

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

IRUZID 10 mg/12,5 mg: každá tableta obsahuje dihydrát lizinoprilu v množstve zodpovedajúcom 10 mg lizinoprilu, a hydrochlorotiazid 12,5 mg.
IRUZID 20 mg/12,5 mg: každá tableta obsahuje dihydrát lizinoprilu v množstve zodpovedajúcom 20 mg lizinoprilu, a hydrochlorotiazid 12,5 mg.
IRUZID 20 mg/25 mg: každá tableta obsahuje dihydrát lizinoprilu v množstve zodpovedajúcom 20 mg lizinoprilu, a hydrochlorotiazid 25 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

IRUZID 10 mg/12,5 mg: Šesťuholníkové, bikonvexné tablety modrej farby.
IRUZID 20 mg/12,5 mg: Šesťuholníkové, bikonvexné tablety žltej farby.
IRUZID 20 mg/25 mg: Okrúhle bikonvexné tablety svetloružovej farby.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

IRUZID je indikovaný k liečbe ľahkej až stredne ťažkej hypertenzie u pacientov, ktorí boli stabilizovaní jednotlivými zložkami v rovnakých pomeroch.
IRUZID je indikovaný, keď pacient nereaguje na monoterapiu lizinoprilom 20 mg.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa majú zapíť pohárom vody.

Dávkovanie

Hypertenzia

IRUZID 10 mg/12,5 mg a 20 mg/12,5 mg

Obvyklá dávka je jedna tableta užívaná jedenkrát denne. Podobne ako iné lieky s dávkovaním jedenkrát

denne, aj IRUZID sa má užívať každý deň približne v tom istom čase. Všeobecne platí, že ak sa žiadaný terapeutický účinok nedosiahne v priebehu 2 až 4 týždňov touto dávkou, dávka má byť zvýšená na 2 tablety užívané jedenkrát denne.

IRUZID 20 mg/25 mg

Obvyklá dávka je jedna tableta užívaná jedenkrát denne. Podobne ako iné lieky s dávkovaním jedenkrát denne, IRUZID sa má užívať každý deň približne v tom istom čase.

Porucha funkcie obličiek

Tiazidy nie sú vhodné diuretiká pri liečbe pacientov s renálnou insuficienciou a sú neúčinné u pacientov s klírensom kreatinínu 30 ml/min a menej (stredne závažná až závažná renálna insuficiencia).

IRUZID sa u pacientov s renálnou insuficienciou nikdy nepoužíva na začiatočnú liečbu.

U pacientov s klírensom kreatinínu > 30 a < 80 ml/min sa môže IRUZID podať iba po titracii jednotlivých zložiek.

Odporúčaná dávka lizinoprilu, podávaného samostatne, u pacientov s renálnou insuficienciou ľahkého stupňa je 5 až 10 mg.

Predchádzajúca liečba diuretikami

Po začatí liečby IRUZIDOM sa môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia a to obzvlášť u pacientov, ktorí majú depléciu objemu a/alebo solí v dôsledku predchádzajúcej liečby diuretikami. Liečba diuretikami má byť ukončená 2-3 dni pred začatím liečby IRUZIDOM. U pacientov, u ktorých nemôže byť liečba diuretikami ukončená, sa môže začať liečba jedine samotným lizinoprilom v dávke 5 mg.

Staršie osoby

U starších osôb nie je potrebná úprava dávkovania.

V klinických štúdiách bola účinnosť a znášanlivosť kombinácie lizinoprilu a hydrochlorotiazidu podobná u starších i mladších pacientov s hypertenziou.

Lizinopril v rozsahu dennej dávky 20 až 80 mg bol rovnako účinný u starších pacientov (65 rokov a viac) i mladších pacientov. V klinických štúdiách bola monoterapia lizinoprilom u starších pacientov s hypertenziou rovnako účinná v redukcii diastolického krvného tlaku ako monoterapia buď hydrochlorotiazidom alebo atenololom, vek nemal vplyv na znášanlivosť lizinoprilu.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť použitia u detí nebola stanovená.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- Precitlivenosť na iný inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE),
- Precitlivenosť na iný sulfónamidový derivát,
- Súbežná liečba sakubitrilom/valsartanom. Liečba IRUZIDOM sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4. a 4.5),
- Anamnéza anafylaktických / anafylaktoidných reakcií alebo angioedému pri predchádzajúcej liečbe ACE inhibítormi,
- Hereditárny alebo idiopatický angioedém,
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6),
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min),
- Anúria,
- Ťažká porucha pečene.

- Súbežné používanie IRUZIDU s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlorotiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Symptomatická hypotenzia

Symptomatická hypotenzia bola zriedkavo pozorovaná u nekomplikovaných hypertonikov a tento stav nastáva s väčšou pravdepodobnosťou vtedy, ak je pacient v objemovej deplécii, napr. pri diuretickej terapii, diétnom obmedzení soli, pri dialýze, hnačke alebo vracaní, alebo u pacientov s ťažkou renín-dependentnou hypertenziou (pozri časti 4.5 a 4.8). U týchto pacientov sa majú v pravidelných intervaloch sledovať elektrolyty v sére.

U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie začiatok liečby a úprava dávky má byť prevádzaná pod prísny lekárskym dohľadom.

Zvláštna opatrnosť je potrebná u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, pretože nadmerný pokles krvného tlaku pri liečbe lizinoprilom a hydrochlorotiazidom by mohol viesť k infarktu myokardu alebo mozgovej cievnej príhode.

Ak dôjde k hypotenzii, treba pacienta uložiť do polohy na chrbát a ak je to potrebné, má sa mu podať intravenózne infúzia fyziologického roztoku. Prechodná hypotenzia nie je kontraindikáciou pre podanie ďalšej dávky. Po úprave objemu a tlaku sa môže pokračovať v liečbe redukovanými dávkami alebo podávaním ktorejkoľvek zložky samostatne.

U niektorých pacientov so srdcovým zlyhávaním, ktorí majú normálny alebo nízky krvný tlak, sa s podávaním lizinoprilu môže vyskytnúť ďalšie zníženie systémového krvného tlaku. Tento účinok sa očakáva a zvyčajne nie je dôvodom na prerušenie liečby. Ak je hypotenzia symptomatická, môže byť potrebné zníženie dávky alebo vysadenie lizinoprilu/hydrochlorotiazidu.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia

Ako iné ACE inhibítory aj lizinopril sa má používať opatrne u pacientov so stenózou mitrálnej chlopne a obštrukciou výtoky z ľavej komory, ako je aortálna stenóza alebo hypertrofická kardiomyopatia.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho

zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Porucha funkcie obličiek

Tiazidy nie sú vhodné diuretiká pre pacientov s renálnou insuficienciou a sú neúčinné u pacientov s klírensom kreatinínu 30 ml/min a menej (stredne závažná až závažná renálna insuficiencia).

Iruzid sa nemá podávať u pacientov s renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu ≤ 80 ml/min), ak titrácia jednotlivých liečiv nepreukáže potrebu použitia kombinovaného lieku.

U pacientov so srdcovým zlyháváním môže hypotenzia po začatí liečby ACE inhibítormi viesť k ďalšiemu porušeniu funkcie obličiek. V takejto situácii bolo hlásené akútne zlyhanie obličiek, zvyčajne reverzibilné.

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnych tepien alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, ktorí boli liečení inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu, bol pozorovaný vzostup sérovej urey a sérového kreatinínu. Tieto zmeny boli po prerušení terapie zvyčajne reverzibilné. Toto je pravdepodobné najmä u pacientov s renálnou insuficienciou. Ak je prítomná aj renovaskulárna hypertenzia, je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie. U týchto pacientov by sa mala liečba začať pod prísny lekársky dohľad, nízkymi a starostlivo titrovanými dávkami. Pretože liečba diuretikami zvyšuje vyššie uvedené riziko, musia sa starostlivo monitorovať renálne funkcie počas prvých týždňov podávania kombinovaného lieku.

U niektorých pacientov s hypertenziou, ktorí predtým nemali zjavné renovaskulárne ochorenie, došlo k miernemu prechodnému zvýšeniu sérovej urey a sérového kreatinínu, najmä keď bol lizinopril podávaný súbežne s diuretikami.

S väčšou pravdepodobnosťou sa toto vyskytuje u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek. Môže byť potrebné zníženie dávky a/alebo vysadenie diuretika a/alebo lizinoprilu.

Predchádzajúca liečba diuretikami

Liečba diuretikami má byť ukončená 2-3 dni pred začatím liečby lizinoprilom/hydrochlorotiazidom. U pacientov, u ktorých nemôže byť liečba diuretikami ukončená, liečba sa má začať samotným lizinoprilom v dávke 5 mg.

Transplantácia obličky

IRUZID sa nemá používať, keďže nie sú skúsenosti s podávaním u pacientov po transplantácii obličky.

Anafylaktoidné reakcie u hemodialyzovaných pacientov

Užívanie lizinoprilu/hydrochlorotiazidu nie je indikované u dialyzovaných pacientov pre možné renálne zlyhanie.

U pacientov liečených dialýzou (napr. s použitím vysokoprietokových membrán AN 69 alebo počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) pomocou dextránsulfátu) a súbežne liečených ACE inhibítorom bol hlásený výskyt anafylaktoidných reakcií. U týchto pacientov je potrebné zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej skupiny antihypertenzív.

Anafylaktické reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL)

Život ohrozujúce anafylaktické reakcie sa zriedkavo objavili u pacientov užívajúcich ACE inhibítory počas LDL aferézy pomocou dextránsulfátu. Týmto príznakom je možné predísť dočasným prerušením liečby ACE inhibítormi pred každou aferézou.

Ochorenia pečene

U pacientov s porušenými pečevnými funkciami alebo progresívnym ochorením pečene sa musia tiazidy podávať opatrne, pretože aj mierne zmeny rovnováhy tekutín a elektrolytov môžu spôsobiť hepatálnu kómu (pozri časť 4.3).

Zriedkavo boli ACE inhibítory spájané so syndrómom, ktorý sa začína cholestatickou žltackou a progresuje do fulminantnej nekrózy a (niekedy) končí smrťou. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. U pacientov užívajúcich lizinopril/hydrochlorotiazid, u ktorých sa vyvinie žltacka alebo výrazné zvýšenie pečevných enzýmov, sa má liečba ACE inhibítormi ukončiť a je potrebné ich sledovanie pod lekárskym dohľadom.

Chirurgia / anestézia

U pacientov, ktorí sa podrobujú väčšiemu chirurgickému zákroku, alebo počas anestézie látkami vyvolávajúcimi hypotenziu, môže lizinopril blokovať tvorbu angiotenzínu II po druhotnom kompenzačnom uvoľnení renínu. Ak dôjde k hypotenzii a predpokladá sa, že je spôsobená uvedeným mechanizmom, môže byť upravená zvýšením objemu.

Metabolické a endokrinné účinky

Liečba ACE inhibítormi a tiazidovými diuretikami môže narušiť glukózovú toleranciu a preto je niekedy potrebné upraviť dávkovanie antidiabetík vrátane inzulínu. U diabetických pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom je potrebné počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítorom starostlivo sledovať hladiny glykémie. Počas liečby tiazidovými diuretikami sa môže prejaviť latentný diabetes mellitus.

S liečbou tiazidovými diuretikami môže byť spojená zvýšená hladina cholesterolu a triglyceridov.

U niektorých pacientov užívajúcich tiazidové diuretiká sa môže vyskytnúť hyperurikémia a/alebo dna. Napriek tomu, lizinopril môže zvýšiť vylučovanie kyseliny močovej močom a tým zmierniť hyperurikemický účinok hydrochlorotiazidu.

Nerovnováha elektrolytov

Tak ako u všetkých pacientov liečených diuretikami je potrebné pravidelne kontrolovať hladiny sérových elektrolytov.

Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu spôsobiť poruchy rovnováhy tekutín a elektrolytov (hypokaliémia, hyponatriémia, hypochloremická alkalóza). Medzi varovné príznaky týchto porúch patrí sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, svalové bolesti alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne ťažkosti ako nevoľnosť alebo vracanie. Dilučná hyponatriémia sa môže vyskytnúť u pacientov s edémami v horúcom počasí. Nedostatok chloridov je zvyčajne mierny a nevyžaduje terapiu. Tiazidy zvyšujú vylučovanie horčíka močom, čo môže viesť k hypomagneziémii.

Tiazidy môžu znižovať exkréciu vápnika močom a môžu vyvolať prechodné a mierne zvýšenie sérových hladín vápnika. Výrazná hyperkalcémia môže znamenať skrytý hyperparatyreoidizmus. Liečba tiazidmi sa má pred vykonaním testov na funkciu prístitných teliesok prerušiť.

Hyperkaliémia

Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Avšak hyperkaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s poruchou funkcie obličiek, diabetom mellitus a/alebo u pacientov užívajúcich doplnky draslíka (vrátane náhrad solí), draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, triamterén, alebo

amilorid) alebo iné lieky súvisiace so zvýšením draslíka v sére (napr. heparín, trimetoprim alebo kotrimoxazol, známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol) a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať s opatnosťou u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

Diabetickí pacienti

U diabetických pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom je potrebné dôkladné sledovanie regulácie glykémie počas prvého mesiaca liečby inhibítorom ACE (pozri časť 4.5).

Precitlivosť/angioedém

U pacientov liečených inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu, vrátane lizinoprilu, bol menej často hlásený výskyt angioedému tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtanu. Môže k tomu dôjsť kedykoľvek počas liečby. V takom prípade sa musí liečba lizinoprilom okamžite prerušiť a má byť začatá liečba a príslušné monitorovanie na zaistenie úplného vymiznutia príznakov skôr ako sa prepustí pacient. Aj v prípadoch, kedy dôjde iba k opuchnutiu jazyka bez respiračných symptómov, môže byť potrebné dlhšie sledovanie pacienta, keďže liečba antihistaminikami a kortikosteroidmi nemusí byť dostatočná.

Veľmi zriedkavo boli hlásené prípady úmrtia v súvislosti s angioedémom, spojeným s edémom hrtanu alebo jazyka. U pacientov s postihnutím jazyka, hlasiviek alebo hrtanu je pravdepodobná blokáda dýchacích ciest, najmä u tých, ktorí majú v anamnéze prekonaný chirurgický zákrok na dýchacích cestách. V takýchto prípadoch je potrebné okamžite poskytnúť urgentnú liečbu. Tá môže zahŕňať podávanie adrenalinu a/alebo zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest. Pacient musí byť pod prísny lekárskym dohľadom až do úplného a trvalého ústupu príznakov.

Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu spôsobujú vyšší výskyt angioedému u pacientov čiernej pleti ako u ostatných pacientov.

Pacienti s anamnézou angioedému bez vzťahu k terapii ACE inhibítormi môžu mať zvýšené riziko angioedému pri užívaní ACE inhibítora (pozri časť 4.3).

Súbežné užívanie inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky lizinoprilu. Liečba lizinoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (mammalian target of rapamycin, cicavčia cieľová kináza rapamycínu) (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú inhibítory ACE, je potrebná opatnosť.

U pacientov používajúcich tiazidy sa môžu objaviť hypersenzitívne reakcie s anamnézou alergie alebo bronchiálnej astmy, alebo bez nej. Bola hlásená exacerbácia alebo aktivácia systémového lupusu erythematosus v súvislosti s užívaním tiazidov.

Desenzibilizácia

U pacientov, ktorí používajú ACE inhibítory, sa vyskytli anafylaktické reakcie počas desenzibilizačnej liečby (napr. jedom blanokrídleho hmyzu). Týmto reakciám sa dá vyhnúť dočasným prerušením terapie ACE inhibítormi pred každou desenzibilizáciou, ale tieto reakcie sa znovu objavili po znovu zavedení liečby.

Neutropénia / agranulocytóza

Neutropénia, agranulocytóza, trombocytopénia a anémia boli hlásené u pacientov užívajúcich ACE inhibítory. U pacientov s normálnymi renálnymi funkciami a bez iných komplikujúcich faktorov sa len zriedkavo rozvine neutropénia. Neutropénia a agranulocytóza sú po vysadení liečby ACE inhibítormi reverzibilné. Lizinopril by mali s mimoriadnou opatrnosťou užívať pacienti s kolagénovými vaskulárnymi ochoreniami, imunosupresívnou liečbou, liečbou alopurinolom alebo prokaínamidom, alebo kombináciou týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak je už pred liečbou prítomná porucha funkcie obličiek. U niektorých pacientov nastal rozvoj závažných infekcií, ktoré v niekoľkých prípadoch nereagovali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak lizinopril používajú takíto pacienti, sú nutné pravidelné kontroly počtu bielych krviniek a pacientov treba poučiť, že majú hlásiť akýkoľvek prejav infekcie.

Rasa

ACE inhibítory spôsobujú vyšší výskyt angioedému u pacientov čiernej rasy ako u pacientov inej farby pleti.

Tak ako u iných ACE inhibítorov, môže byť lizinopril menej účinný pri znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej pleti než u ostatných pacientov, pravdepodobne z dôvodu vyššej prevalencie stavov s nízkou hladinou renínu v černošskej hypertenznej populácii.

Kašeľ

Kašeľ bol hlásený pri používaní ACE inhibítorov. Charakteristický je trvalý neproduktívny kašeľ, ktorý prestáva po prerušení liečby. Pri diferenciálnej diagnostike kašľa by sa mal brať do úvahy aj kašeľ vyvolaný ACE inhibítormi.

Lítium

Kombinácia lítia a ACE inhibítorov sa všeobecne neodporúča (pozri časť 4.5).

Antidopingový test

Hydrochlorotiazid obsiahnutý v tomto lieku môže spôsobiť pozitívny výsledok antidopingového testu.

Gravidita

ACE inhibítory sa nemajú začať užívať počas gravidity. Pokiaľ nie je liečba ACE inhibítormi nevyhnutná a pacientka plánuje graviditu, je nutná okamžitá zmena na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre užívanie počas gravidity. Ak je gravidita potvrdená, liečba ACE inhibítormi musí byť ihneď prerušená a ak je to vhodné, začať s alternatívnou liečbou (pozri časti 4.3 a 4.6).

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Hydrochlorotiazid, sulfónamid, môže spôsobiť idiosynkratickú reakciu, vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútne zníženie zrakovej ostrosti alebo bolesti očí a väčšinou sa vyskytnú v priebehu hodín až týždňov po začiatku liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je ukončenie liečby hydrochlorotiazidom tak rýchlo, ako je to možné. Ak vnútroočný tlak zostáva nekontrolovaný, môže byť potrebné zvažovať rýchly lekársky alebo chirurgický zákrok. Rizikové faktory pre rozvoj akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať alergie na sulfónamid alebo penicilín v anamnéze.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antihypertenzíva

Pri kombinácii s inými antihypertenzívami sa môže vyskytnúť dodatočný pokles krvného tlaku. Súbežné používanie glyceryltrinitrátu a iných nitrátov alebo iných vazodilatancií môže ďalej znižovať krvný tlak.

Je potrebné sa vyhnúť kombinácii lizinoprilu s liekmi obsahujúcimi aliskiren (pozri časti 4.3 a 4.4). Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lieky zvyšujúce riziko angioedému

Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa zvyšuje riziko angioedému (pozri časť 4.3 a 4.4).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Lítium

Počas súčasného podávania lítia s ACE inhibítormi bolo hlásené reverzibilné zvýšenie hladiny sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Diuretiká a ACE inhibítory znižujú renálny klírens lítia, a tým zvyšujú riziko jeho toxicity. Podávanie lítia spolu s diuretikami alebo ACE inhibítormi sa neodporúča, ak je takáto kombinácia nevyhnutná, treba starostlivo sledovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).

Náhrady draslíka, draslík šetriace diuretiká alebo náhrady solí, obsahujúce draslík a iné lieky, ktoré môžu zvýšiť sérové hladiny draslíka

Účinok tiazidových diuretík na stratu draslíka je zvyčajne tlmený účinkom lizinoprilu na konzerváciu draslíka. Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených lizinoprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo s diabetom mellitus, môže viesť k významnému zvýšeniu hladín draslíka v sére. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní lizinoprilu/hydrochlorotiazidu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, napríklad trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. Preto sa užívanie lizinoprilu/ hydrochlorotiazidu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované súbežné užívanie lizinoprilu/ hydrochlorotiazidu, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa často sledovať hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.4).

Lieky navodzujúce torsades de pointes

Súbežné podávanie hydrochlorotiazidu a liekov navodzujúcich torsades de pointes – ako napr. niektoré antiarytmiká, niektoré antipsychotiká, a iné lieky, ktoré sú známe ako lieky navodzujúce *torsades de pointes*, sa majú používať iba opatrne kvôli riziku hypokaliémie.

Tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká

Súbežné používanie niektorých anestetík, tricyklických antidepresív a antipsychotík s ACE inhibítormi môže spôsobiť ďalší pokles krvného tlaku (pozri časť 4.4).

Nesteroidné protizápalové/antireumatické látky (NSAID)

Chronické podávanie NSAID (selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová > 3 g/deň a neselektívne NSAID) môže znížiť antihypertenzný a diuretický účinok ACE inhibítorov tak aj tiazidových diuretík. NSA a ACE inhibítory vykazujú aditívny efekt v zvyšovaní hladiny sérového draslíka a môžu spôsobiť zhoršenie renálnych funkcií. Tento účinok je zvyčajne reverzibilný. Zriedkavo môže nastať akútne renálne zlyhanie, najmä u pacientov so zníženou funkciou obličiek, napríklad u starších alebo dehydratovaných pacientov.

Zlato

Nitritoidné reakcie (symptómy vazodilatácie vrátane začervenania, nevoľnosti, závratov a hypotenzia, ktoré môžu byť veľmi závažné) po injekčnom podaní zlata (napríklad aurotiomalátu sodného) boli hlásené častejšie u pacientov liečených ACE inhibítormi.

Sympatomimetiká

Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzný účinok ACE inhibítorov. Tiazidy môžu znižovať citlivosť ciev na noradrenalín, aj keď nie do takej miery, ktorá by bránila účinnosti presorickej látky na terapeutické použitie.

Antidiabetiká

Liečba s tiazidovými diuretikami môže oslabiť glukózovú toleranciu. Rozvoj tohto fenoménu sa zdá pravdepodobnejší počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Potreby podania iných antidiabetík, vrátane inzulínu, u diabetických pacientov môžu byť zvýšené, znížené alebo nezmenené.

Tiazidy môžu zosilniť hyperglykemický účinok diazoxidu.

Amfotericín B (parenterálne), karbenoxolon, kortikosteroidy, kortikotropín (ACTH) alebo stimulačné laxatíva

Možno očakávať, že účinok hydrochlorotiazidu na depléciu draslíka bude zosilnený liekmi spájanými so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné kaliuretické diuretiká, laxatíva, amfotericín, karbenoxolón, deriváty kyseliny salicylovej).

Pri súbežnom používaní so steroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH) sa môže vyvinúť hypokaliémia.

Soli vápnika

Tiazidové diuretiká môžu zvyšovať hladinu vápnika v sére, pretože znižujú jeho exkréciu. Ak je potrebné predpísať doplnky vápnika alebo vitamínu D, sérové hladiny vápnika sa majú monitorovať a dávka sa má náležite prispôsobiť.

Srdcové glykozidy

Hypokaliémia môže senzitivizovať alebo zosilniť reakciu srdca na toxické účinky digitálistu (napr. zvýšená ventrikulárna iritabilita).

Cholestyramín a cholestipol

Môžu znížiť alebo porušiť absorpciu hydrochlorotiazidu. Sulfónamidy sa preto majú užívať najmenej 1 hodinu pred alebo 4-6 hodín po užití týchto liekov.

Nedepolarizujúce myorelaxanciá (napr. tubokuraríniumchlorid)

Tiazidy môžu zvyšovať citlivosť na nedepolarizujúce svalové relaxanciá (napr. tubokurarín).

Trimetoprim

Súbežné podávanie ACE inhibítorov a tiazidov s trimetoprimom zvyšuje riziko hyperkaliémie.

Sotalol

Tiazidmi navodená hypokaliémia môže zvýšiť riziko sotalolom vyvolanej arytmie.

Alopurinol

Súbežné podávanie ACE inhibítorov a alopurinolu zvyšuje riziko poruchy funkcie obličiek a môže viesť k zvýšeniu rizika leukopénie.

Cyklosporín

Pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére. Súbežné podávanie ACE inhibítorov a cyklosporínu zvyšuje riziko poškodenia obličiek. Súbežné podávanie s cyklosporínom môže zvýšiť riziko hyperurikémie a komplikácií podobných dne.

Heparín

Hyperkaliémia sa môže vyskytnúť pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s heparínom. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Lovastatín

Súbežné podávanie ACE inhibítorov a lovastatínu zvyšuje riziko hyperkaliémie.

Cytostatiká, imunosupresíva, prokaínamid

Tiazidy môžu znižovať renálnu exkréciu cytotoxických liekov (napr. cyklofosfamid, metotrexát) a zosilniť ich myelosupresívne účinky (pozri časť 4.4).

Iná súbežná liečba

Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov amantadínu.

Posturálna hypotenzia sa môže zhoršiť pri súčasnom prijíme alkoholu, barbiturátov alebo anestetík.

Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lieky kombinujúce lizinopril/hydrochlorotiazid môžu mať mierny až stredný účinok na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.7).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

ACE inhibítory:

Neodporúča sa používanie ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Užívanie ACE inhibítorov je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nebol výrazný; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť.

Ak nepretržitá liečba ACE inhibítormi nie je nevyhnutná, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. V prípade potvrdenej gravidity je potrebné liečbu ACE inhibítormi ihneď prerušiť a ak je to vhodné, treba začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že expozícia ACE inhibítorom počas druhého a tretieho trimestra, vyvoláva u ľudí fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnióny, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3 „Predklinické údaje o bezpečnosti“).

Ak by sa od druhého trimestra gravidity vyskytla expozícia ACE inhibítorom, odporúča sa ultrazvuková kontrola renálnej funkcie a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali ACE inhibítory, majú byť pozorne sledované na možnú hypotenziu (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

Hydrochlorotiazid

S použitím hydrochlorotiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, existujú len obmedzené skúsenosti. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné.

Hydrochlorotiazid prechádza cez placentu. Na základe farmakologického mechanizmu účinku môže použitie hydrochlorotiazidu počas druhého a tretieho trimestra ohroziť fetoplacentárnu perfúziu a môže vyvolať fetálne a neonatálne účinky, ako sú žltacka, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopenia.

Hydrochlorotiazid sa nemá užívať pri tehotenskom edéme, tehotenskej hypertenzii alebo preeklampsii z dôvodu rizika deplécie objemu plazmy a placentárnej hypoperfúzie bez prínosu na priebeh ochorenia. Hydrochlorotiazid sa nemá užívať pri liečbe esenciálnej hypertenzie u tehotných žien, iba vo výnimočných prípadoch, ak nie je možná iná liečba.

Dojčenie

ACE-inhibitory

Pretože nie sú k dispozícii dostatočné informácie o používaní IRUZIDU počas dojčenia, IRUZID sa počas dojčenia neodporúča. Je vhodnejšie prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá je bezpečná pre použitie počas dojčenia, najmä ak sa jedná o dojčenie novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Hydrochlorotiazid

Hydrochlorotiazid sa v malom množstve vylučuje do materského mlieka. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu a môžu potlačiť tvorbu materského mlieka. Užívanie IRUZIDU sa počas dojčenia neodporúča. Ak sa IRUZID užíva počas dojčenia, dávky sa majú udržať na najnižšej možnej úrovni.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rovnako ako u iných antihypertenzív, lizinopril/hydrochlorotiazid môže mierne až stredne závažne ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, a to najmä na začiatku liečby, pri zmene dávky alebo pri použití v kombinácii s alkoholom, pričom vznik týchto účinkov závisí od individuálnej citlivosti.

Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že sa môžu príležitostne vyskytnúť závraty alebo únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce nežiaduce účinky boli sledované a hlásené počas liečby lizinoprilom a/alebo hydrochlorotiazidom s následnou frekvenciou:

Veľmi časté:	($\geq 1/10$),
Časté:	($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
Menej časté:	($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),
Zriedkavé:	($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),
Veľmi zriedkavé:	($< 1/10\,000$),
Neznáme:	(nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky boli kašeľ, závraty, hypotenzia a bolesti hlavy, ktoré sa vyskytli u 1-10% liečených pacientov. V klinických štúdiách nežiaduce účinky boli väčšinou prechodné a mierne, vo väčšine prípadov nevyžadovali prerušenie liečby.

Lizinopril

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé:	pokles hemoglobínu, hematokritu.
Veľmi zriedkavé:	depresia kostnej drene, anémia, trombocytopenia, leukopénia, neutropénia,

agranulocytóza (pozri časť 4.4), hemolytická anémia, lymfadenopatia, autoimunitné ochorenie.

Poruchy imunitného systému

Neznáme: anafylaktická/ anafylaktoidná reakcia.

Poruchy endokrinného systému

Zriedkavé: Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH).

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi zriedkavé: hypoglykémia.

Psychické poruchy a poruchy nervového systému

Časté: závraty, bolesť hlavy, synkopa.

Menej časté: parestézia, vertigo, porucha chuti, poruchy spánku, zmeny nálady.

Zriedkavé: zmätenosť, poruchy čuchu.

Neznáme: depresívne príznaky a halucinácie.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti a poruchy ciev

Časté: ortostatické účinky (vrátane ortostatickej hypotenzie).

Menej časté: infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárne v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4), palpitácie, tachykardia, Raynaudov syndróm.

Neznáme: návaly tepla.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: kašeľ (pozri časť 4.4).

Menej časté: nádcha.

Veľmi zriedkavé: bronchospazmus, sinusitída, alergická alveolitída/eozinofilná pneumónia.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: hnačka, vracanie.

Menej časté: nauzea, bolesti brucha a poruchy trávenia.

Zriedkavé: sucho v ústach.

Veľmi zriedkavé: pankreatitída, intestinálny angioedém.

Poruchy pečene a žľazových ciest

Menej časté: zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov a bilirubínu.

Veľmi zriedkavé: hepatitída - buď hepatocelulárna alebo cholestatická, žltáčka, zlyhanie pečene (pozri časť 4.4)*.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: vyrážka, svrbenie .

Zriedkavé: precitlivenosť /angioneurotický edém: angioneurotický edém tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.4), žihľavka, alopecia, psoriáza.

Veľmi zriedkavé: diaforeza, pemfigus, toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, kožný pseudolymfóm**.

Poruchy obličiek a močových ciest

Časté: renálna dysfunkcia.

Zriedkavé: urémia, akútne renálne zlyhanie.

Veľmi zriedkavé: oligúria/anúria.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: impotencia.
Zriedkavé: gynekomastia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: únava, asténia.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: zvýšenie sérovej urey, sérového kreatinínu, hyperkaliémia.
Zriedkavé: hyponatriémia.

* Nežiaduci vývoj hepatitídy vedúci k zlyhaniu pečene bol u pacientov hlásený veľmi zriedkavo. Pacienti, liečení kombináciou lizinopril/hydrochlorotiazid, u ktorých sa rozvinie žltáčka alebo výrazné zvýšenie pečeneových enzýmov, by mali prestať užívať kombináciu lizinopril/hydrochlorotiazid, a mali by zostať pod lekársym dohľadom.

** Zaznamenal sa komplex príznakov, ktorý môže zahŕňať jeden alebo viacero z týchto príznakov: horúčka, vaskulitída, myalgia, artralgia/artritída, pozitívne antinukleárne protilátky (ANA), zvýšená sedimentácia červených krviniek (FW), eozinofília a leukocytóza, vyrážky, fotosenzitivita alebo iné kožné prejavy.

Hydrochlorotiazid (neznáma frekvencia)

Infekcie a nákazy: sialadenitída.

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy): Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)

Poruchy krvi a lymfatického systému: leukopénia, neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia, aplastická anémia, hemolytická anémia, útlm kostnej drene.

Poruchy metabolizmu a výživy: anorexia, hyperglykémia, glykozúria, hyperurikémia, nerovnováha elektrolytov (vrátane hyponatriémie a hypokaliémie, hypochloremickej alkalózy a hypomagneziémie), zvýšenie cholesterolu a triglyceridov, dna.

Psychické poruchy: nepokoj, depresia, poruchy spánku.

Poruchy nervového systému: strata chuti do jedla, parestézia, pocit na odpadnutie.

Poruchy oka: xantopsia, prechodné rozmazané videnie, akútna myopia a akútny glaukóm s uzavretým uhlom, choroidálna efúzia.

Poruchy ucha a labyrintu: vertigo.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti: posturálna hypotenzia.

Poruchy ciev: nekrotizujúca angiitída (vaskulitída, kožná vaskulitída).

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína: respiračná tieseň (vrátane pneumónie a pľúcneho edému).

Poruchy gastrointestinálneho traktu: hnačky, zápcha, podráždenie žalúdka, pankreatitída.

Poruchy pečene a žľových ciest: žltacka (intrahepatálna cholestatická žltacka).

Poruchy kože a podkožného tkaniva: fotosenzitívna reakcia, vyrážka, systémový lupus erythematosus, kožná reakcia podobná lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, žihľavka, anafylaktická reakcia, toxická epidermálna nekrolýza.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva: svalové kŕče, svalová slabosť.

Poruchy obličiek a močových ciest: renálna dysfunkcia, intersticiálna nefritída.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania: horúčka, slabosť.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Dostupné údaje pri predávkovaní u ľudí sú obmedzené. Príznaky spájané s predávkovaním ACE inhibítormi môžu zahŕňať hypotenziu, obehový šok, poruchy rovnováhy elektrolytov, zlyhanie obličiek, hyperventiláciu, tachykardiu, palpitácie, bradykardiu, závraty, úzkosť a kašeľ.

Ďalšie symptómy predávkovania hydrochlorotiazidom sú zvýšená diuréza, depresia vedomia (vrátane kómy), kŕče, paréza, srdcové arytmie a zlyhanie obličiek.

Ak sa tiež podá digitális, hypokaliémia môže zvýrazniť srdcové arytmie.

Liečba

Odporúčaná liečba predávkovania je intravenózna infúzia fyziologického roztoku. Ak je prítomná hypotenzia, pacient sa má uložiť do protišokovej polohy. Možno tiež zvážiť infúziu liečbu angiotenzínom II a/alebo intravenóznymi katecholamínmi, ak je k dispozícii. Pokiaľ k predávkovaniu došlo iba nedávno, je potrebné prijať opatrenia k odstráneniu lizinoprilu (napríklad vyvolanie vracania, laváž žalúdka, podanie absorbentov a síranu sodného). Lizinopril možno odstrániť z cirkulácie hemodialýzou (pozri časť 4.4). Liečba kardiostimulátorom je indikovaná v prípadoch bradykardie, rezistentnej na liečbu. Je nevyhnutné časté monitorovanie vitálnych funkcií, koncentrácie sérových elektrolytov a kreatinínu.

Bradykardia alebo rozsiahle vagové reakcie sa majú liečiť podaním atropínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibítory a diuretiká.
ATC kód: C09BA03.

IRUZID je fixnou kombináciou lizinoprilu, inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), a hydrochlorotiazidu, tiazidového diuretika. Obe zložky sa v antihypertenznom pôsobení vzájomne podporujú.

Lizinopril

Mechanizmus účinku

Lizinopril je inhibítor peptidyl dipeptidázy. Inhibuje angiotenzín konvertujúci enzým (ACE), ktorý katalyzuje premenu angiotenzínu I na vazokonstrikčný peptid, angiotenzín II. Angiotenzín II stimuluje aj sekréciu aldosterónu v kôre nadobličiek. Inhibícia ACE aktivity vedie k zníženiu koncentrácie angiotenzínu II s následným poklesom vazokonstrikčnej aktivity a sekrécie aldosterónu. Znížená koncentrácia aldosterónu môže viesť k vzostupu sérových koncentrácií draslíka.

Farmakodynamické účinky

Zatiaľ čo mechanizmus, ktorým lizinopril znižuje krvný tlak supresiou renín-angiotenzín-aldosterónového systému, je považovaný za primárny, lizinopril má antihypertenzný účinok aj u hypertenzných pacientov s nízkou hladinou renínu.

ACE je identický s kininázou II, enzýmom, ktorý rozkladá bradykinín. Či zvýšené hladiny bradykinínu, silného vazodilatačného peptidu, zohrávajú úlohu v terapeutických účinkoch lizinoprilu, zostáva zatiaľ neobjasnené.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém (RAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorm ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Hydrochlorotiazid

Mechanizmus účinku

Hydrochlorotiazid má diuretický a antihypertenzný účinok. Ovplyvňuje distálny renálny tubulárny mechanizmus reabsorpcie elektrolytov a zvyšuje vylučovanie sodíka a chlóru v približne rovnakých množstvách. Vylučovanie sodíka môže byť sprevádzané stratou draslíka a bikarbonátov. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidov nie je známy.

Farmakodynamické účinky

Tiazidy zvyčajne nepôsobia na normálny krvný tlak.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdii sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok ($\sim 25\,000$ mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku ($\sim 100\,000$ mg) (pozri aj časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné podávanie lizinoprilu s hydrochlorotiazidom nemá žiadny alebo len malý vplyv na biologickú dostupnosť oboch liečiv. Kombinované tablety sú bioekvivalentné k súbežnému užívaniu oddelených zložiek.

Lizinopril

Absorpcia

Maximálna koncentrácia v sére po perorálnom podaní sa dosiahla približne za 7 hodín, hoci u pacientov s akútnym infarktom myokardu sa zaznamenala tendencia mierneho predĺženia času potrebného na dosiahnutie maximálnych sérových koncentrácií. Na základe obsahu v moči sa zistilo, že priemerná miera absorpcie lizinoprilu je približne 25% s interindividuálnou variabilitou 6-60% v sledovanom rozsahu dávkovania (5-80 mg). Absolútna biologická dostupnosť je u pacientov so srdcovým zlyhaním znížená približne o 16%. Absorpcia lizinoprilu nie je ovplyvnená jedlom.

Distribúcia

Lizinopril sa pravdepodobne neviaže na iné plazmatické bielkoviny ale na cirkulujúci angiotenzín konvertujúci enzým (ACE). Štúdie na potkanoch ukazujú, že lizinopril slabo prechádza hematoencefalickou bariérou.

Eliminácia

Lizinopril nepodlieha metabolizmu a vylučuje sa v nezmenenom stave močom. Po opakovanom podaní lizinoprilu bol účinný polčas akumulácie stanovený na 12,6 hodiny. Klírens lizinoprilu u zdravých osôb je približne 50 ml/min. Počas poklesu sérovej hladiny bola zaznamenaná prolongovaná terminálna fáza, ktorá však neviedla k akumulácii liečiva. Táto terminálna fáza pravdepodobne odráža saturateľnosť väzby na ACE a nie je úmerná k podanej dávke.

Porucha funkcie pečene

Porucha funkcie pečene u pacientov s cirhózou spôsobuje zníženie absorpcie lizinoprilu (približne o 30%, stanovené z obsahu v moči), no v porovnaní so zdravými osobami zvyšuje expozíciu (približne o 50%) v dôsledku zníženého klírensu.

Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek znižuje elimináciu lizinoprilu, ktorý je vylučovaný obličkami, ale toto zníženie je klinicky významné len vtedy, keď glomerulárna filtrácia je menej ako 30 ml/min.

Tabuľka 1: Farmakokinetické parametre lizinoprilu rôznych skupín pacientov s renálnou poruchou funkcie obličiek po podaní dávky v násobkoch 5 mg

Renálna funkcia meraná klírensom kreatinínu	n	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	AUC (0-24 hod) (ng/hr/ml)	t _{1/2} (hr)
> 80 ml/min	6	40,3	6	492+/-172	6,0+/-1,1
30 – 80 ml/min	6	36,6	8	555+/-364	11,8+/-1,9
5 – 30 ml/min	6	106,7	8	2228+/-938	19,5+/-5,2

Pri miernej až stredne ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 80 ml/min) bola priemerná AUC zvýšená len o 13 %, ale pri ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu 5 – 30 ml/min) bolo zvýšenie priemerných AUC 4,5-násobné.

Lizinopril možno odstrániť dialýzou. Počas 4 hodín hemodialýzy plazmatické koncentrácie lizinoprilu poklesli priemerne o 60 % s klírensom dialýzy medzi 40 a 55 ml/min.

Srdcové zlyhávanie

U pacientov so srdcovým zlyhávaním je dlhšia expozícia lizinoprilu v porovnaní so zdravými osobami (zvýšenie AUC na priemerne 125%), ale na základe obsahu lizinoprilu v moči je u týchto pacientov znížená absorpcia približne o 16% v porovnaní so zdravými osobami.

Staršie osoby

U starších osôb je vyššia koncentrácia liečiva v krvi a vyššie hodnoty plochy pod krivkou (zvýšené približne o 60%) v porovnaní s mladšími osobami.

Hydrochlorotiazid

Pri sledovaní plazmatických hladín v priebehu najmenej 24 hodín sa biologický polčas pohyboval medzi 5,6 a 14,8 hodín.

Najmenej 61% dávky sa vylúči v priebehu 24 hodín. Po perorálnom podaní, diuretický účinok nastupuje v priebehu 2 hodín, maximum dosahuje približne za 4 hodiny po podaní a trvá 6-12 hodín.

Hydrochlorotiazid prechádza placentou, ale neprechádza hematoencefalickou bariérou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Lizinopril aj hydrochlorotiazid sú lieky, pri ktorých sa získali rozsiahle klinické skúsenosti, a to jednotlivo, ako aj v kombinácii. Všetky relevantné informácie pre predpisujúceho lekára poskytuje súhrn charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol
dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého
kukuričný škrob
predželatinovaný škrob
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý (E470b)

hlinitý lak indigokarmínu (E 132) (len 10 mg/12,5 mg tablety)
žltý oxid železitý (E 172) (len 20 mg/12,5 mg tablety)
červený oxid železitý (E 172) (len 20 mg/25 mg tablety)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadný PVC/PVDC/ALU blister, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia:

IRUZID 10 mg/12,5 mg tablety:

Blister: 30, 60 tabliet

IRUZID 20 mg/12,5 mg tablety:

Blister: 30, 60 tabliet

IRUZID 20 mg/25 mg tablety:

Blister: 30, 60 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BELUPO, s.r.o.
Cukrová 14
811 08 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

IRUZID 10 mg/12,5 mg: 58/0396/08-S

IRUZID 20 mg/12,5 mg: 58/0397/08-S

IRUZID 20 mg/25 mg: 58/0398/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. september 2008

Dátum predĺženia registrácie: 30. november 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2021