

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Optimon Plus 20 mg + 12,5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Optimon Plus 20 mg + 12,5 mg tableta sadrži 20 mg lizinopрила u obliku lizinopril dihidrata i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Optimon Plus 20 mg + 12,5 mg tablete su bijele okrugle, bikonveksne tablete, promjera 8 mm, s urezom i s utisnutim LH na jednoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Optimon Plus indiciran je u liječenju blage do umjerene hipertenzije u bolesnika kod kojih su postignute zadovoljavajuće stabilne vrijednosti krvnog tlaka uzimanjem lizinopрила i hidroklorotiazida pojedinačno, u istim dozama.

Liječenje se može primjenjivati kao monoterapija ili kombinirana terapija (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Odrasli

Uobičajena doza je jedna tableta jedanput na dan. Kao u slučaju svih drugih lijekova koji se uzimaju jedanput na dan, Optimon Plus uzima se svaki dan otprilike u isto vrijeme.

Optimon Plus se može koristiti u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Općenito vrijedi da, ukoliko se željeni terapijski učinak ne može postići u razdoblju od 2 do 4 tjedna, doza se može povećati na dvije tablete koje se uzimaju jedanput na dan.

Ne smiju se primjenjivati doze iznad 80 mg lizinopрила i 50 mg hidroklorotiazida.

Doziranje kod bubrežne insuficijencije

Može se pokazati da tiazidi nisu prikladni diuretici za primjenu u bolesnika s oštećenjem bubrega i vrijednostima klirensa kreatinina < 30 ml/min (tj. pri umjerenj ili teškoj bubrežnoj insuficijenciji).

Optimon Plus ne smije se upotrebljavati kao početna terapija u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom.

U bolesnika u kojih je klirens kreatinina >30 i <80 ml/min, Optimon Plus se može primjenjivati, no tek nakon titracije individualnih komponenti lijeka. Preporučena inicijalna doza lizinopрила u bolesnika s blagom bubrežnom insuficijencijom je 5 mg do 10 mg kada se primjenjuje kao samostalna terapija.

Prethodna terapija diureticima

Nakon početne doze Optimon Plus tableta može doći do simptomatske hipotenzije, što će se vjerojatnije dogoditi u bolesnika u kojih postoji deplecija volumena i/ili soli kao posljedica prethodne terapije diureticima. Potrebno je 2 -3 dana prije započinjanja terapije s Optimon Plus tabletama prekinuti terapiju diureticima. Ukoliko to nije moguće, liječenje treba započeti samo s lizinoprilom u dozi od 5 mg na dan.

Primjena u starijih osoba

U kliničkim su ispitivanjima učinkovitost i podnošljivost lizinopрила i hidroklorotiazida, kada su davani istodobno, bile slične kako u starijih tako i u mlađih bolesnika s hipertenzijom.

Lizinopril je bio jednako učinkovit u starijih (u dobi od 65 godina ili više) i mlađih bolesnika s hipertenzijom. U starijih je bolesnika s hipertenzijom monoterapija lizinoprilom bila jednako učinkovita u snižavanju dijastoličkog krvnog tlaka kao i monoterapija s hidroklorotiazidom ili atenololom tijekom kliničkih ispitivanja; dob bolesnika nije negativno utjecala na podnošljivost lizinopрила.

Pedijatrijska populacija

Neškodljivost i učinkovitost u djece nisu utvrđene.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, ili na druge ACE-inhibitore.
- Preosjetljivost na hidroklorotiazid (HCTZ) ili druge derivate sulfonamida.
- Prisutnost angioedema u anamnezi kod prijašnjeg liječenja ACE-inhibitorima.
- Nasljedni ili idiopatski angioedem.
- Drugi i treći trimestar trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Teško bubrežno oštećenje (klirens kreatinina <30 ml/min).
- Anurija.
- Teško jetreno oštećenje.
- Istodobna primjena aliskirena u bolesnika s dijabetesom (vidjeti dio 4.5)
- Istodobna primjena lijeka Optimon Plus s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje lizinoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Simptomatska hipotenzija

Rijetko je viđena simptomatska hipotenzija kod bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom, ali je vjerojatnije da se pojavi kod bolesnika s deplecijom volumena, npr. zbog liječenja diureticima, zbog smanjenog unosa soli (dijeta), dijalize, proljeva, povraćanja ili teške renin-ovisne hipertenzije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). Kod tih bolesnika, elektroliti u serumu se moraju mjeriti u odgovarajućim intervalima. U bolesnika u kojih je rizik od simptomatske hipotenzije povećan, terapiju treba početi, a podešavanje doze pratiti pod strogim nadzorom liječnika.

Kada se terapija daje bolesnicima s ishemičkom bolesti srca ili cerebrovaskularnom bolesti, potrebno je oprezno postupati, jer bi prekomjeren pad krvnoga tlaka mogao imati za posljedicu infarkt miokarda ili cerebrovaskularni inzult.

Ukoliko nastupi hipotenzija, bolesnika valja položiti da leži na leđima te mu, ako je potrebno, dati intravensku infuziju fiziološke otopine. Prolazni hipotenzivni odgovor na lijek ne predstavlja kontraindikaciju za davanje daljnjih doza.

Nakon reguliranja krvnog tlaka i hipovolemije, liječenje se može nastaviti sa smanjenom dozom ili se neka od komponenti lijeka može nastaviti primjenjivati kao monoterapija.

Tijekom uzimanja lizinopрила u nekih bolesnika sa zatajenjem srca koji imaju normalan ili nizak krvni tlak može doći do dodatnog sniženja sistemskog krvnog tlaka. Taj je učinak predviđen i obično nije razlog za prekid liječenja. Ako hipotenzija postane simptomatska, moglo bi biti potrebno smanjiti dozu ili prekinuti primjenu lizinopрила/hidroklorotiazida.

Stenoza aorte i stenoza mitralnog zaliska / hipertrofična kardiomiopatija

Kao i druge ACE inhibitore, lizinopril je potrebno davati s oprezom bolesnicima sa stenozom mitralnog zaliska i opstrukcijom istisnog dijela lijevog ventrikula kao što je stenoza aorte ili hipertrofična kardiomiopatija.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom 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 nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

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

Oštećenje bubrežne funkcije

Može se pokazati da tiazidi nisu prikladni diuretici za primjenu u bolesnika s oštećenjem bubrega te da su neučinkoviti pri vrijednostima klirensa kreatinina < 30 ml/min (tj. pri umjerenoj ili teškoj bubrežnoj insuficijenciji).

Optimon Plus se ne smije davati bolesnicima s bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina ≤ 80 ml/min) sve dok titracija individualnih komponenti lijeka ne pokaže da su potrebne doze koje postoje u kombiniranoj tableti.

U bolesnika sa zatajenjem srca, hipotenzija nakon početka liječenja ACE inhibitorima može dovesti do daljnjeg oštećenja funkcije bubrega. U tom je slučaju zabilježeno akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno.

U nekih bolesnika s bilateralnom bubrežnom arterijskom stenozom ili stenozom arterije solitarnog bubrega, koji se liječe inhibitorima enzima konvertaze angiotenzina, zapažena su povećanja ureje u krvi i kreatinina u serumu, koja su se obično povukla nakon prekida terapije. Vjerojatnost da će do toga doći, osobito je velika u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Ako je prisutna renovaskularna hipertenzija, postoji povećani rizik od teške hipotenzije i bubrežne insuficijencije. U takvih bolesnika liječenje valja započeti pod strogim nadzorom liječnika, s niskim dozama, te uz pažljivo titriranje doze. S obzirom na činjenicu da liječenje diureticima može biti čimbenikom koji doprinosi gore opisanom stanju, tijekom prvih nekoliko tjedana terapije kombinacijom lizinopril + hidroklorotiazid valja pratiti bubrežnu funkciju.

Kod nekih hipertenzivnih bolesnika, u kojih nije bilo znakova prijašnje bubrežne bolesti, došlo je do obično manjih i prolaznih povišenja ureje u krvi i kreatinina u serumu, kada im je lizinopril davan istodobno s diuretikom. Veća je vjerojatnost da će se takva pojava javiti u bolesnika s od prije postojećim oštećenjem funkcije bubrega. U takvim slučajevima možda će biti potrebno smanjiti dozu i/ili prekinuti s davanjem diuretika i/ili lizinopрила.

Prethodno liječenje diureticima

Liječenje diureticima se mora prekinuti 2-3 dana prije početka liječenja Optimon Plus tabletama. Ako to nije moguće, liječenje treba započeti samo s lizinoprilom u dozi od 5 mg na dan.

Transplantacija bubrega

Zbog nedostatnih podataka, Optimon Plus se ne bi smio davati bolesnicima s nedavno presađenim bubregom.

Anafilaktičke reakcije kod bolesnika na hemodijalizi

Nije indicirano liječenje Optimon Plus tabletama kod bolesnika koji su na dijalizi zbog bubrežnog zatajenja.

Opisane su anafilaktičke reakcije kod bolesnika na dijalizi (kod upotrebe membrane visoke protočnosti npr. AN 69 i tijekom LDL afereze s dekstransulfatom) a koji su istodobno uzimali ACE-inhibitore. U tih bolesnika valja razmotriti mogućnost upotrebe druge vrste membrane za dijalizu ili drugog antihipertenziva.

Anafilaktičke reakcije tijekom LDL afereze (low-density lipoproteins)

Iako vrlo rijetko, neki bolesnici koji su uzimali ACE-inhibitore tijekom LDL afereze s dekstransulfatom doživjeli su anafilaktičke reakcije koje su bile životno ugrožavajuće. Takve reakcije se mogu izbjeći privremenim ukidanjem ACE-inhibitora prije svakog postupka afereze.

Bolesti jetre

Tiazidske diuretike je potrebno oprezno primjenjivati u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili progresivnom bolesti jetre jer manje promjene ravnoteže tekućine i elektrolita mogu izazvati jetrenu komu. Rijetko, uporaba ACE-inhibitora je povezana sa sindromom koji počinje s kolestatskom žuticom ili hepatitisom, i napreduje do fulminantne nekroze i (ponekad) smrti. Mehanizam ovog sindroma je nerazjašnjen. Stoga, bolesnici koji uzimaju Optimon Plus tablete i razviju žuticu ili povećanje jetrenih enzima moraju prestati s terapijom, te ih je potrebno nadalje pratiti.

Kirurški zahvat/anestezija

U bolesnika koji se podvrgavaju većem kirurškom zahvatu ili tijekom anestezije lijekovima koji izazivaju hipotenziju, lizinopril može kočiti stvaranje angiotenzina II nakon kompenzatornog oslobađanja renina. Ako nastupi hipotenzija za koju se smatra da je izazvana tim mehanizmom, ona se može korigirati povećanjem volumena.

Učinak na metabolizam i endokrine žlijezde

Terapija ACE-inhibitorima i tiazidima može štetno djelovati na toleranciju glukoze. U takvim slučajevima je potrebno prilagoditi dozu antidijabetičkih lijekova, uključujući inzulin. U bolesnika s dijabetesom koji se liječe oralnim antidijabeticima ili inzulinom, razine glukoze u krvi se moraju redovito pratiti tijekom prvog mjeseca liječenja ACE-inhibitorima. Porast razina kolesterola i triglicerida može biti povezan s liječenjem tiazidskim diureticima. Liječenje tiazidima može u određenih bolesnika precipitirati nastanak hiperuricemije i/ili gihta. No, lizinopril može povećati izlučivanje mokraćne kiseline urinom i na taj način umanjiti hiperuricemički učinak hidroklorotiazida.

Neravnoteža elektrolita

Kao i kod svakog bolesnika koji prima diuretike, potrebno je periodički i u primjerenim intervalima analizirati razinu elektrolita u serumu.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tekućine ili elektrolita (hipokalemija, hiponatremija i hipokloremična alkalozia). Znakovi upozorenja za neravnotežu tekućine ili elektrolita su suha usta, žeđ, slabost, letargija, omamljenost, bol ili grčevi u mišićima, zamor mišića, hipotenzija, oligurija, tahikardija i poremećaji probavnog sustava kao što su mučnina ili povraćanje. Dilucijska

hiponatremija može se javiti u edematoznih bolesnika za vrućeg vremena. Deficit klorida obično je blag i ne iziskuje liječenje.

Pokazalo se da tiazidi povećavaju izlučivanje magnezija mokraćom, što može dovesti do hipomagnezije.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija urinom i uzrokovati intermitentan i lagani porast razine kalcija u serumu. Izražena hiperkalcijemija može biti dokaz prikrivenog hiperparatiroidizma. Primjenu tiazida potrebno je prekinuti prije pretraga paratiroidne funkcije.

Kalij u serumu

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagonist aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do hiperkalijemije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5).

Dijabetičari

U dijabetičara liječenih oralnim antidijabeticima ili inzulinom, tijekom prvog mjeseca liječenja ACE inhibitorom potrebno je pažljivo kontrolirati razinu šećera u krvi (vidjeti dio 4.5).

Preosjetljivost/Angioneurotski edem

Angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa manje često je zabilježen u bolesnika liječenih inhibitorima enzima konvertaze angiotenzina, uključujući lizinopril. To se može dogoditi u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. U takvim slučajevima mora se odmah prekinuti primjena lijeka te uvesti odgovarajuće praćenje bolesnika da bi se prije otpuštanja iz zdravstvene ustanove sa sigurnošću moglo utvrditi da su se simptomi potpuno povukli. U onim slučajevima, u kojima je otok bio ograničen na jezik, bez respiratornih simptoma, može biti potrebno duže promatranje zbog toga što liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima može biti neučinkovito.

Vrlo rijetko su prijavljivani fatalni slučajevi zbog angioneurotskog edema povezanog s laringealnim edemom ili edemom jezika. Kada je zahvaćen jezik, glotis ili larinks, pogotovo kod bolesnika s operacijom dišnih putova u anamnezi, može se pojaviti opstrukcija dišnih putova. U takvim slučajevima odmah se mora uvesti odgovarajuća terapija za hitne slučajeve. Liječenje može uključiti primjenu adrenalina i/ili održavanje prohodnosti dišnoga puta bolesnika. Bolesnik treba biti pod strogim liječničkim nadzorom sve dok se simptomi potpuno ne povuku.

Zabilježena je veća učestalost angioedema vezanih uz uzimanje ACE inhibitora u pacijenata crne rase u usporedbi s ostalim rasama.

Postoji mogućnost da su bolesnici s angioedemom u anamnezi, koji nije bio povezan s liječenjem ACE-inhibitorima, izloženi povećanom riziku od angioedema dok uzimaju ACE-inhibitore (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika koji primaju tiazidske diuretike, mogu nastupiti reakcije preosjetljivosti bez obzira na to imaju li u anamnezi alergiju ili bronhijalnu astmu. Pri uporabi tiazida zabilježeno je pogoršanje ili aktivacija sistemskog lupus eritematozusa.

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze lizinopрила. Liječenje lizinoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Istodobna primjena ACE inhibitora s s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja dišnih putova ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

Rasa

Zabilježena je veća učestalost angioedema vezanih uz uzimanje ACE inhibitora u pacijenata crne rase u usporedbi s ostalim rasama.

Kao i ostali ACE inhibitori, lizinopril može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u pacijenata crne rase nego u ostalih rasa moguće zbog veće prevalencije hipertenzija s niskim reninom.

Desenzibilizacija

Bolesnici koji primaju ACE-inhibitore tijekom desenzibilizacije (npr. otrov opnokrilaca) imali su anafilaktičke reakcije. U tih istih bolesnika spomenute reakcije su izbjegnute, kada su ACE- inhibitori privremeno ukinuti, no ponovno su se pojavile nakon slučajne ponovne primjene ACE- inhibitora.

Neutropenija/agranulocitoza

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija su zabilježene kod bolesnika koji su uzimali ACE-inhibitore. U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom bez drugih komplicirajućih čimbenika, neutropenija se javlja rijetko. Neutropenija i agranulocitoza su reverzibilne nakon prekida liječenja sa ACE-inhibitorima. Lizinopril je potrebno uzimati s velikim oprezom kod bolesnika s bolestima vaskularnog kolagena, bolesnika koji su na imunosupresivnoj terapiji, liječenju s alopurinolom ili prokainamidom, ili kombinacijom ovih komplicirajućih čimbenika, posebno ako je prisutno od prije postojeće oštećenje funkcije bubrega. Neki od ovih bolesnika mogu razviti ozbiljne infekcije koje u pojedinim slučajevima nisu odgovarale na liječenje antibioticima. Ako se lizinopril upotrebljava kod takvih bolesnika potrebno je povremeno praćenje leukocita i edukacija bolesnika o tome da se jave liječniku u slučaju bilo kakvih znakova infekcije.

Kašalj

Prilikom liječenja ACE-inhibitorima zabilježen je kašalj. Za njega je tipično da nije produktivan, da je ustrajan i da se povlači nakon prekida terapije. Kašalj izazvan ACE-inhibitorima treba smatrati sastavnim dijelom diferencijalne dijagnoze kašlja.

Litij

Kombinacija litija i ACE-inhibitora se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Anti-doping test

Hidroklorotiazid može dati pozitivne rezultate u nekim anti-doping testovima.

Trudnoća

Liječenje ACE-inhibitorima ne smije se započeti tijekom trudnoće. Ako je liječenje s ACE-inhibitorima neophodno, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju preći na zamjensku antihipertenzivnu terapiju koja ima odgovarajući sigurnosni profil za uporabu u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, liječenje s ACE-inhibitorima je potrebno odmah prekinuti i početi sa zamjenskom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. non-melanoma skin cancer, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. basal cell carcinoma, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. squamous cell carcinoma, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju, koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštine vida ili očne boli i tipično se javljaju u roku nekoliko sati do tjedana od početka uzimanja lijeka. Neliječeni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje obuhvaća prekid uzimanja lijeka što je brže moguće. Potrebno je razmotriti hitno medicinsko ili kirurško liječenje u slučaju da intraokularni tlak ostaje nekontroliran. Rizični čimbenici za razvoj glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati alergiju na sulfonamide ili penicilin u povijesti bolesti.

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Optimon Plus i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

Optimon Plus tablete sadrže natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Dvostruka blokada sustava renin-angiotenzin-aldosteron

Dvostruka blokada sustava renin-angiotenzin-aldosteron blokatorima receptora angiotenzina, ACE inhibitorima ili izravnim inhibitorima renina (kao što je aliskiren) povezana je s povišenim rizikom od hipotenzije, sinkope, hiperkalemije i promjenama u funkciji bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s monoterapijom. Potrebno je pažljivo pratiti krvni tlak, funkciju bubrega i elektrolite u bolesnika koji uzimaju lizinopril i druge lijekove koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron. Aliskiren se ne smije primjenjivati istodobno s lizinoprilom u bolesnika oboljelih od dijabetesa. Izbjegavati istodobnu primjenu aliskirena i lizinoprila u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73m²) (vidjeti dio 4.3).

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih lizinoprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povišiti vrijednosti kalija u serumu. Potrebno je oprez i kada se lizinopril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povišuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija lizinoprila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Ciklosporin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Heparin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Litij

Tijekom istodobne primjene litija s ACE-inhibitorima prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracije litija u serumu i toksičnost. Diuretici i ACE inhibitori smanjuju bubrežni klirens litija što može povećati već postojeću toksičnost uzrokovanu istodobnom primjenom s ACE-inhibitorima. Istodobna primjena litija i kombinacija lizinopril/hidroklorotiazid se stoga ne preporučuje, ali ako je kombinacija neophodna onda je potrebno redovito pratiti koncentraciju litija u serumu (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji mogu uzrokovati „Torsade de pointes“

Zbog povećanog rizika od hipokalemije, potrebno je biti oprezan prilikom istodobne primjene hidroklorotiazida i lijekova koji mogu inducirati "torsade de pointes" (npr. neki antiaritmiци, antipsihotici i drugi lijekovi za koje je poznato da izazivaju „torsade de pointes“).

Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetiци

Istodobna primjena određenih anestetika, tricikličkih antidepresiva i antipsihotika s ACE-inhibitorima može dovesti do dodatnog sniženja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.4).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) uključujući acetilsalicilatnu kiselinu

Kronična primjena NSAID-a (uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2) može smanjiti antihipertenzivni učinak ACE-inhibitora. NSAID-i i ACE-inhibitori imaju dodatni učinak na povećanje kalija u serumu i mogu dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije. Taj učinak je obično reverzibilan. Rijetko se može javiti akutno bubrežno zatajenje, posebice kod bolesnika koji imaju već smanjenu bubrežnu funkciju kao što su stariji ili dehidrirani bolesnici.

Zlato

Nitroidne reakcije (simptomi vazodilatacije koji uključuju crvenilo praćeno osjećajem užarenosti/vrućine, mučninu, omaglicu i hipotenziju koja može biti vrlo teška) nakon injekcija preparata koji sadrže zlato (npr. natrijev aurotiomalat) su prijavljivane češće u bolesnika koji su istodobno uzimali ACE-inhibitore.

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu umanjiti antihipertenzivni učinak ACE-inhibitora.

Drugi antihipertenzivni lijekovi

Istodobna upotreba ovih lijekova može pojačati hipotenzivni učinak Optimon Plus tableta. Istodobna upotreba s gliceriltrinitratom i drugim nitratima ili drugim vazodilatatorima može nadalje smanjiti krvni tlak.

Antidijabetici

Epidemiološke studije pokazuju da antidijabetici (inzulini, oralni hipoglikemici) istodobno primijenjeni s ACE-inhibitorima mogu uzrokovati veće sniženje šećera u krvi, što za posljedicu može imati hipoglikemiju. Taj se učinak obično pojavljuje tijekom prvih tjedana kombiniranog liječenja i u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega.

Amfotericin B (parenteralna primjena), karbenoksolon, kortikosteroidi, kortikotropin (ACTH) ili stimulirajući laksativi

Istodobna primjena s hidroklorotiazidom može dovesti do neravnoteže elektrolita, posebno hipokalemije.

Soli kalcija

Kad se primjenjuju zajedno s tiazidima, može doći do povećanih razina kalcija u serumu zbog smanjenog izlučivanja.

Srčani glikozidi

Postoji povećani rizik od toksičnosti digitalisa koja je povezana s tiazidima induciranom hipokalemijom.

Kolestiramin i kolestipol

Mogu odgoditi ili smanjiti apsorpciju hidroklorotiazida. Stoga se sulfonamidski diuretici trebaju uzimati najmanje 1 sat prije ili 4-6 sati poslije uzimanja ovih lijekova.

Ne-depolarizirajući mišićni relaksansi (npr. tubokurarinklorid)

Učinci mogu biti pojačani kod istodobnog uzimanja s hidroklorotiazidom.

Trimetoprim

Istodobna primjena s ACE-inhibitorima i tiazidima povećava rizik od hiperkalemije.

Sotalol

Tiazidima inducirana hipokalemija može povećati rizik od aritmije inducirane sotalolom.

Alopurinol

Istodobna primjena ACE-inhibitora i alopurinola povećava rizik od oštećenja bubrega i može dovesti do povećanog rizika od leukopenije.

Ciklosporin

Istodobna primjena ACE-inhibitora i ciklosporina povećava rizik od oštećenja bubrega i hiperkalemije.

Lovastatin

Istovremena primjena ACE-inhibitora i lovastatina povećava rizik od hiperkalijemije.

Citostatici, imunosupresivi, prokainamid

Istodobna primjena s ACE-inhibitorima može dovesti do povećanog rizika od leukopenije (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4).

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

Bolesnici koji istodobno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu biti izloženi povećanom riziku razvoja hiperkalemije (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

ACE- inhibitori

Ne preporučuje se primjena ACE-inhibitora tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4).

Kontraindicirana je primjena ACE-inhibitora tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci o riziku teratogenosti nakon izloženosti trudnica ACE-inhibitorima tijekom prvog trimestra trudnoće još nisu utvrđeni. Ipak malo povećanje rizika se ne može isključiti. Ako je liječenje s ACE-inhibitorima neophodno, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na zamjensku antihipertenzivnu terapiju koja ima odgovarajući sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se ustanovi trudnoća, liječenje s lizinoprilom se mora odmah prekinuti i početi sa zamjenskom terapijom. Poznato je da izlaganje ACE-inhibitorima tijekom drugog i trećeg trimestra uzrokuje fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, osifikacija lubanje, retardacija) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3). Ako se lizinopril primjenjuje tijekom drugog trimestra, potrebno je ultrazvučno praćenje bubrežne funkcije i lubanje. Novorođenčad čije su majke uzimale lizinopril treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Hidroklorotiazid

Postoji ograničeno iskustvo o uporabi hidroklorotiazida tijekom trudnoće, posebno tijekom prvog trimestra.

Hidroklorotiazid prolazi kroz placentu. Farmakološki učinak, odnosno mehanizam djelovanja hidroklorotiazida primjenjenog tijekom drugog i trećeg trimestra može oslabiti fetoplacentarnu perfuziju te posljedično tome dovesti do neželjenih učinaka na fetus i novorođenče, poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Hidroklorotiazid se ne smije upotrebljavati za liječenje edema u trudnoći, hipertenzije u trudnoći ili preeklampsije zbog rizika od smanjenog plazmatskog volumena i hipoperfuzije placente a bez dodatnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje esencijalne hipertenzije u trudnoći osim u rijetkim situacijama kada se ne može primjeniti drugo liječenje.

Dojenje

ACE inhibitori:

Budući da nema dostupnih podataka o primjeni lizinopрила/hidroklorotiazida u dojlja, ne preporučuje se njihova primjena te se prednost daje drugim lijekovima s bolje utvrđenim profilom sigurnosti primjene, a posebice tijekom dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

Hidroklorotiazid

Manje količine hidroklorotiazida izlučuju se u majčino mlijeko. Visoke doze tiazida koje uzrokuju intenzivnu diurezu mogu inhibirati proizvodnju mlijeka. Ne preporučuje se primjena lizinopрила/hidroklorotiazida tijekom dojenja. Ako se lizinopril/hidroklorotiazid primjenjuje tijekom dojenja, doze moraju biti što je moguće niže.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kao i drugi antihipertenzivi, kombinacija lizinopril/hidroklorotiazida može imati blagi do umjereni učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. To posebno vrijedi na početku liječenja, kod prilagodbe doze i kada se istovremeno uzima alkohol. Navedeni učinci ovise i o individualnoj osjetljivosti.

Osobe koje upravljaju vozilima ili strojevima treba upozoriti da se za vrijeme uzimanja lijeka povermeno mogu javiti omaglica ili umor.

4.8 Nuspojave

Tijekom liječenja s lizinoprilom i/ili hidroklorotiazidom uočene su i prijavljene nuspojave razvrstane po slijedećoj učestalosti: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na osnovi raspoloživih podataka).

Najčešće prijavljene nuspojave su kašalj, omaglica, hipotenzija i glavobolja koje se mogu javiti u 1 do 10 % liječenih bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima nuspojave su najčešće bile blage i prolazne te u većini slučajeva nisu zahtijevale prekid liječenja.

Lizinopril

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo rijetko: depresija koštane srži, anemija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza (vidjeti dio 4.4), hemolitička anemija, limfodenopatija.

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: autoimune bolesti.

Endokrini poremećaji

Rijetko: Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često: hiperkalijemija.

Rijetko: hiponatrijemija.

Vrlo rijetko: hipoglikemija.

Psijatrijski poremećaji

Manje često: poremećaji raspoloženja, poremećaji spavanja

Rijetko: mentalna konfuzija.

Nepoznato: simptomi depresije

Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, glavobolja, sinkopa.

Manje često: parestezije, poremećaji okusa, cerebrovaskularni događaji, moguća sekundarna do pretjerana hipotenzija u bolesnika s visokim rizikom (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: vrtoglavica.

Srčani poremećaji

Manje često: infarkt miokarda, moguća sekundarna neumjerena hipotenzija kod bolesnika s visokim rizikom (vidjeti dio 4.4), palpitacije, tahikardija.

Krvožilni poremećaji

Često: ortostatska hipotenzija.

Manje često: Raynaudov sindrom.

Nepoznato: crvenilo praćeno osjećajem užarenosti/ vrućine.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često: kašalj (vidjeti dio 4.4).

Manje često: rinitis.

Vrlo rijetko: bronhospazam, sinusitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija

Poremećaji probavnog sustava

Često: proljev, povraćanje.

Manje često: mučnina, abdominalna bol, loša probava.

Rijetko: suha usta.

Vrlo rijetko: pankreatitis, intestinalni angioedem.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko: hepatitis - hepatocelularni ili kolestatski, žutica i zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4).*

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: osip, svrbež.

Rijetko: reakcije preosjetljivosti/angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa (vidjeti dio 4.4), urtikarija, alopecija, psorijaza.

Vrlo rijetko: dijaforeza, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnson sindrom, eritema multiforme, kožni pseudolimfom.**

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Često: bubrežna disfunkcija.

Rijetko: uremija, akutno bubrežno zatajenje.

Vrlo rijetko: oligurija/anurija.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: impotencija.

Rijetko: ginekomastija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: astenija, umor.

Pretrage

Manje često: povišene razine ureje u krvi, povišene razine serumskog kreatinina, povišene razine jetrenih enzima i bilirubina.

Rijetko: smanjene vrijednosti hemoglobina i hematokrita

*Vrlo rijetko je prijavljena pojava hepatitisa kod nekih bolesnika koja je znala progredirati do zatajenja jetre. Bolesnici koji uzimaju kombinaciju lizinopril+hidroklorotiazid i razviju žuticu ili značajno povišene jetrene enzime trebaju prekinuti liječenje lizinoprilom+hidroklorotiazidom, te ih se treba nastaviti pažljivo pratiti.

**Opisan je skup simptoma koji mogu uključivati jedan ili više od navedenih simptoma: temperatura, vaskulitis, mijalgija, artralgijska/artritis, pozitivna antinuklearna antitijela (ANA), povišena sedimentacija eritrocita, eozinofilija i leukocitoza, osip, fotosenzitivnost ili druge dermatološke manifestacije.

Hidroklotiazid

Infekcije i infestacije

Nepoznato: Sijaloadenitis.

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Nepoznato: Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Nepoznato: Leukopenija, neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, hemolitička anemija, depresija koštane srži.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: Anoreksija, hiperglikemija, glikozurija, hiperuricemija, neravnoteža elektrolita (uključujući hiponatremiju i hipokalemiju, hipokloremičnu alkalozu i hipomagnezemiju), povišene razine kolesterola i triglicerida, giht.

Psijijatrijski poremećaji

Nepoznato: Nemir, depresija, poremećaji spavanja.

Poremećaji živčanog sustava

Nepoznato: Gubitak apetita, parestezije, blaga ošamućenost.

Poremećaji oka

Nepoznato: Ksantopija, prolazno zamućenje vida, efuzija žilnice

Poremećaj uha i labirinta

Nepoznato: Vrtoglavica.

Krvožilni poremećaji

Nepoznato: Posturalna hipotenzija, nekrotizirajući angitis (vaskulitis, kožni vaskulitis), purpura.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Nepoznato: respiratorni distres (uključujući pneumonitis i plućni edem).

Vrlo rijetko: akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji probavnog sustava

Nepoznato: Iritacija želuca, proljev, zatvor, pankreatitis.

Poremećaji jetre i žuči

Nepoznato: Žutica (intrahepatička kolestatska žutica).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: Fotosenzitivne reakcije, osip, kožne reakcije slične lupus eritematozusu, reaktivacija kožnog lupusa eritematozusa, urtikarija, anafilaktičke reakcije, toksična epidermalna nekroliza.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Nepoznato: Mišićni spazam, mišićna slabost.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: Bubrežna disfunkcija, intersticijski nefritis, zatajenje bubrega.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Nepoznato: Temperatura, slabost.

Opis odabranih nuspojava

Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Ograničeni su podaci o predoziranju kod ljudi. Simptomi povezani s predoziranjem ACE-inhibitorima uključuju hipotenziju, cirkulacijski šok, poremećaje elektrolita, bubrežno zatajenje, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, omaglicu, anksioznost i kašalj.

Preporučeno liječenje predoziranja je intravenska infuzija fiziološkom otopinom. Ako se javi hipotenzija, bolesnici se trebaju smjestiti u ležeći položaj („šok položaj”). Po potrebi se može razmotriti intravenska infuzija angiotenzina II i/ili kateholamina. Ako je ingestija lizinopрила nastupila nedavno, onda se mogu

poduzeti mjere poput povraćanja, lavaže želuca, primjene apsorbenata i natrijevog sulfata. Lizinopril se može ukloniti hemodijalizom (vidjeti dio 4.4). Pacemaker je indiciran kod bradikardije rezistentne na terapiju. Učestalo se trebaju pratiti vitalni znakovi, elektroliti i kreatinin u serumu.

Dodatno, simptomi predoziranja hidroklorotiazidom su povećana diureza, poremećaji svijesti (uključujući komu), konvulzije, pareza, srčane aritmije i zatajenje bubrega. Bradikardija ili opsežne vagalne reakcije liječe se primjenom atropina. Ako bolesnik istovremeno uzima digitalis, hipokalemija može pospješiti srčane aritmije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav; ACE-inhibitori i diuretici, ATK oznaka: C09BA03

Optimon Plus je lijek s kombinacijom fiksnih doza, koji sadrži lizinopril, inhibitor enzima konvertaze angiotenzina (ACE), te hidroklorotiazid, tiazidski diuretik. Oba sastojka imaju komplementaran način djelovanja te djeluju s dodatnim antihipertenzivnim učinkom.

Lizinopril je inhibitor peptidil-dipeptidaze. On inhibira enzim konvertaze angiotenzina (ACE) koji katalizira pretvorbu angiotenzina I u vazokonstriktorski peptid, angiotenzin II. Angiotenzin II također stimulira lučenje aldosterona iz kore nadbubrežne žlijezde. Inhibicija ACE-a rezultira smanjenim koncentracijama angiotenzina II, što ima za posljedicu smanjeno vazopresorno djelovanje i smanjenu sekreciju aldosterona. Ovo drugo smanjenje može rezultirati povišenjem koncentracije kalija u serumu. Dok se vjeruje da se mehanizam preko kojega lizinopril snižava krvni tlak, odvija primarno supresijom sustava renin-angiotenzin-aldosteron, lizinopril ima antihipertenzivni učinak čak i u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom s niskim razinama renina u plazmi. ACE je identičan kininazi II, enzimu koji razgrađuje bradikinin. Nije još razjašnjeno imaju li povećane razine bradikinina, jakog vazodilacijskog peptida, ulogu u terapijskim učincima lizinopрила.

Dva velika randomizirana, kontrolirana 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 u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi 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 istodobno primjenjivati u 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 u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom 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 skupini 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 skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Hidroklorotiazid je diuretik i antihipertenziv. On djeluje na distalni renalni tubularni mehanizam reapsorpcije elektrolita i povećava ekskreciju natrija i klorida u približno jednakim količinama. Natriureza može biti popraćena određenim gubitkom kalija i bikarbonata. Nije poznat mehanizam antihipertenzivnog djelovanja tiazida. Tiazidi obično ne utječu negativno na normalan krvni tlak. Kada se kombiniraju s drugim antihipertenzivima, može doći do dodatnog pada krvnoga tlaka.

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ($\geq 50,000$ mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. risk-set sampling). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida ($\sim 25\ 000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu ($\sim 100\ 000$ mg) (vidjeti i dio 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Istodobna primjena lizinopрила i hidroklorotiazida ima malen ili nikakav učinak na bioraspoloživost bilo kojega od njih. Kombinirana je tableta bioekvivalentna istodobnoj primjeni svake komponente odvojeno,

Lizinopril

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, lizinopril postiže vršne koncentracije u plazmi unutar 7 sati, iako u bolesnika s akutnim infarktomiokarda to vrijeme može biti malo produljeno. Na temelju koncentracije lizinopрила u urinu pokazano je da je njegov prosječni opseg apsorpcije otprilike 25%, s interindividualnom varijabilnošću (6-60%) pri svim ispitivanim dozama (5-80 mg). U bolesnika sa zatajivanjem srca, apsolutna bioraspoloživost smanjena je za otprilike 16%. Hrana nema utjecaj na apsorpciju lizinopрила.

Distribucija

Smatra se da se lizinopril ne veže za bjelancevine plazme osim za cirkulirajući enzim pretvorbe angiotenzina (ACE). Studije na štakorima pokazale su da lizinopril slabo prolazi krvno-moždanu barijeru.

Eliminacija

Lizinopril se ne metabolizira te se apsorbirani lijek u potpunosti izlučuje putem urina u nepromijenjenom obliku.

Nakon višekratnog doziranja lizinopril ima poluvrijeme akumulacije od 12,6 sati. Klirens lizinopрила u zdravih osoba je otprilike 50 ml/min. Pri eliminaciji se javlja produljena završna faza, međutim, ali ona ne doprinosi akumulaciji lijeka. Spomenuta završna faza vjerojatno se javlja kao posljedica zasićenja vezanja za ACE i nije proporcionalna dozi.

Bolesnici s poremećenom funkcijom jetre

U bolesnika s cirozom jetre dolazi do smanjene apsorpcije lizinopрила (oko 30%), međutim, zbog smanjenog klirensa, dolazi i do produljenja izloženosti lijeku (oko 50%) u usporedbi sa zdravim osobama.

Bolesnici s poremećenom funkcijom bubrega

U bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega izlučivanje lizinopрила je smanjeno, međutim, to ima klinički značaj samo kada je glomerularna filtracija < 30 ml/min.

Tablica 1

Farmakokinetički parametri lizinopрила u različitim skupinama bubrežnih bolesnika nakon višekratne primjene doze od 5 mg

Bubrežna funkcija mjerena klirensom kreatinina	n	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (sati)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng/sati/ml)	T _{1/2} (sati)
>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

U slučajevima blago do umjereno poremećene funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-80 ml/min) prosječna AUC (površina ispod koncentracijske krivulje) bila je povećana za svega 13%, dok je s druge strane, u slučajevima teško poremećene funkcije bubrega (klirens kreatinina 5-30 ml/min), bila povećana 4-5 puta.

Lizinopril se može odstraniti postupkom dijalize. Tijekom 4 sata hemodijalize koncentracija lizinopрила u plazmi smanjuje se za prosječno 60%, uz klirens dijalize između 40 i 55 ml/min.

Bolesnici sa zatajivanjem srca

U bolesnika sa zatajivanjem srca postoji povećana izloženost lijeku u usporedbi sa zdravim osobama (povećanje AUC za prosječno 125%), međutim, u njih postoji smanjena apsorpcija lizinopрила za oko 16%.

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika uočene su veće koncentracije lizinopрила u krvi kao i veće vrijednosti AUC (za otprilike 60%) u odnosu na mlađe osobe.

Hidroklorotiazid

Kada su razine u plazmi praćene najmanje 24 sata, zapaženo je da poluživot u plazmi varira između 5,6 i 14,8 sati. Najmanje 61% doze eliminira se nepromijenjeno unutar 24 sata. Nakon oralne primjene hidroklorotiazida, diureza počinje unutar 2 sata, vršna koncentracija se postiže za oko 4 sata i traje 6 do 12 sati. Hidroklorotiazid prolazi placentarnu barijeru, ali ne prolazi kroz krvno-moždanu barijeru.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Za obje djelatne tvari iz Optimon Plus tableta, 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 ovog Sažetka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Optimon Plus 20 mg + 12,5 mg tablete:

manitol,
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat,
kukuruzni škrob, prethodno geliran,
karmelozanatrij, umrežena,
magnezijev stearat.

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Optimon Plus 20 mg + 12,5 mg tablete: 30 (3x10) tableta u blisteru (PVC/PVDC//Al)
100 (10 x10) tableta u blisteru(PVC/PVDC//Al)

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Optimon Plus 20 mg + 12,5 mg tablete: HR-H-459108194

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07. rujna 2006.
Datum posljednje obnove odobrenja: 11. siječnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05. srpnja 2022.