

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

HYPERIL PLUS tablete 10+12,5 mg
HYPERIL PLUS tablete 20+12,5 mg
HYPERIL PLUS tablete 20+25 mg
Lizinopril + hidrohlorotiazid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

HYPERIL PLUS tablete 10+12,5 mg, 1 tableta sadrži:

Aktivne supstance: lizinopril dihidrat 10,9 mg, što je ekvivalentno 10 mg lizinopрила + HCT 12,5 mg

HYPERIL PLUS tablete 20+12,5 mg, 1 tableta sadrži:

Aktivne supstance: lizinopril dihidrat 21,8 mg, što je ekvivalentno 20 mg lizinopрила + HCT 12,5 mg

HYPERIL PLUS tablete 20+25 mg, 1 tableta sadrži:

Aktivne supstance: lizinopril dihidrat 21,8 mg, što je ekvivalentno 20 mg lizinopрила + HCT 25 mg

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

4. KLINIČKI PODACI

4. 1. Terapijske indikacije

HYPERIL PLUS se primjenjuje u liječenju blage do srednje teške hipertenzije u bolesnika koji su stabilni, uz istovremenu primjenu odgovarajućih doza pojedinih komponenti lijeka odvojeno.

4. 2. Doziranje i način primjene

Uobičajeno doziranje je jedna tableta, jedanput na dan. Kao i s drugim lijekovima koji se uzimaju jedanput dnevno, HYPERIL PLUS treba uzeti svaki dan otprilike u isto vrijeme. Ukoliko se ne postigne očekivani terapijski učinak u razdoblju od 2-4 tjedna, doza se može povećati na dvije tablete, primijenjene jedanput dnevno.

Starije osobe

Tokom kliničkih ispitivanja učinkovitost i podnošljivost lizinopрила i hidroklorotiazida, primijenjenih istovremeno, pokazala se sličnom u starijih i mlađih bolesnika s hipertenzijom. Lizinopril se pokazao jednako učinkovitim u starijih (> 65 godina) bolesnika. Tokom kliničkih ispitivanja u starijih bolesnika s hipertenzijom, monoterapija s lizinoprilom bila je jednako učinkovita u snižavanju dijastoličkog tlaka kao i monoterapija s hidroklorotiazidom ili atenololom, a dob bolesnika nije utjecala na podnošljivost lizinopрила.

Doziranje u bolesnika s insuficijencijom bubrega

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

HYPERIL PLUS nije lijek izbora za početno liječenje bolesnika s bubrežnom insuficijencijom.

U bolesnika kod kojih je klirens kreatinina >30 i <80 ml/min, lizinopril/hidroklorotiazid se može primijeniti, ali samo nakon titriranja doze pojedinih komponenti lijeka.

Prethodna diuretska terapija

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

4. 3. Kontraindikacije

HYPERIL PLUS se ne smije primjenjivati:

- u trudnoći, osobito u drugom ili trećem trimestru trudnoće,
- u bolesnika s anurijom,
- u bolesnika preosjetljivih na bilo koji sastojak lijeka, kod bolesnika koji u anamnezi imaju podatak o angioneurotskom edemu koji se razvio uslijed liječenja inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima kao i u bolesnika s hereditarnim i idiopatskim angioedemom,
- u slučaju preosjetljivosti na druge derivate sulfonamida.
- teško jetreno oštećenje
- teško bubrežno oštećenje (klirens kreatinina 30 ml/min ili manji)
- istovremena primjena lijeka HYPERIL PLUS s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod pacijenata sa šećernom bolešću i oštećenjem bubrega (GFR<60 ml/min/1,73 m²)(vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

4. 4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Hipotenzija i neravnoteža elektrolita i tekućine

Kao i pri svakom liječenju hipertenzije, u nekih bolesnika može doći do simptomatske hipotenzije. U nekompliciranih hipertenzivnih bolesnika ta je pojava rijetka. Češće se javlja ako postoji neravnoteža tjelesne tekućine ili elektrolita, npr. kod hipovolemije, hiponatrijemije, hipokloremične alkaloze, hipomagnezije ili hipokalijemije. Ovi poremećaji mogu biti uzrokovani prethodnom terapijom diureticima, restrikcijom soli u prehrani, dijalizom, a mogu biti posljedica proljeva i povraćanja. U takvih se bolesnika preporučuje povremeno određivanje elektrolita u serumu.

U bolesnika s povećanim rizikom za simptomatsku hipotenziju, započinjanje liječenja kao i podešavanje doze treba provoditi pod strogim medicinskim nadzorom. Posebnu pažnju treba obratiti bolesnicima s ishemičnom bolešću srca ili cerebrovaskularnom bolešću, jer u takvih bolesnika pretjerani pad krvnoga tlaka može dovesti do srčanog infarkta ili cerebrovaskularnog infarkta. Ako dođe do hipotenzije, bolesnika treba poleći, i po potrebi primijeniti fiziološku otopinu u intravenskoj infuziji. Prolazna hipotenzija nije kontraindikacija za slijedeću dozu lijeka. Nakon nadoknade volumena i uspostave krvnoga pritiska, moguć je nastavak liječenja manjom dozom ili se pojedine komponente lijeka mogu primjenjivati samostalno.

Kao i ostale vazodilatatore, ACE-inhibitore treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s aortalnom stenozom ili hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Oštećenje funkcije bubrega

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

HYPERIL PLUS ne bi trebalo primijeniti u bolesnika s insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina <80 ml/min) osim ako se titriranjem doze pojedinih sastojaka pokazala potreba za dozom koja je prisutna u kombinaciji.

U nekih bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije solitarnog bubrega uočen je porast ureje i kreatinina u serumu koji je obično reverzibilan nakon prestanka liječenja inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE-inhibitorima). Najčešće su to bolesnici s već postojećom bubrežnom insuficijencijom. U bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom postoji također povećani rizik od pojave izrazite hipotenzije i bubrežne insuficijencije. U takvih bolesnika liječenje treba započeti pod strogim ljekarskim nadzorom s primjenom niskih doza i opreznom titracijom doziranja. S obzirom na to da primjena diuretika predstavlja dodatni rizični faktor za opisana stanja, bubrežnu funkciju je potrebno pratiti nekoliko prvih sedmica terapije HYPERIL PLUS.

Kod nekih hipertenzivnih bolesnika, bez očite prethodno postojeće renovaskularne bolesti, može doći do uglavnom blagog i prolaznog porasta ureje i kreatinina u serumu kada se lizinopril primjenjuje istovremeno s diuretikom. Ako do toga dođe tokom liječenja HYPERIL PLUS liječenje treba prekinuti. Moguć je nastavak liječenja manjom dozom ili se pojedini sastojci lijeka mogu primjenjivati samostalno u vidu monoterapije.

Prethodna diuretska terapija

Simptomatska hipotenzija može se pojaviti nakon početne doze HYPERIL PLUS. To je češće u bolesnika kod kojih postoji gubitak tekućine i elektrolita, zbog prethodnog liječenja diureticima. Stoga treba prekinuti uzimanje diuretika 2-3 dana prije početka liječenja HYPERIL PLUS. Ako to nije moguće, liječenje treba započeti samo lizinoprilom u dozi od 5 mg na dan.

Transplantacija bubrega

Lizinopril/hidrohlortiazid ne treba primjenjivati kod pacijenata koji su nedavno imali transplantaciju bubrega, jer nema kliničkog iskustva.

Anafilaktoidne reakcije kod pacijenata na dijalizi

Primjena HYPERIL PLUS 20 mg/25 mg tableta nije indicirana u pacijenata s renalnom insuficijencijom koji su na hemodijalizi. Zabilježena je visoka incidenca javljanja anafilaktoidnih reakcija za vrijeme liječenja ACE inhibitorima u pacijenata koji na hemodijalizi uz primjenu membrana visoke propusnosti (npr. AN-69 dializer).

Anafilaktoidne reakcije u povezanosti sa aferezom lipoproteina niske gustoće LDL s dekstrasulfatom, a koji istovremeno primaju ACE inhibitor. U ovih pacijenata treba se razmotriti mogućnost primjene drugacijeg tipa dijalizne membrane ili druge klase antihipertenzivni lijekova.

Anafilaktoidne reakcije u povezanosti sa aferezom lipoproteina niske gustoće (LDL)

U rijetkim slučajevima za vrijeme aferaze lipoproteina niske gustoće (LDL) s dekstran sulfatom, javljale su se po život opasne anafilaktičke reakcije u pacijenata koji su na terapiji s ACE inhibitorima. Ovi simptomi se mogu izbjeći privremenim prekidom primjene ACE inhibitora prije svake aferaze.

Jetreno oboljenje

Tiazidske diuretike treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom ili progresivnom jetrenom bolešću, budući da male promjene u ravnoteži tjelesne tekućine i elektrolita mogu precipitirati hepatičku komu (vidjeti poglavlje 4.3). ACE inhibitori se rijetko povezuju sa sindromom koji započinje sa holestatskom žuticom ili hepatitisom, progredira do fulminantne nekroze jetre i (ponekad) uzrokuje smrt. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije jasan.

Kirurgija/anestezija

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

Metabolički i endokrini efekti

Tiazidski diuretici mogu uticati na toleranciju glukoze. Stoga će možda biti potrebno prilagoditi dozu antidijabetika kao i inzulina.

Tiazidski diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcija urinom i mogu izazvati povremeni blagi porast serumskog kalcija. Značajna hiperkalcemija može biti dokaz skrivenog hiperparatiroidizma. Prije izvođenja testova funkcije paratiroidne žlijezde potrebno je prekinuti liječenje tiazidskim diureticima. Porast kolesterola i triglicerida u serumu može biti povezan s liječenjem tiazidskim diureticima. Kod nekih bolesnika tiazidski diuretici mogu precipitirati hiperurikemiju i/ili giht. Lizinopril može povećati izlučivanje mokraćne kiseline urinom i time ublažiti hiperurikemiju uzrokovanu djelovanjem hidroklorotiazida.

Preosjetljivost / angioneurotski edem

Angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa rijetko se javlja u bolesnika liječenih inhibitorima pretvorbe angiotenzina, kojima pripada i lizinopril. U tim slučajevima treba odmah prekinuti liječenje HYPERIL PLUS i primijeniti odgovarajuće mjere praćenja bolesnika sve do potpunog nestanka simptoma. U slučajevima u kojima je otok ograničen na lice i usne, stanje se uglavnom popravlja bez liječenja, premda su se antihistaminici pokazali korisnima u ublažavanju simptoma. Angioneurotski edem popraćen s edemom grkljana može biti fatalan. Kada su zahvaćeni jezik, glotis ili grkljan, može doći do opstrukcije dišnih puteva, pa treba hitno primijeniti odgovarajuću terapiju. Terapija uključuje primjenu adrenalina i/ili mjere za održavanje prohodnosti dišnih puteva bolesnika. Bolesnik treba biti pod strogim lječničkim nadzorom do potpunog nestanka simptoma. Angioedem može zahvatiti i crijeva što se očituje bolom u truhu, mučninom, povraćanjem i proljevom.

U usporedbi s bolesnicima drugih rasa, kod bolesnika crne rase koji su uzimali ACE-inhibitore uočena je veća učestalost angioedema.

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

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

Neutropenija/agranulocitoza

Neutropenija agranulocitoza trombocitopenija i anemija zabilježene su u pacijenata koji su primali ACE inhibitore. U pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom i bez drugih komplicirajućih faktora, neutropenija se rijetko dešavala. Neutropenija i agranulocitoza su reverzibilne nakon prekida primjene ACE inhibitora. Lizinopril treba s krajnjim oprezom primjenjivati u pacijenata sa kolagenskom vaskularnom bolesti, pacijenti koji primaju imunosupresivnu terapiju alopurinol ili prokainamid ili kad postoji kombinacija ovih komplicirajućih faktora, posebno uz veće postojeće oštećenje bubrežne funkcije. U nekih od ispred navedenih pacijenata, razvijale su se ozbiljne infekcije, koje ponekad nisu reagovala na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ako se lizinopril primjenjuje u takvih pacijenata preporučuje se periodične kontrole broja bjelih krvnih ćelija, a pacijente treba podučavati da prijave svaki znak infekcije.

Rasa

ACE inhibitori uzrokuju veću stopu javljanja angioedema u pacijenata crne rase nego u pacijenata drugih rasa.

Kao i drugi ACE inhibitori, lizinopril može biti manje učinkoviti u snižavanju krvnog pritiska u pacijenata crne rase nego u pacijenata drugih rasa, vjerovatno zbog veće prevalencije stanja niskog renina u hipertenzivnih pacijenata crne rase.

Litij

Kombinacija ACE inhibitora i litija se općenito ne preporučuje (vidjeti poglavlje 4.5).

Anti-doping test

Hidroklortiazid sadržan u ovom lijeku može proizvesti pozitivan analitički rezultat prilikom anti-doping testa.

Trudnoća

Terapiju sa ACE inhibitorima ne treba započinjati u toku trudnoće. Izuzev u slučaju kada se kontinuirano liječenje sa ACE inhibitorima smatra esencijalnim, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s utvrđenim sigurnosnim profilom za primjenu u trudnoći. Čim se trudnoća potvrdi, liječenje sa ACE inhibitorima treba bez odlaganja prekinuti, ako je to prikladno uključiti alternativnu terapiju (vidjeti poglavlje 4.3. i 4.6.)

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena

povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjenja bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, smije se provoditi samo pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istovremeno kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Desenzibilizacija

U bolesnika koji uzimaju ACE-inhibitore tokom desenzibilizacije na himenopteru može se javiti dugotrajna anafilaktoidna reakcija. U tih bolesnika navedena reakcija se nije pojavila nakon privremenog prekida terapije ACE-inhibitorima tokom desenzibilizacija, ali se ponovo pojavila nakon nehotične ponovne primjene ACE-inhibitora.

Kašalj

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

Djeca

Sigurnost i učinkovitost u djece nije utvrđena.

Starije osobe

Tokom kliničkih pokusa, učinkovitost i podnošljivost lizinopрила i hidroklorotiazida primjenjivanih istovremeno bila je slična u starijih i mlađih hipertoničara.

4. 5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

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

Litij

Reverzibilna povećanja serumski koncentracija litija, kao i povećanje njegove toksičnosti, zabilježeni su tokom konkomitantne primjene litija sa ACE inhibitorima. Diuretički agensi i ACE inhibitori umanjuju bubrežni klirens litija, što predstavlja veliki rizik za ispoljavanje toksičnosti litija. Istovremena primjena kombinacije lizinopрила i hidroklorotiazida sa ACE inhibitorima se ne preporučuje, a u slučaju da se ova kombinacija lijekova dokazala kao neophodna, treba sprovoditi brižljivo praćenje nivoa litija u serumu (vidjeti poglavlje 4.4)

Dodaci (suplementi) kalija diuretici koji štede kalij ili nadomjestici (zamjene) soli koje sadrže kalij Gubitak kalija usljed primjene tiazidni diuretika je obično ublažen efektom lizinopрила na očuvanje kalija. Primjena suplemenata kalija, diuretika koji štede kalij ili nadomjestaka (zamjena) soli koji sadrže kalij posebno u pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom ili s dijabetesom, može dovesti do značajnog povećanja serumskog kalija. Ako se zahtjeva primjena kombinacije lizinopрил/hidroklorotiazid sa bilo kojim od ova agensa, potreban je oprez, uz česte kontrole serumskog kalija (vidjeti poglavlje 4.4)

Medicinski produkti koji induciraju torsades de pointes

Zbog rizika od hipokalemije, zahtjeva se oprez kod istovremene primjene hidroklorotiazida i medicinskih produkata koji induciraju torsades de pointes (npr pojedini antiaritmici, neki antipsihotici i dr lijekovi poznati kao induktori torsades de pointes).

Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetiци

Konkomitantna primjena pojedinih anestetika tricikličnih antidepresiva i antipsihotika s ACE inhibitorima može rezultirati daljim sniženjem krvnog pritiska (vidjeti poglavlje 4.4)

Nestereoidni antiinflamatorni/antireumatski lijekovi (NSAIL)

Hronična primjena nesteroidnih antiinflamatornih/antireumatski lijekova (selektivni COX-2 inhibitori acetilsalicilna kiselina >3g/dan, neselektivni NSAIL), može umanjiti antihipertenzivni i diuretski efekt ACE inhibitora i tiazidnih diuretika. NSAIL i ACE inhibitori ispoljavaju aditivni efekt na povećanje serumskog kalija, što može rezultirati pogoršanjem bubrežne funkcije. Ovaj efekt je obično reverzibilan. Rijetko se može desiti akutno zatajanje bubrega, posebno u pacijenata sa kompromitovanom bubrežnom funkcijom, kao što su stariji i dehidrirani pacijenti.

Zlato

Nitritoidne reakcije (simptomi vazodilatacije koji uključuju napade crvenila, mučninu, omamljenost i hipotenziju, koji mogu biti veoma izraženi), nakon injekcije sa sadržajem zlata (npr natrij aurotiomalat), zabilježene su češće u pacijenata koji se liječe sa ACE inhibitorima.

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu umanjiti antihipertenzivni efekt ACE inhibitora

Drugi antihipertenzivi

Istovremena primjena drugih antihipertenziva može pojačati hipotenzivni efekt kombinacije lizinopril/hidroklortiazid. Konkomitantna terapija s gliceril trinitratom, drugim nitratima ili ostalim vazodilatatornim lijekovima, može dodatno reducirati krvni pritisak.

Antidijabetici

Epidemiološke studije indiciraju, da konkomitantna primjena ACE inhibitora i antidijabetičkih medicinskih produkata (inzulin, oralni hipoglikemički agensi) može uzrokovati pojačan efekt snižavanja glukoze u krvi, s rizikom od pojave hipoglikemije. Ovaj fenomen će se vjerovatnije ispoljiti u toku prvih sedmica kombinovane terapije, kao i u pacijenata sa bubrežnim oštećenjem.

Amfotericin B (perenteralni) karbenksolon, kortikosteroidi, kortikotropin (ACTH) ili stimulatívni laksativi
Hidroklortiazid može intezivirati disbalans elektrolita, naročito hipokalemiju.

Soli kalcija

Povećani nivoi kalcijuma u serumu nastali zbog smanjene ekskrecije, mogu se dogoditi kada se soli kalcijuma primjenjuju istovremeno s tiazidnim diureticima .

Srčani glikozidi

Povećan je rizik od ispoljavanja toksičnosti digitalisa, u slučaju hipokalemije uzrokovane s tiazidima.

Holestiramin i holestipol

Holestiramin i holestipol mogu reducirati apsorpciju hidroklortiazida. Stoga sulfonamidne diuretike treba primjenjivati 1 sat prije ili 4 do 6 sati nakon uzimanja ovih lijekova.

Nedepolarizirajući mišićni relaksansi (npr tubokuranin klorid)

Učinak ovih agenasa može biti potenciran djelovanjem hidroklortiazida

Trimetropim

Konkomitantna primjena ACE inhibitora i tiazida s trimetropimom povećan rizik od hiperkalemije.

Sotalol

Hipokalemija inducirana tiazidima, može povećati rizik od aritmije uzrokovane sa sotalolom.

Alopurinol

Istovremena primjena ACE inhibitora i alopurinola povećava rizik od bubrežnog oštećenja a može dovesti i do povećanog rizika od leukopenije.

Ciklosporin

Usporedna primjena ACE inhibitora i ciklosporina, povećava rizik od bubrežnog oštećenja i hiperkalemije.

Lovastatin

Konkomitantna primjena ACE inhibitora i lovastatina, povećava rizik od hiperglikemije.

Citostatici, Imunosupresivi, prokainamid

Istovremena primjena ovih agenasa i ACE inhibitora može dovesti do povećanog rizika od leukopenije (vidjeti poglavlje 4.4)

4. 6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

HYPERIL PLUS je kontraindiciran u trudnoći, te u slučaju sumnje na trudnoću liječenje treba odmah prekinuti.

ACE-inhibitori mogu izazvati fetalno i neonatalno oštećenje i smrt, ako se primjenjuju u trudnica tokom drugog i trećeg trimestra. Upotreba ACE-inhibitora tokom tog razdoblja je popraćena s fetalnim i neonatalnim oštećenjem, uključujući hipotenziju, bubrežnu insuficijenciju, hiperkalijemiju i/ili hipoplaziju lubanje. Pojava oligohidramniona, vjerojatno kao posljedica smanjene funkcije bubrega fetusa može uzrokovati kontrakture udova, deformacije glave i lica i razvoj hipoplastičnih pluća.

Izgleda da ovi nepoželjni efekti na embrio i fetus ne nastaju kada se primjena ACE-inhibitora ograniči na prvi trimestar trudnoće.

Djecu čije su majke uzimale lizinopril/hidroklortiazid tokom trudnoće treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja hipotenzije, oligurije i hiperkalijemije. Lizinopril, koji prolazi placentu, može se odstraniti iz fetalne cirkulacije peritonealnom dijalizom. Takvih iskustava nema sa hidroklortiazidom, koji također prolazi kroz placentu.

Dojenje

Tiazidski diuretici se izlučuju u majčino mlijeko, dok se za lizinopril to ne zna. Zbog mogućnosti razvoja ozbiljnih neželjenih efekata koje hidroklortiazid može uzrokovati u dojenčadi, pri odluci o prekidu liječenja HYPERIL PLUS ili prekidu dojenja, treba uzeti u obzir i značenje terapijskog učinka lijeka za majku.

4. 7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Kao i drugi antihipertenzivi, kombinirani lijekovi sa sadržajem lizinopрила i hidrohlorortiazida, mogu imati blag do umjeren učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Osobito je ovo moguće na početku liječenja, prilikom promjene doze, kao i u slučaju primjene u kombinaciji sa alkoholom, mada su ovi uticaji ovisni o individualnoj podložnosti.

4. 8. Neželjeni efekti

Sljedeća neželjena dejstva su uočena i referirana tokom liječenja s lizinoprilom ili hidroklortiazidom uz učestalost javljanja kako slijedi vrlo često ($\geq 10\%$) često ($\geq 1\%$, $< 10\%$), manje često ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$) rijetko ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$) vrlo rijetko ($0,01\%$) nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Najčešće zabilježene neželjene reakcije su ;kašalj, omamljenost, hipotenzija te glavobolja a mogu se javiti u 1-10% liječenih pacijenata.

U kliničkim studijama neželjeni efekti su obično bili blagi i prolazni, i u većini slučajeva nisu zahtjevali prekid liječenja.

Lizinopril

Poremećaj krvi i nervnog sistema

Rijetko smanjenje hemoglobina, smanjenje hematokrita.

Vrlo rijetko depresija koštane srži, anemija trombocitopenija, leukopenija, neutropenija

Agranulocitoza (vidjeti poglavlje 4.4) hemolitička anemija limfadenopatija, autoimuno oboljenje.

Endokrini poremećaji

Rijetko :neprimjerno lučenje antidiuretskog hormona

Poremećaj metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko hipoglikemija.

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: promjene raspoloženja, simptomi depresije.

Rijetko: mentalna konfuzija.

Poremećaj nervnog sistema

Često: omamljenost, glavobolja, sinkopa

Manje često: parestezija, vrtoglavica, poremećaj okusa, poremećaj spavanja.

Rijetko: olfaktorni poremećaji.

Srčani poremećaji

Manje često: infarkt miokarda ili cerebrovaskularni insult (moguće usljed prekomjerne hipotenzije u visokorizičnih pacijenata (vidjeti poglavlje 4.4), palpitacije, tahikardija.

Vaskularni poremećaji

Često: ortostatski efekti (uključujući i ortostatsku hipotenziju).

Manje često: Raynaudov sindrom.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: kašalj (vidjeti poglavlje 4.4).

Manje često: rinitis

Veoma rijetko: bronhospazam, sinusitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija.

Gastrointestinalni poremećaji

Često: proljev, povraćanje

Manje često: mučnina, abdominalna bol i loše varenje.

Rijetko: suha usta.

Vrlo rijetko: pankreatitis, intestinalni angioedem.

Hepatobilijarni poremećaji

Manje često: povišeni jetreni enzimi i bilirubin.

Vrlo rijetko: hepatitis (hepatocelularni ili holestatski), žutica i zatajenje jetre (vidjeti poglavlje 4.4).

Poremećaj kože i potkožnog tkiva

Manje često: osip, svrbež.

Rijetko: preosjetljivost/angioneurotski

edem (angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa ili grkljana (vidjeti poglavlje 4.4) urtikarija, alopecija, psorijaza.

Vrlo rijetko: obilno znojenje, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem, kožni pseudolimfom.

Poremećaj bubrega i mokraćnog sistema

Često: poremećaj funkcije bubrega.

Rijetko: uremija, akutno zatajenje bubrega.

Vrlo rijetko: oligurija/anurija.

Poremećaj reproduktivnog sistema i grudi

Manje često: impotencija.

Rijetko: ginekomastija.

Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene

Manje često: astenija, umor.

Pretrage

Manje često: povećanje ureje u krvi, povećanje serumskog kreatinina, hiperkalemija.

Rijetko: hiponatremija.

Veoma rijetko, u nekih pacijenata, zabilježen je neželjeni razvoj hepatitisa, koji je progredirao do zatajenja jetre. Pacijenti koji se liječe sa kombinacijom lizinopril/hidroklortiazid, a u kojih je nastala žutica ili značajno povećanje jetrenih enzima, trebaju prekinuti sa primjenom lizinopril/hidroklortiazida, te biti odgovarajuće medicinski praćeni.

Zabilježen je kompleks simptoma koji može uključivati jedan ili više od sljedećih: groznicu, vaskulitis, mijalgiju, artralgiu/artritis, pozitivna antinuklearna antitijela (ANA), povišenu sedimentaciju eritrocita, eozinofiliju i leukocitozu, osip, fotosenzitivnost ili druge dermatološke manifestacije.

Hidroklortiazid(učestalost javljanja nije poznata)

Infekcije i infestacije: sija adenitis.

Poremećaj krvi i limfnog sistema: leukopenija, neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, hemolitička anemija, depresija koštane srži.

Poremećaj metabolizma prehrane: anoreksija, hiperglikemija, glikozurija, hiperurikemija, disbalans elektrolita(uključujući i hiponatremiju i hipokalemiju), povećanje holesterola i triglicerida, giht .

Psihijatrijski poremećaji : nemir, depresija poremećaj sna.

Poremećaji nervnog sistema: gubitak apetita, parestezija, omaglica.

Poremećaji oka: ksantopsija, prolazno zamagljen vid, akutna miopija i akutni glaukom zatvorenog ugla.

Poremećaj uha i labirinta: vrtoglavica.

Srčani poremećaji: posturalna hipotenzija.

Vaskularni poremećaji: nekrotizirajući angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis).

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji: respiratorni distes(uključujući pneumonitis i edem pluća).

Gastrointestinalni poremećaji: gastrična iritacija, proljev, konstipacija, pankreatitis.

Hepatobilijarni poremećaji: žutica(interhapatička i holestatska žutica).

Poremećaj kože i potkožnog tkiva: reakcije fotosenzitivnosti, osip, reakcije nalik na kožni lupus, eritematozus, reaktivacija kožnog lupusa eritematozusa, urtikarija, anafilaktičke reakcije, toksična epidermalna nekroliza.

Poremećaj mišićno koštanog sistema i vezivnog tkiva: mišićni spazam, mišićna slabost.

Poremećaj bubrega i mokraćnog sistema: poremećaj funkcije bubrega, intersticijalni nefritis.

Opći poremećaji: groznica slabost.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
 - putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: **www.almbih.gov.ba**
- Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: **b.tubic@almbih.gov.ba**)

4. 9. PREDOZIRANJE

Nema specifičnih uputa za liječenje predoziranja HYPERIL PLUS. Liječenje je simptomatsko i suportivno. Liječenje HYPERIL PLUS treba prekinuti, a bolesnika pažljivo pratiti. Mjere koje se preporučuju uključuju: izazivanje povraćanja i/ili ispiranje želuca ako je do ingestije došlo nedugo prije, te korekciju dehidracije i poremećaja ravnoteže elektrolita i hipotenzije uobičajenim mjerama.

Lizinopril

Pri predoziranju lizinoprilom najčešće se pojavljuje hipotenzija, poremećaj elektrolita i zatajenje bubrega. U slučaju izrazite hipotenzije bolesnika treba poleći te brzo dati fiziološku otopinu intravenskom infuzijom. Ukoliko je na raspolaganju, može se razmotriti i primjena angiotenzina II. Lizinopril se može odstraniti iz cirkulacije hemodijalizom. Treba izbjegavati upotrebu visokoprotoknih dijaliznih membrana od polikrilonitrila. Elektrolite i kreatinin u serumu treba redovito kontrolirati.

Hidroklorotiazid

Najčešći znakovi i simptomi uočeni prilikom predoziranja hidroklorotiazidom su hipokalijemija, hipokloremija, hiponatrijemija, a uzrokovani su gubitkom elektrolita i dehidracijom, zbog prekomjerne diureze. Ako je istovremeno primijenjen i digitalis, hipokalijemija može potencirati srčane aritmije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5. 1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravak koji djeluje na renin-angiotenzinski sustav, a sastoji se od fiksne kombinacije ACE-inhibitora lizinopрила i diuretika hidroklorotiazida.

ATC kod: C09BA03

Obje komponente fiksne kombinacije lizinopril/hidroklorotiazida imaju komplementaran način djelovanja i pokazuju aditivan antihipertenzivni učinak.

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

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno kod bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa II uz dokaze oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

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

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija I bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Lizinopril

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

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

Hidroklorotiazid je diuretik i antihipertenziv. Djeluje na reapsorpciju elektrolita u distalnom tubulu bubrega. Povećava izlučivanje natrija i klorida u približno jednakim koncentracijama. Natriureza može biti udružena s gubitkom kalija, magnezija i bikarbonata. Mehanizam antihipertenzivnog učinka tiazida nije poznat. Tiazidi obično ne djeluju na normalne vrijednosti pritiska. U kombinaciji s drugim antihipertenzivima postoji aditivni efekat na krvni pritisak.

5. 2. Farmakokinetička svojstva

Istovremena primjena lizinopрила i hidroklorotiazida ima zanemariv učinak na bioraspoloživost pojedinih komponenti. Kombinirana tableta je bioekivalentna istovremenoj primjeni svake komponente odvojeno.

Lizinopril

Nakon peroralne primjene, lizinopril postiže vršne koncentracije u plazmi unutar 7 sati. Nakon višekratne primjene poluvrijeme akumulacije je oko 12,6 sati. Smanjenje koncentracije u plazmi pokazuje dulju završnu fazu koja ne doprinosi nakupljanja lijeka. Ta završna faza vjerojatno predstavlja zasićenje vezanja za ACE i nije proporcionalna dozi. Čini se da se lizinopril ne veže na druge proteine u plazmi.

Oštećena bubrežna funkcija smanjuje izlučivanje lizinopрила koje se odvija putem bubrega, ali to smanjenje postaje klinički značajno tek kad se glomerularna filtracija smanji ispod 30 ml/min. Stariji bolesnici imaju više koncentracije lizinopрила u krvi i veću površinu ispod krivulje koncentracija-vrijeme.

Na temelju koncentracije lizinopрила u urinu, pokazano je da je njegov opseg apsorpcije otprilike 25%, s interindividualnom varijabilnošću (6-60%) pri svim ispitivanim dozama (5-80 mg).

Lizinopril se ne metabolizira u značajnoj mjeri i izlučuje se nepromijenjen, najvećim dijelom putem bubrega. Prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu ne utječe na apsorpciju lizinopрила. Ispitivanja u štakora pokazuju da lizinopril slabo prolazi kroz krvno moždanu barijeru.

Hidroklorotiazid

Praćenjem koncentracije lijeka u plazmi tokom najmanje 24 sata uočeno je da poluživot lijeka varira između 5,6 i 14,8 sati. Hidroklorotiazid se ne metabolizira, a izlučuje se brzo putem bubrega. Najmanje 61% oralno primijenjene doze izluči se nepromijenjeno unutar 24 sata.

Nakon oralne primjene, diureza započinje unutar 2 sata, s vrhuncem nakon 4 sata, a ukupno traje 6-12 sati.

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

5. 3. Pretklinički podaci o neškodljivosti

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6. 1. Popis pomoćnih tvari

HYPERIL PLUS tablete 10+12,5 mg:

- Manitol
- kalcijum hidrogenfosfat dihidrat,
- povidon,
- preželatinizirani kukuruzni škrob,
- natrijum lauril sulfat,
- kroskarmeloza natrij,

- magnezij stearat.

HYPERIL PLUS tablete 20+12,5 mg:

- Manitol
- kalcijum hidrogenfosfat dihidrat,
- povidon,
- preželatinizirani kukuruzni škrob,
- natrijum lauril sulfat,
- kroskarmeloza natrij,
- magnezij stearat,
- mikrokristalna celuloza,
- titanijum dioksid (E171)
- željezo oksid smeđi (E172)

HYPERIL PLUS tablete 20+25 mg:

- Manitol
- kalcijum hidrogenfosfat dihidrat,
- povidon,
- preželatinizirani kukuruzni škrob,
- natrijum lauril sulfat,
- kroskarmeloza natrij,
- magnezij stearat,
- mikrokristalna celuloza,
- titanijum dioksid (E171)
- željezo oksid crveni (E172)

6. 2. Inkompatibilnosti

Nema poznatih inkompatibilnosti.

6. 3. Rok trajanja

4 godine.

6. 4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Hyperil plus tableta čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!

6. 5. Vrsta i sastav unutarašnjeg pakovanja (spremnika)

Kartonska kutija lijeka sa 30 okruglih, bikonveksnih tableta, bijele boje sa prekrižnom linijom na jednoj strani od 10 mg lizinopriila i 12,5 mg hidrohlorotiazida u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta).

Kartonska kutija lijeka sa 30 okruglih, bikonveksnih tableta, svijetlo smeđe boje sa prekrižnom linijom na jednoj strani od 20 mg lizinopriila i 12,5 mg hidrohlorotiazida u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta).

Kartonska kutija lijeka sa 30 okruglih, bikonveksnih tableta, roza boje sa prekrižnom linijom na jednoj strani od 20 mg lizinopriila i 25 mg hidrohlorotiazida u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta).

6.6 Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskeg otpada.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz liječnički recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O STAVLJANJU LIJEKA U PROMET:

HYPERIL Plus, tablete, 30x(10+12,5) mg u kutiji : 04-07.3-4865/15 od 09.09.2015.

HYPERIL Plus, tablete, 30x(20+12,5) mg u kutiji: 04-07.3-4866/15 od 09.09.2015.

HYPERIL Plus, tablete, 30x(20+25) mg u kutiji: 04-07.3-4867/15 od 09.09.2015.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA:

Septembar, 2015.