

Dojenje

ACE inhibitori

S obzirom na to da nema dostupnih podataka o kombinovanoj primeni lizinopрила i hidrohlortiazida u periodu dojenja, primena kombinacije lizinopril/hidrohlortiazid se ne preporučuje, a prednost se daje alternativnoj terapiji sa bolje potvrđenim profilom bezbednosti tokom dojenja, naročito pri dojenju novorođenčadi ili nedonoščadi.

Hidrohlortiazid

Hidrohlortiazid se izlučuje u majčino mleko u malim količinama. Tiazidni diuretici u velikim dozama dovode do intenzivne diureze koja može inhibirati stvaranje mleka. Ne preporučuje se primena kombinacije lizinopril/hidrohlortiazid tokom dojenja. Ukoliko se ipak kombinacija lizinopril/hidrohlortiazid primenjuje tokom dojenja, treba je primeniti u najmanjim mogućim terapijskim dozama.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Kao i drugi antihipertenzivi, kombinacija lizinopril/hidrohlortiazid može imati blago do umereno dejstvo na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Posebno se to odnosi na početak terapije, kada se doza leka promeni ili ako se lek primenjuje istovremeno sa alkoholom, ali ovi efekti leka zavise i od individualne osetljivosti.

Prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama treba uzeti u obzir mogućnost pojave vrtoglavice i umora.

4.8. Neželjena dejstva

Tokom primene lizinopрила i/ili hidrohlorortiazida primećena su i prijavljena sledeća neželjena dejstva, uz sledeću učestalost: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($\geq 1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Najčešća prijavljena neželjena dejstva koja su se javljala kod 1-10% pacijenata tokom terapije bila su: kašalj, vrtoglavica, hipotenzija i glavobolja. Tokom kliničkih studija, neželjena dejstva su bila uglavnom blaga i prolazna, a u većini slučajeva nisu zahtevala prekid terapije.

Lizinopril:

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
<i>Retko</i>	Smanjenje vrednosti hemoglobina, smanjenje vrednosti hematokrita
<i>Veoma retko</i>	Depresija koštane srži, anemija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza (videti odeljak 4.4), hemolitička anemija, limfadenopatija, autoimunske bolesti
Poremećaji imunskog sistema	
<i>Nepoznato</i>	Anafilaktička/anafilaktoidna reakcija
Endokrini poremećaji	
<i>Retko</i>	Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)
Poremećaji metabolizma i ishrane	
<i>Veoma retko</i>	Hipoglikemija.
Psihijatrijski poremećaji i poremećaji nervnog sistema	
<i>Često</i>	Ošamućenost, glavobolja, sinkopa
<i>Povremeno</i>	Parestezije, vrtoglavica, poremećaj čula ukusa, poremećaji spavanja, promene raspoloženja, simptomi depresije
<i>Retko</i>	Mentalna konfuzija, poremećaj čula mirisa
<i>Nepoznato</i>	Halucinacije
Kardiološki poremećaji i vaskularni poremećaji	
<i>Često</i>	Ortostatski poremećaji (uključujući i ortostatsku hipotenziju)
<i>Povremeno</i>	Infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj, verovatno kao posledica prekomerne hipotenzije kod visokorizičnih pacijenata (videti odeljak 4.4), palpitacije, tahikardija, <i>Reynaud-ov</i> sindrom
<i>Nepoznato</i>	Naleti crvenila
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
<i>Često</i>	Kašalj (videti odeljak 4.4)
<i>Povremeno</i>	Rinitis
<i>Veoma retko</i>	Bronhospazam, sinuzitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija
Gastrointestinalni poremećaji	
<i>Često</i>	Dijareja, povraćanje
<i>Povremeno</i>	Mučnina, bol u abdomenu i indigestija
<i>Retko</i>	Suvoća usta

<i>Veoma retko</i>	Pankreatitis, intestinalni angioedem
Hepatobilijarni poremećaji	
<i>Povremeno</i>	Povećanje vrednosti enzima jetre i bilirubina
<i>Veoma retko</i>	Hepatitis – hepatocelularni ili holestatski, žutica i insuficijencija jetre (videti odeljak 4.4.)*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
<i>Povremeno</i>	Osip, svrab
<i>Retko</i>	Reakcije preosetljivosti/angineurotski edem: lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa (videti odeljak 4.4.), urtikarija, alopecija, psorijaza
<i>Veoma retko</i>	Dijaforeza, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, <i>erythema multiforme</i> , kožni pseudolimfom**
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
<i>Često</i>	Bubrežna disfunkcija
<i>Retko</i>	Uremija, akutna bubrežna insuficijencija
<i>Veoma retko</i>	Oligurija/anurija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
<i>Povremeno</i>	Impotencija
<i>Retko</i>	Ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
<i>Povremeno</i>	Astenija, umor
Ispitivanja	
<i>Povremeno</i>	Povećane vrednosti uree u krvi, povećane vrednosti kreatinina u serumu, hiperkalemija
<i>Retko</i>	Hiponatremija

*Veoma retko, kod nekih pacijenata, bili su zabeleženi slučajevi neželjene progresije hepatitisa u hepatičku insuficijenciju. Pacijenti koji su na terapiji kombinacijom lizinopрила i hidrohloriazida, a pojavi im se žutica ili značajno povećanje vrednosti enzima jetre, treba da prekinu primenu lizinopрила/hidrohloriazida i da budu pod adekvatnim medicinskim nadzorom.

** Zabeležen je i skup simptoma koji uključuju jedan ili više dalje navedenih simptoma: povišena telesna temperatura, vaskulitis, mijalgija, artralgiya/artritis, pozitivan test na antinuklearna antitela (ANA), ubrzana sedimentacija eritrocita, eozinofilija i leukocitoza, osip, fotosenzitivnost ili druge dermatološke manifestacije koje se mogu pojaviti.

Hidrohloriazid (učestalost: nepoznato):

Infekcije i infestacije	Sijaloadenitis
Neoplazme-benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Nemelanomski karcinom kože (bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom)
Poremećaj krvi i limfnog sistema	Leukopenija, neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, hemolitička anemija, depresija koštane srži
Poremećaji metabolizma i ishrane	Anoreksija, hiperglikemija, glikozurija, hiperurikemija, elektrolitni disbalans (uključujući hiponatremiju, hipokalemiju, hipohloremičnu alkalozu i hipomagnezemiju), povećanje vrednosti holesterola i triglicerida, giht

Psihijatrijski poremećaji	Nemir, depresija, poremećaj spavanja
Poremećaji nervnog sistema	Gubitak apetita, parestezije, ošamućenost
Poremećaji oka	Ksantopsija, prolazno zamućenje vida, akutna miopija i akutni glaukom zatvorenog ugla
Poremećaji uha i labirinta	Vertigo
Kardiološki poremećaji	Posturalna hipotenzija
Vaskularni poremećaji	Nekrotizirajući angitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Respiratorni distres (uključujući pneumonitis i edem pluća)
Gastrointestinalni poremećaji	Iritacija želuca, proliv, konstipacija, pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji	Žutica (intrahepatična, holestatska)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Fotosenzitivne reakcije, osip, sistemski eritemski lupus, reakcije na koži slične eritemskom lupusu, reaktivacija kožnog eritemskog lupusa, urtikarija, anafilaktičke reakcije, toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva	Spazam i slabost mišića
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Renalna disfunkcija, intersticijalni nefritis
Opšti poremećaji i reakcija na mestu primene	Povišena telesna temperatura, slabost

Opis odabranih neželjenih reakcija

Nemelanomski karcinom kože: Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohloriazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze (takođe videti odeljke 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Podaci o predoziranju kod ljudi su ograničeni. Simptomi povezani sa predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključiti: hipotenziju, cirkulatorni šok, poremećaj ravnoteže elektrolita, insuficijenciju bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, vrtoglavicu, anksioznost i kašalj.

Simptomi koji se mogu javiti zbog predoziranja hidrohlorotiazidom su: pojačana diureza, depresija svesti (uključujući komu), konvulzije, pareza, srčana aritmija i akutna insuficijencija bubrega.

Ako je istovremeno primenjen i digitalis, hipokalemija može potencirati nastanak srčanih aritmija.

Terapija

Preporučuje se primena intravenske infuzije fiziološkog rastvora. Ukoliko dođe do hipotenzije, pacijent se mora postaviti u ležeći položaj. Ukoliko je dostupna, može se razmotriti primena terapije infuzijom angiotenzina II i/ili intravenskih kateholamina. Ako je od predoziranja proteklo kratko vreme, neophodno je preduzeti mere za eliminaciju lizinopрила (tj. izazvati povraćanje, izvršiti ispiranje želuca, primeniti neki adsorbent i natrijum-sulfat). Iz cirkulacije lizinopril se može odstraniti hemodijalizom (videti odeljak 4.4). Ukoliko je prisutna bradikardija rezistentna na terapiju, može se primeniti srčani elektrostimulator (engl. *pacemaker*). Preporučuje se učestali monitoring vitalnih znakova, koncentracije elektrolita u serumu i koncentracije kreatinina.

Bradikardiju ili prekomerne reakcije vagusa treba lečiti primenom atropina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin system, ACE inhibitori i diuretici

ATC šifra: C09BA03

Lek Iruzid je fiksna kombinacija doza lizinopрила (ACE inhibitor) i hidrohlorotiazida (tiazidni diuretik) koja ima antihipertenzivno i diuretičko dejstvo. Lizinopril i hidrohlorotiazid imaju komplementaran način delovanja i imaju aditivno antihipertenzivno dejstvo.

Lizinopril

Mehanizam dejstva

Lizinopril je inhibitor peptidil dipeptidaze. Inhibira angiotenzin konvertujući enzim (ACE) koji katalizuje konverziju angiotenzina I do vazokonstriktornog peptida, angiotenzina II. Angiotenzin II takođe stimuliše sekreciju aldosterona iz kore nadbubrežne žlezde. Inhibicija ACE rezultuje smanjenjem koncentracije angiotenzina II, što opet dovodi do smanjenja vazoprosornog dejstva i smanjenog lučenja aldosterona. Ovo poslednje može dovesti do povećanja koncentracije kalijuma u serumu.

Farmakodinamska dejstva

Iako se veruje da je osnovni mehanizam kojim lizinopril primarno ostvaruje svoje antihipertenzivno dejstvo supresija sistema renin-angiotenzin-aldosteron, uočeno je da lizinopril deluje antihipertenzivno čak i kod hipertenzivnih pacijenata sa malom koncentracijom renina. ACE je identičan kininazi II, enzimu koji razgrađuje bradikinin. Da li povećanje nivoa bradikinina, snažnog vazodilatatornog peptida, ima ulogu u terapijskom dejstvu lizinopрила, ostaje da bude razjašnjeno.

Klinička efikasnost i bezbednost

Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem (RAS)

Dva velika randomizovana, kontrolisana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primenu kombinacije ACE inhibitora sa blokatorom receptora angiotenzina II.

ONTARGET je bilo ispitivanje sprovedeno kod pacijenata sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakvo značajano, povoljno dejstvo na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne insuficijencije bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. S obzirom na njihove slične farmakodinamske osobine, ti rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II zbog toga ne treba istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i hroničnom insuficijencijom bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili kod obe. Ispitivanje je bilo prevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od neželjenih dejstava. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a neželjena dejstva i ozbiljna neželjena dejstva od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) su bili učestalije zabeleženi u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Hidrohloriazid

Mehanizam dejstva

Hidrohloriazid je diuretik i antihipertenziv. On deluje na distalni renalni tubularni mehanizam resorpcije elektrolita i povećava izlučivanje natrijuma i hlorida u približno jednakim količinama. Natriureza može biti praćena određenim gubitkom kalijuma i bikarbonata. Nije poznat mehanizam antihipertenzivnog delovanja tiazida.

Farmakodinamsko dejstvo

Tiazidi obično ne utiču na normalan krvni pritisak.

Nemelanomski karcinom kože

Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohloriazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71533 slučaja bazocelularnog karcinoma (BCC) i 8629 slučajeva planocelularnog karcinoma (SCC), uparenih sa 1430833, odnosno 172462 kontrole u populaciji. Velika upotreba hidrohloriazida (≥ 50000 mg kumulativno) bila je povezana sa prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izlaganja hidrohloriazidu: 633 slučaja karcinoma usana upareno je sa 63067 kontrola u populaciji, primenom strategije uzorkovanja iz rizične grupe (engl. *risk-set sampling*). Pokazana je povezanost odgovora i kumulativne doze sa prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sa povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku upotrebu hidrohloriazida (~ 25000 mg) i na OR 7,7 (5,7-10,5) za najveću kumulativnu dozu (~ 100000 mg) (takođe videti odeljak 4.4).

5.2. Farmakokinetički podaci

Istovremena primena lizinopрила i hidrohloriazida ima mali efekat ili je bez efekta na bioraspoloživost i jednog i drugog leka. Primena fiksne kombinacije je bioekvivalentna istovremenoj primeni pojedinačnih komponenti.

Lizinopril

Resorpcija

Nakon oralne primene lizinopрила, maksimalna koncentracija u serumu postiže se za oko 7 sati, iako postoji trend malog kašnjenja u vremenu potrebnom za dostizanje maksimalne koncentracije u serumu kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda. Na osnovu nalaza iz urina, prosečna vrednost stepena resorpcije lizinopрила iznosi oko 25%, sa interindividualnim razlikama (od 6 do 60%) u svim ispitivanim dozama (5–80 mg). Apsolutna bioraspoloživost je smanjena za oko 16% u pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Prisustvo hrane ne utiče na resorpciju lizinopрила.

Distribucija

Lizinopril se ne vezuje za druge proteine u serumu, osim za cirkulišući angiotenzin konvertujući enzim (ACE). Ispitivanja na pacovima pokazuju da lizinopril slabo prolazi kroz krvno-moždanu barijeru.

Eliminacija

Lizinopril ne podleže metabolizmu, a resorbovani lek se potpuno izlučuje nepromenjen, putem urina. Nakon ponovljenog doziranja lizinopril ima efektivno poluvreme kumulacije od 12,6 sati. Klirens lizinopрила kod zdravih ispitanika iznosi oko 50 mL/min. Opadajuće koncentracije u serumu pokazuju produženu terminalnu fazu, što ne doprinosi kumulaciji leka. Ova terminalna faza verovatno predstavlja zasićeno vezivanje za ACE i nije proporcionalno dozi.

Oštećenje funkcije jetre

Oštećena funkcija jetre kod pacijenata sa cirozom uzrokuje smanjenje resorpcije lizinopрила (oko 30% kao što je definisano merenjem u urinu), ali povećana izloženost može smanjiti resorpciju i do 50% u poređenju sa zdravim ispitanicima usled smanjenja klirensa.

Oštećenje funkcije bubrega

Oštećena bubrežna funkcija usporava eliminaciju lizinopрила koji se izlučuje putem bubrega. Međutim, smanjenje eliminacije je klinički značajno samo u slučaju kada je brzina glomerularne filtracije manja od 30 mL/min.

Tabela 1: Farmakokinetički parametri lizinopрила kod različitih grupa pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, nakon primene višestrukih doza od 5 mg

Bubrežna funkcija merena klirensom kreatinina	n	C _{max} (nanogram/mL)	T _{max} (h)	PIK (0-24 h) (nanogram/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

Ukoliko je klirens kreatinina 30-80 mL/min, srednja vrednost površine ispod krive (PIK) povećava se za samo 13%, dok se vrednost PIK povećava 4-5 puta ukoliko je klirens kreatinina 5-30 mL/min.

Lizinopril se iz organizma može ukloniti dijalizom. Za četiri sata hemodijalize koncentracija lizinopрила u krvi smanjuje se za 60%, pri klirensu dijalize između 40 i 55 mL/min.

Insuficijencija srca

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom imaju veću izloženost lizinoprilu u poređenju sa zdravim ispitanicima (vrednost PIK-a se povećava prosečno za 125%), ali na osnovu *recovery* vrednosti lizinopрила u urinu, resorpcija se smanjuje za oko 16% u poređenju sa zdravim ispitanicima.

Stariji pacijenti

Stariji pacijenti imaju veće koncentracije lizinopрила u krvi i veće vrednosti PIK (povećane za približno 60%) u odnosu na mlade pacijente.

Hidrolortiazid

Praćenjem koncentracije leka u plazmi tokom 24 sata, utvrđeno je da poluvreme eliminacije leka iznosi između 5,6 i 14,8 sati. Najmanje 61% doze eliminiše se nepromenjeno u roku od 24 sata. Nakon oralne primene hidrolortiazida, diureza počinje za 2 sata, maksimum se postiže za 4 sata i traje 6 do 12 sati.

Hidrolortiazid prolazi placentarnu, ali ne i krvno-moždanu barijeru.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Za oba leka, lizinopril i hidrohloriazid, postoji veliko kliničko iskustvo, kako za primenu svakog leka ponaosob, tako i za primenu kombinacije. Svi relevantni podaci značajni za lekara navedeni su u odgovarajućim poglavljima Sažetka karakteristika leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Iruzid, 10 mg/12,5 mg, tablete:

manitol (E421);
kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat;
skrob, kukuruzni;
skrob, preželatinizovan;
magnezijum-stearat;
FD&C Blue No.2 Aluminium Lake.

Iruzid, 20 mg/25 mg, tablete:

manitol (E421);
kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat;
skrob, kukuruzni;
skrob, preželatinizovan;
magnezijum-stearat;
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC//Al blister sa 30 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 blister (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO BELUPO, LIJEKOVI I KOZMETIKA D.D., BEOGRAD (VOŽDOVAC)
Mosorska 1, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Iruzid, 10 mg/12,5 mg, tablete:

Broj prve dozvole za lek: 3943/2009/12

Broj obnove dozvole za lek: 515-01-01382-19-001

Iruzid, 20 mg/25 mg, tablete:

Broj prve dozvole za lek: 3942/2009/12

Broj obnove dozvole za lek: 515-01-01381-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole za lek: 21.07.2009.

Datum obnove dozvole za lek: 30.01.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2020.