

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Lizinopril H Mibe 10 mg/12,5 mg tablete

Lizinopril H Mibe 20 mg/12,5 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Lizinopril H Mibe 10 mg/12,5 mg tableta sadrži 10 mg lizinoprila u obliku lizinopril dihidrata i 12,5 mg hidroklorotiazida

Jedna Lizinopril H Mibe 20 mg/12,5 mg tableta sadrži 20 mg lizinoprila u obliku lizinopril dihidrata i 12,5 mg hidroklorotiazida

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Lizinopril H Mibe 10 mg/12,5 mg tablete:

okrugle, bikonveksne tablete boje breskve, promjera 6 mm

Lizinopril H Mibe 20 mg/12,5 mg tablete:

bijele, okrugle, bikonveksne tablete promjera 8 mm, s razdjelnim urezom na jednoj strani. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje hipertenzije:

- u bolesnika kod kojih su postignute zadovoljavajuće stabilne vrijednosti krvnog tlaka uzimanjem lizinoprila i hidroklorotiazida pojedinačno;
- u bolesnika koji ne odgovaraju na monoterapiju s 20 mg lizinoprila.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

*Hipertenzija*

Uobičajena doza je jedna tableta primijenjena jednom dnevno. Kao i sve ostale lijekove koji se uzimaju jednom dnevno, ovaj lijek treba uzimati u približno isto vrijeme svaki dan.

Ukoliko se odgovarajući terapijski učinak ne postigne kroz 2-4 tjedna, doza se može povećati na dvije tablete primijenjene jednom dnevno.

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Tiazidi mogu biti neprikladni za liječenje bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i nisu djelotvorni kada je klirens kreatinina  $\leq 30$  ml/min (umjereno do teško zatajenje bubrega).

Lizinopril H Mibe se ne smije primjenjivati kao inicijalna terapija u bolesnika sa zatajenjem bubrega.

Kod bolesnika s klirensom kreatinina  $>30$  i  $<80$  ml/min Lizinopril H Mibe se smije primjenjivati, ali tek nakon titracija doza individualnih komponenata. Preporučena početna doza lizinopрила, kada se koristi kao monoterapija, kod blagog zatajenja bubrega je 5-10 mg.

#### *Bolesnici prethodno liječeni diureticima*

Kod bolesnika prethodno liječenih diureticima može nakon uvođenja Lizinopрила H Mibe u terapiju doći do simptomatske hipotenzije, naročito u onih s manjkom soli ili volumena kao rezultatom prethodne terapije diureticima. Diuretik treba prestati uzimati 2-3 dana prije uvođenja Lizinopрила H Mibe. Ukoliko to nije moguće, liječenje treba započeti samo lizinoprilom u dozi od 5 mg.

#### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze kod starijih bolesnika.

U kliničkim su ispitivanjima djelotvornost i podnošljivost istodobne primjene lizinopрила i hidroklorotiazida bile slične kod mlađih i starijih bolesnika s hipertenzijom.

Lizinopril se unutar raspona doza 20-80 mg/dan pokazao jednako učinkovitim kod starijih bolesnika (65 godina i stariji) i mlađih hipertenzivnih bolesnika. Monoterapija lizinoprilom bila je jednako učinkovita u snižavanju dijastoličkog krvnog tlaka kao monoterapija hidroklorotiazidom ili atenololom. U kliničkim ispitivanjima dob nije imala utjecaja na podnošljivost lizinopрила.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost primjene ovog lijeka u djece nisu ustanovljene.

#### Način primjene

Kroz usta.

### **4.3. Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- preosjetljivost na bilo koji drugi ACE inhibitor
- preosjetljivost na bilo koji drugi sulfonamidni lijek
- istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje Lizinoprilom H Mibe ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4. i 4.5.).
- anamneza anafilaktičkih/anafilaktoidnih reakcija ili angioedema povezanog s prethodnim uzimanjem ACE inhibitora
- hereditarni ili idiopatski angioedem
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina  $<30$  ml/min)
- anurija
- teško oštećenje funkcije jetre
- istodobna primjena lijeka Lizinopрила H Mibe s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### *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.).

### ***Simptomatska hipotenzija***

Simptomatska hipotenzija rijetko se javlja kod hipertenzivnih bolesnika bez komplikacija, ali je češća u bolesnika s deplecijom volumena zbog npr. uzimanja diuretika, dijete sa smanjenim unosom soli, dijalize, proljeva ili povraćanja, ili teške hipertenzije ovisne o reninu (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.). Kod takvih bolesnika treba redovito pratiti elektrolite u serumu.

Bolesnici s povećanim rizikom za simptomatsku hipotenziju prilikom uvođenja lijeka i prilagođavanja doze trebaju biti pod medicinskim nadzorom.

Potreban je poseban oprez kada se lijek daje bolesnicima s ishemijskom bolesti srca ili cerebrovaskularnom bolesti, jer pretjerani pad tlaka može dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog inzulta.

Ukoliko se hipotenzija ipak javi, bolesnika treba staviti u ležeći položaj te, po potrebi, dati intravensku infuziju fiziološke otopine. Prolazna hipotenzivna reakcija nije kontraindikacija za daljnje liječenje. Nakon reguliranja krvnog tlaka i hipovolemije, liječenje Lizinopril H Mibe tabletama se može nastaviti sa smanjenom dozom ili se neka od komponenti lijeka može nastaviti primjenjivati kao monoterapija.

U nekih bolesnika sa zatajenjem srca koji imaju normalan ili nizak krvni tlak može doći do dodatnog smanjenja sistemskog krvnog tlaka nakon uzimanja lizinopрила. Ovaj učinak je predvidljiv te stoga obično nije razlog za prekid terapije. U slučaju da hipotenzija postane simptomatska, može biti potrebno smanjenje doze lijeka Lizinopril H Mibe ili prekid terapije.

### ***Stenoza aortnog i mitralnog zaliska / hipertrofična kardiomiopatija***

Kao i druge ACE-inhibitore, lizinopril treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa stenozom mitralnog zaliska i opstrukcijom istisnog dijela lijevog ventrikula, kao što su 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***

Tiazidi mogu biti neprikladni za liječenje bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i nisu djelotvorni kada je klirens kreatinina  $\leq 30$  ml/min (umjereno do teško zatajenje bubrega).

Lizinopril H Mibe se ne smije primjenjivati u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina  $\leq 80$  ml/min) sve dok se titriranjem doze pojedinih komponenti lijeka ne utvrdi potreba za primjenom doze koja je sadržana 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 obostranom stenozom bubrežne arterije ili sa stenozom arterije solitarnog bubrega koji su bili liječeni ACE inhibitorima primijećeno je povećanje razine ureje u krvi i razine kreatinina u serumu, koje je obično reverzibilno nakon prekida terapije. Veća je mogućnost da se to javi u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Mogućnost pojave teškog oblika hipotenzije i bubrežne insuficijencije veća je u bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom. U tih bolesnika liječenje treba započeti pod strogim liječničkim nadzorom uz primjenu malih početnih doza i pažljivo titriranje doze. S obzirom da primjena diuretika predstavlja dodatni faktor rizika za opisana stanja, treba pažljivo pratiti funkciju bubrega u prvim tjednima liječenja Lizinoprilom H Mibe.

Kod nekih hipertenzivnih bolesnika bez izraženih znakova već postojeće bubrežne bolesti javili su se blagi i prolazni porast ureje u krvi i kreatinina u serumu kada se lizinopril primjenjivao zajedno s diuretikom. To je vjerojatnije u bolesnika sa postojećom bubrežnom insuficijencijom te je potrebno razmotriti smanjenje doze i/ili prekid terapije diuretikom i/ili lizinoprilom.

#### ***Prethodno liječenje diureticima***

Diuretik treba prestati uzimati 2-3 dana prije uvođenja fiksne kombinacije lizinopril/hidroklorotiazid. Ukoliko to nije moguće, liječenje treba započeti samo lizinoprilom u dozi od 5 mg.

#### ***Transplantacija bubrega***

Lizinopril H Mibe tablete ne smije se davati bolesnicima s nedavno transplantiranim bubregom, jer nema dovoljno iskustva.

#### ***Anafilaktoidne reakcije u bolesnika na hemodijalizi***

Primjena Lizinopril H Mibe tableta nije indicirana u bolesnika kod kojih je potrebna dijaliza uslijed zatajenja bubrega. Zabilježene su anafilaktoidne reakcije u bolesnika koji su bili na određenim vrstama hemodijalize (npr. s membranama visokog protoka AN 69 i tijekom LDL afereze dekstran sulfatom), a istodobno su uzimali ACE inhibitor. U takvih bolesnika je potrebno razmotriti korištenje drugog tipa membrane za dijalizu ili druge skupine antihipertenziva.

#### ***Anafilaktoidne reakcije tijekom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL)***

Rijetko su zabilježene životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije kod bolesnika koji su uzimali ACE inhibitore tijekom LDL afereze dekstran sulfatom. Takve se reakcije mogu izbjeći privremenim prekidom liječenja ACE inhibitorima prije svake afereze.

#### ***Oštećenje jetrene funkcije***

Tiazide treba s oprezom primjenjivati u bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom ili progresivnom bolesti jetre jer i mala odstupanja ravnoteže tekućine i elektrolita mogu dovesti do jetrene kome (vidjeti dio 4.3.). Rijetko, ACE inhibitori su bili povezani sa sindromom koji započinje kolestatskom žuticom ili hepatitisom i napreduje do fulminantne nekroze i (ponekad) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije poznat. Bolesnici koji uzimaju lizinopril/hidroklorotiazid, a razviju žuticu ili značajno povećanje vrijednosti jetrenih enzima trebaju prekinuti uzimanje lijeka, te je potrebno provesti odgovarajuću medicinsku obradu.

#### ***Operativni zahvat/anestezija***

U bolesnika podvrgnutih većem kirurškom zahvatu ili pri anesteziji sredstvima koja uzrokuju hipotenziju, lizinopril može blokirati stvaranje angiotenzina II kao posljedicu kompenzatornog oslobađanja renina. Hipotenzija koja nastaje ovakvim mehanizmom može se korigirati povećanjem intravaskularnog volumena.

### ***Metabolički i endokrini učinci***

Liječenje ACE inhibitorima i tiazidima može utjecati na toleranciju glukoze pa može biti potrebna prilagodba doze antidijabetika, uključujući inzulin. U dijabetičara koji uzimaju oralne antidijabetike ili inzulin potrebno je pažljivo pratiti razinu glukoze u krvi tijekom prvog mjeseca uzimanja ACE inhibitora. Latentni dijabetes melitus može postati manifestni tijekom liječenja tiazidima.

Povećanje razine kolesterola i triglicerida može biti povezano s uzimanjem tiazidskih diuretika.

Kod nekih bolesnika liječenje tiazidima može dovesti do hiperuricemije i/ili gihta. No, lizinopril može povećati razinu mokraćne kiseline u urinu te na taj način umanjiti hiperuricemični učinak hidroklorotiazida.

### ***Poremećaj elektrolita***

Kao i kod drugih bolesnika koji uzimaju diuretike, potrebno je periodičko praćenje elektrolita u serumu.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati poremećaj ravnoteže tekućine ili elektrolita (hipokalijemija, hiponatrijemija i hipokloremična alkalozna). Znakovi koji upozoravaju na poremećaj ravnoteže tekućine ili elektrolita su suha usta, žeđ, slabost, letargija, omamljenost, bolovi ili grčevi u mišićima, mišićna slabost, hipotenzija, oligurija, tahikardija, te probavne smetnje poput mučnine ili povraćanja. Dilucijska hiponatrijemija se može javiti u edematoznih bolesnika po vrućem vremenu. Manjak klorida je uglavnom blag i ne zahtjeva liječenje.

Pokazalo se da tiazidi povećavaju izlučivanje magnezija urinom što može dovesti do hipomagnezijemije.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija urinom što može dovesti do povremenog i blagog povećanja serumskog kalcija. Značajnija hiperkalcijemija može biti znak prikrivenog hiperparatiroidizma. Prije provođenja testova paratiroidne funkcije potrebno je prekinuti uzimanje tiazida.

### ***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 (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), druge lijekove koji povećavaju razinu serumskog kalija (poput heparina), trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste 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.).

### ***Dijabetes***

U bolesnika s dijabetesom koji se liječe inzulinom ili oralnim antidijabeticima potrebno je pažljivo nadzirati glukozu tijekom prvoga mjeseca liječenja ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.5.).

### ***Preosjetljivost/angioedem***

Angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa zabilježeni su manje često u bolesnika koji su uzimali ACE inhibitore, uključujući lizinopril. Može se javiti bilo kada tijekom liječenja. U takvim slučajevima primjenu lizinoprila treba odmah prekinuti te osigurati odgovarajuće liječenje i praćenje bolesnika sve do potpunog nestanka simptoma prije otpusta bolesnika. I u slučajevima kada se pojavi samo oticanje jezika i nema respiratornog distresa, bolesnika treba dulje nadgledati jer liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima možda neće biti dovoljno.

Vrlo rijetko su prijavljeni fatalni slučajevi uzrokovani angioedemom povezanim s edemom larinksa ili jezika. Bolesnici s edemom jezika, glotisa ili larinksa imaju veću vjerojatnost opstrukcije dišnih putova, osobito oni koji su imali operativni zahvat na dišnim putovima. U takvim je slučajevima

potrebno promptno liječenje koje može uključivati adrenalin i/ili mjere koje osiguravaju prohodnost dišnih putova, te medicinski nadzor sve dok se simptomi potpuno ne povuku.

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

Bolesnici s anamnezom angioedema koji nije bio povezan s uporabom ACE inhibitora mogu imati povećani rizik za razvoj angioedema dok uzimaju ACE inhibitore (vidjeti dio 4.3.).

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 H Mibe. Liječenje Lizinoprilom H Mibe ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Istodobna primjena ACE inhibitora 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.

U bolesnika koji uzimaju tiazide, mogu se javiti reakcije preosjetljivosti bez obzira imaju li ili nemaju alergiju ili bronhalnu astmu u anamnezi.

Pogoršanje ili aktivacija sistemskog eritemskog lupusa zabilježena je tijekom uporabe tiazida.

### ***Desenzibilizacija***

U bolesnika koji su uzimali ACE inhibitore tijekom desenzibilizacije (npr. na otrov opnokrilaca) javljale su se anafilaktoidne reakcije. U tih su se istih bolesnika te reakcije izbjegle privremenom obustavom ACE inhibitora, ali ponovno su se pojavile prilikom nehotične ponovne primjene ACE inhibitora.

### ***Neutropenija/agranulocitoza***

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija zabilježene su u bolesnika koji su uzimali ACE inhibitore. U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom i bez komplikacija, neutropenija se pojavljuje rijetko. Neutropenija i agranulocitoza su reverzibilne nakon prestanka uzimanja ACE inhibitora.

Lizinopril treba koristiti s posebnim oprezom u bolesnika s kolagenim vaskularnim bolestima, bolesnika koji uzimaju imunosupresive, alopurinol ili prokainamid, te u bolesnika koji imaju kombinaciju spomenutih čimbenika rizika, osobito ako imaju i oštećenje bubrežne funkcije. Zabilježeno je da su neki od tih bolesnika razvili ozbiljne infekcije, koje u određenom broju slučajeva nisu reagirale na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko takvi bolesnici uzimaju lizinopril, savjetuje se periodička kontrola broja leukocita, a bolesnike treba educirati da odmah prijave bilo koji znak infekcije.

### ***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 boli u oku i obično se javljaju nekoliko sati do nekoliko tjedana nakon početka uzimanja lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje sastoji se od što ranijeg prestanka uzimanja lijeka. Ako intraokularni tlak ostaje nekontroliran, potrebno je razmotriti hitno medicinsko ili kirurško liječenje. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili peniciline.

### ***Rasa***

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

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

### ***Kašalj***

Uz primjenu ACE inhibitora zabilježen je karakterističan kašalj koji je neproduktivan, perzistentan i nestaje nakon prekida uzimanja ACE inhibitora. Prilikom diferencijalne dijagnoze kašlja potrebno je uzeti u obzir i kašalj induciran ACE inhibitorima.

### ***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 Lizinopril H Mibe i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

### ***Litij***

Ne preporučuje se istodobna primjena ACE inhibitora i litija (vidjeti dio 4.5.).

### ***Anti-doping test***

Hidroklorotiazid koji se nalazi u ovom lijeku može uzrokovati pozitivan analitički rezultat anti-doping testa.

### ***Trudnoća***

ACE inhibitore se ne smije uvoditi u terapiju tijekom trudnoće. Ako nastavak liječenja ACE inhibitorom nije nužan, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju dobiti zamjenski antihipertenzivni lijek koji ima ustanovljenu sigurnost primjene u trudnoći. Kada se ustanovi trudnoća, uzimanje ACE inhibitora treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti s odgovarajućom zamjenskom antihipertenzivnom terapijom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

### ***Pomoćna tvar s poznatim učinkom***

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**

### ***Drugi antihipertenzivni lijekovi***

Kod istodobne primjena s drugim antihipertenzivnim lijekovima, može doći do aditivnog učinka na pad krvnog tlaka. Istodobna primjena glicerilnitrata, drugih nitrata ili drugih vazodilatatora može dodatno smanjiti krvni tlak.

Kombinaciju lizinoprila i lijekova koji sadrže aliskiren treba izbjegavati (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

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

### ***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), vildagliptinom ili aktivatorom tkivnog plazminogena može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4.).



### **Litij**

Prilikom istodobne primjene litija i ACE inhibitora zabilježeni su reverzibilno povećanje koncentracije litija u serumu i toksičnost litija. Diuretici i ACE inhibitori smanjuju bubrežni klirens litija te predstavljaju visok rizik za toksičnost litija. Istodobna primjena kombinacije lizinopрила i hidroklorotiazida s litijem se stoga ne preporučuje. Međutim, ako je ona neophodna, potrebna je pažljiva kontrola razine litija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

### **Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij te drugi lijekovi koji mogu povećati razinu kalija u serumu**

Gubitak kalija koji nastaje tijekom liječenja tiazidskim diureticima obično je umanjen zbog svojstva lizinopрила da štedi kalij. Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih Lizinoprilom H Mibe može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povisiti vrijednosti kalija u serumu, osobito u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili dijabetesom mellitusom. Potreban je oprez i kada se Lizinopril H Mibe primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju 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 Lizinopрила H Mibe s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

### **Lijekovi koji mogu izazvati torsades de pointes**

Hidroklorotiazid i lijekove koji mogu izazvati *torsades de pointes* (npr. neki antiaritmici, neki antipsihotici i dr.) treba istodobno primjenjivati s oprezom zbog rizika od hipokalijemije.

### **Triciklički antidepressivi/antipsihotici/anestetiци**

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

### **Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), uključujući acetilsalicilatnu kiselinu**

Kronična primjena NSAIL-a (selektivni inhibitori ciklooksigenaze-2, acetilsalicilatna kiselina u dozi >3 g/dan i neselektivni NSAIL-i) može smanjiti antihipertenzivni i diuretski učinak ACE inhibitora i tiazidskih diuretika. NSAIL-i i ACE inhibitori imaju aditivni učinak na povećanje serumskog kalija i mogu dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije. Ovaj učinak je obično reverzibilan. Rijetko može doći do akutnog zatajenja bubrega, osobito u bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom kao što su stariji i dehidrirani bolesnici.

### **Zlato**

U bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore, nakon injekcije zlata (npr. natrijev aurotiomalat), češće su zabilježene nitritoidne reakcije (simptomi vazodilatacije uključujući crvenilo lica, mučninu, omaglicu i hipotenziju, koji mogu biti vrlo teški).

### **Simpatomimetici**

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora. Tiazidi mogu smanjiti arterijski odgovor na noradrenalin, ali ne u toj mjeri da spriječe njegovu terapijsku učinkovitost.

### **Antidijabetici**

Terapija tiazidskim diureticima može štetno djelovati na toleranciju glukoze. Čini se da se ovo češće javlja tijekom prvih tjedana istodobne primjene, te u bolesnika s narušenom bubrežnom funkcijom. Potrebe dijabetičara za antidijabeticima, uključujući inzulin, mogu biti povećane, smanjene ili nepromijenjene.

Tiazidski diuretici mogu pojačati hiperglikemijski učinak diazoksida.

### **Amfotericin B (parenteralni), karbenoksolon, kortikosteroidi, kortikotropin (ACTH) ili stimulirajući laksativi**

Hipokalijemijski učinak hidroklorotiazida može biti povećan istodobnom primjenom lijekova povezanih s gubitkom kalija i hipokalijemijom (npr. drugi kaliuretici, laksativi, amfotericin, karbenoksolon, salicilatna kiselina i derivati).

Hipokalijemija se može razviti tijekom istodobne primjene s kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (ACTH).

#### ***Kalcijeve soli***

Tiazidski diuretici mogu povećati vrijednosti kalcija u serumu zbog smanjenog izlučivanja. Ako se dodaci kalcija ili vitamin D moraju propisati, treba pratiti serumsku razinu kalcija te prilagoditi dozu prema potrebi.

#### ***Srčani glikozidi***

Hipokalijemija može senzibilizirati ili pojačati reakciju srca na toksična djelovanja digitalisa (npr. povećana ventrikularna iritabilnost).

#### ***Kolestiramin i kolestipol***

Ovi lijekovi mogu usporiti ili smanjiti apsorpciju hidroklorotiazida. Stoga sulfonamidne diuretike treba uzimati najmanje 1 sat prije ili 4-6 sati nakon uzimanja kolestiramina i/ili kolestipola.

#### ***Nedepolarizirajući mišićni relaksansi***

Tiazidi mogu pojačati odgovor na nedepolarizirajuće relaksanse skeletnih mišića (npr. tubokurarin).

#### ***Trimetoprim***

Istodobna primjena ACE inhibitora i tiazida s trimetoprimom povećava rizik za razvoj hiperkalijemije.

#### ***Sotalol***

Tiazidima izazvana hipokalijemija 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***

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina povećava se rizik od oštećenja bubrega i može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Istodobno liječenje s ciklosporinom može povećati rizik od hiperuricemije i komplikacija gihta.

#### ***Heparin***

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

#### ***Lovastatin***

Istodobna primjena ACE inhibitora i lovastatina povećava rizik za razvoj hiperkalijemije.

#### ***Citostatici, imunosupresivi, prokainamid***

Tiazidi mogu smanjiti renalno izlučivanje citotoksičnih lijekova (npr. ciklofosfamida, metotreksata) i potencirati njihove mijelosupresivne učinke (vidjeti dio 4.4.).

#### ***Ostale istodobne primjene***

Tiazidi mogu povećati rizik od neželjenih učinaka amantadina.

Posturalna hipotenzija može se pogoršati istodobnim uzimanjem alkohola, barbiturata ili anestetika.



### ***Sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima***

Lijekovi koji sadrže lizinopril i hidroklorotiazid mogu imati blagi do umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.7.).

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

#### ***ACE inhibitori:***

Primjena ACE inhibitora se ne preporučuje u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.4.).  
Primjena ACE inhibitora je kontraindicirana u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Epidemiološki dokazi vezani uz rizik od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima u prvom tromjesečju trudnoće nisu dovoljni za donošenje zaključka. Ipak, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Ako nastavak liječenja ACE inhibitorom nije nužan, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju dobiti zamjenski antihipertenzivni lijek koji ima ustanovljenu sigurnost primjene u trudnoći. Kada se ustanovi trudnoća, uzimanje ACE inhibitora treba odmah prekinuti te, ako je moguće, započeti s odgovarajućom zamjenskom antihipertenzivnom terapijom.

Poznato je da izloženost ACE inhibitorima u drugom i trećem tromjesečju trudnoće može uzrokovati fetotoksičnost (oslabljena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje osifikacije lubanje) i neonatalnu toksičnost (hipotenzija, zatajenje bubrega, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3.).

Ako dođe do izlaganja ACE inhibitorima od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuju se ultrazvučne kontrole bubrežne funkcije i razvoja lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

#### ***Hidroklorotiazid:***

Iskustvo s primjenom hidroklorotiazida tijekom trudnoće, osobito u prvom tromjesečju, je ograničeno. Ispitivanja na životinjama su nedovoljna.

Hidroklorotiazid prolazi kroz placentu. S obzirom na farmakološki mehanizam djelovanja hidroklorotiazida, njegova primjena u drugom i trećem tromjesečju može kompromitirati fetoplacentarnu perfuziju i uzrokovati fetalne i neonatalne učinke poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti kod gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od smanjenja volumena plazme i hipoperfuzije posteljice, a bez povoljnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti kod esencijalne hipertenzije u trudnica, osim u rijetkim slučajevima kada nije moguće primijeniti niti jedno drugo liječenje.

### Dojenje

#### ***ACE inhibitori:***

S obzirom da nema dostupnih informacija vezanih uz uzimanje lizinopрила/hidroklorotiazida tijekom dojenja, ova se kombinacija ne preporučuje, te je potrebno primijeniti drugi lijek s poznatim sigurnosnim profilom za primjenu tijekom dojenja, osobito kada se radi o dojenju novorođenčeta ili prerano rođenog djeteta.

### **Hidroklorotiazid:**

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Tiazidi u visokim dozama, izazivanjem intenzivne diureze, mogu inhibirati proizvodnju mlijeka. Uzimanje lizinopril/hidroklorotiazida tijekom dojenja se ne preporučuje. Ako se lizinopril/hidroklorotiazid uzima tijekom dojenja, doze bi trebale biti najniže moguće.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Kao i ostali antihipertenzivi, kombinacija lizinopril/hidroklorotiazid može imati blagi do umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. To se može dogoditi osobito na početku liječenja, prilikom promjene doze, te u kombinaciji s alkoholom, ali ovi su učinci ovisni o osjetljivosti pojedinca.

Prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima treba uzeti u obzir mogućnost pojave umora ili omaglice.

### **4.8. Nuspojave**

Sljedeće nuspojave su prijavljene tijekom uzimanja lizinopрила i/ili hidroklorotiazida. Navedene su po organskim sustavima i učestalosti. Učestalost je definirana prema kategorijama: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Najčešće zabilježene nuspojave su kašalj, omaglica, hipotenzija i glavobolja koje se mogu javiti u 1 do 10 % bolesnika. Nuspojave u kliničkim ispitivanjima su obično bile blage i prolazne i u većini slučajeva nisu zahtijevale prekid terapije.

### **Lizinopril:**

POREMEĆAJI KRVI I LIMFNOG SUSTAVA	<b>rijetko:</b> smanjena koncentracija hemoglobina, smanjen hematokrit  <b>vrlo rijetko:</b> depresija koštane srži, anemija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza (vidjeti dio 4.4.), hemolitička anemija, limfadenopatija, autoimuna bolest
POREMEĆAJI IMUNOLOŠKOG SUSTAVA	<b>nepoznato:</b> anafilački/anafilaktoidna reakcija
ENDOKRINI POREMEĆAJI	<b>rijetko:</b> sindrom neprimjerenog izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. SIADH - <i>Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion</i> )
POREMEĆAJI METABOLIZMA I PREHRANE	<b>vrlo rijetko:</b> hipoglikemija
PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI	<b>manje često:</b> poremećaji spavanja, promjene raspoloženja  <b>rijetko:</b> mentalna smetenost  <b>nepoznato:</b> simptomi depresije, halucinacije
POREMEĆAJI ŽIVČANOG	<b>često:</b>

SUSTAVA	omaglica, glavobolja, sinkopa  <b>manje često:</b> parestezije, poremećaj okusa  <b>rijetko:</b> poremećaj njuha
POREMEĆAJI UHA I LABIRINTA	<b>manje često:</b> vrtoglavica
SRČANI POREMEĆAJI	<b>manje često:</b> infarkt miokarda ili cerebrovaskularni inzult, vjerojatno kao posljedica prekomjerne hipotenzije u bolesnika s visokim rizikom (vidjeti dio 4.4.), palpitacije, tahikardija
KRVOŽILNI POREMEĆAJI	<b>često:</b> ortostatski efekti (uključujući ortostatsku hipotenziju)  <b>manje često:</b> Raynaudov sindrom  <b>nepoznato:</b> crvenilo praćeno osjećajem vrućine
POREMEĆAJI DIŠNOG SUSTAVA, PRSIŠTA I SREDOPRSJA	<b>često:</b> kašalj (vidjeti dio 4.4.)  <b>manje često:</b> rinitis  <b>vrlo rijetko:</b> bronhospazam, sinusitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija
POREMEĆAJI PROBAVNOG SUSTAVA	<b>često:</b> proljevanje, povraćanje  <b>manje često:</b> mučnina, bol u abdomenu, smetnje probave  <b>rijetko:</b> suha usta  <b>vrlo rijetko:</b> pankreatitis, intestinalni angioedem
POREMEĆAJI JETRE I ŽUČI	<b>manje često:</b> povišene vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina <b>vrlo rijetko:</b> hepatitis - hepatocelularni ili kolestatski, žutica, zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4.) *
POREMEĆAJI KOŽE I POTKOŽNOG TKIVA	<b>manje često:</b> osip, svrbež <b>rijetko:</b> preosjetljivost/angioneurotski edem: angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa (vidjeti dio 4.4.), urtikarija, alopecija, psorijaza  <b>vrlo rijetko:</b> dijaforeza, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, eritema multiforme, kožni

	pseudolimfom**
POREMEĆAJI BUBREGA I MOKRAĆNOG SUSTAVA	<b>često:</b> poremećaj funkcije bubrega <b>rijetko:</b> uremija, akutno zatajenje bubrega <b>vrlo rijetko:</b> oligurija/anurija
POREMEĆAJI REPRODUKTIVNOG SUSTAVA I DOJKI	<b>manje često:</b> impotencija <b>rijetko:</b> ginekomastija
OPĆI POREMEĆAJI I REAKCIJE NA MJESTU PRIMJENE	<b>manje često:</b> astenija, umor
PRETRAGE	<b>manje često:</b> povećanje razine ureje u krvi i serumskog kreatinina, hiperkalijemija <b>rijetko:</b> hiponatrijemija

\* Vrlo rijetko je zabilježeno da je u nekih bolesnika hepatitis napredovao do zatajenja jetre. Bolesnici koji razviju žuticu ili značajno povećanje razine jetrenih enzima moraju prekinuti uzimanje kombinacije lizinopril/hidroklorotiazid te ih se treba nastaviti pažljivo pratiti.

\*\* Zabilježena je skupina simptoma koja uključuje jedan ili više od navedenih simptoma: povišena tjelesna temperatura, vaskulitis, mialgija, artralgija/artritis, pozitivna antinuklearna antitijela (ANA), povišena sedimentacija eritrocita, eozinofilija i leukocitoza, osip, fotoosjetljivost ili druge kožne promjene.

#### **Hidroklorotiazid:**

INFEKCIJE I INFESTACIJE	<b>nepoznato:</b> sijaloadenitis
DOBROĆUDNE, ZLOĆUDNE I NESPECIFICIRANE NOVOTVORINE (UKLJUČUJUĆI CISTE I POLIPE)	<b>nepoznato:</b> nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)
POREMEĆAJI KRVI I LIMFNOG SUSTAVA	<b>nepoznato:</b> leukopenija, neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, hemolitička anemija, depresija koštane srži
POREMEĆAJI METABOLIZMA I PREHRANE	<b>nepoznato:</b> anoreksija, hiperglikemija, glikozurija, hiperuricemija, poremećaj ravnoteže elektrolita (uključujući hiponatrijemiju, hipokalijemiju, hipokloremijsku alkalozu i hipomagnezijemiju), povećane vrijednosti kolesterola i triglicerida, giht
PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI	<b>nepoznato:</b> nemir, depresija, poremećaj spavanja

POREMEĆAJI ŽIVČANOG SUSTAVA	<b>nepoznato:</b> gubitak apetita, parestezija, ošamućenost
POREMEĆAJI OKA	<b>nepoznato:</b> ksantopsija, prolazno zamagljen vid, akutna miopija i akutni glaukom zatvorenog kuta, efuzija žilnice
POREMEĆAJI UHA I LABIRINTA	<b>nepoznato:</b> vrtoglavica
SRČANI POREMEĆAJI	<b>nepoznato:</b> posturalna hipotenzija
KRVOŽILNI POREMEĆAJI	<b>nepoznato:</b> nekrotizirajući angiitis (vaskulitis, kutani vaskulitis)
POREMEĆAJI DIŠNOG SUSTAVA, PRSIŠTA I SREDOPRSJA	<b>nepoznato:</b> respiratorni distres (uključujući pneumonitis i plućni edem)  <b>vrlo rijetko:</b> akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4))
POREMEĆAJI PROBAVNOG SUSTAVA	<b>nepoznato:</b> iritacija želuca, proljev, konstipacija, pankreatitis
POREMEĆAJI JETRE I ŽUČI	<b>nepoznato:</b> žutica (intrahepatalna kolestatska žutica)
POREMEĆAJI KOŽE I POTKOŽNOG TKIVA	<b>nepoznato:</b> reakcije fotoosjetljivosti, osip, sistemski eritemski lupus, kožne reakcije slične eritemskom lupusu, reaktivacija kožnog eritemskog lupusa, urtikarija, anafilaktičke reakcije, toksična epidermalna nekroliza
POREMEĆAJI MIŠIĆNO-KOŠTANOG SUSTAVA I VEZIVNOG TKIVA	<b>nepoznato:</b> mišićni spazmi, mišićna slabost
POREMEĆAJI BUBREGA I MOKRAĆNOG SUSTAVA	<b>nepoznato:</b> poremećaj funkcije bubrega, intersticijski nefritis
OPĆI POREMEĆAJI I REAKCIJE NA MJESTU PRIMJENE	<b>nepoznato:</b> povišena tjelesna 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

##### Simptomi

Podaci o predoziranju kod ljudi su ograničeni. Simptomi vezani uz predoziranje ACE inhibitorima mogu uključivati hipotenziju, cirkulatorni šok, poremećaj ravnoteže elektrolita, zatajenje bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, omaglicu, anksioznost i kašalj.

Dodatni simptomi, zbog predoziranja hidroklorotiazidom, uključuju povećanu diurezu, poremećaj svijesti (uključujući komu), konvulzije, parezu, srčane aritmije i zatajenje bubrega.

Ako je primijenjen i digitalis, hipokalijemija može pojačati srčane aritmije.

##### Upravljanje predoziranjem

Preporučuje se liječenje intravenskom infuzijom fiziološke otopine. Ako je prisutna hipotenzija, bolesnika treba staviti u ležeći položaj. Može se razmotriti i liječenje infuzijom angiotenzina II i/ili intravenskim katekolaminom. Ukoliko nije prošlo puno vremena od ingestije tableta, potrebno je poduzeti mjere za uklanjanje lijeka (npr. izazivanje povraćanja, lavaža želuca, primjena apsorbenata i natrijevog sulfata). Lizinopril se može ukloniti iz cirkulacije hemodijalizom (vidjeti dio 4.4.). Ukoliko je bradikardija rezistentna na liječenje, indiciran je *pacemaker*. Potrebno je učestalo pratiti vitalne znakove, elektrolite i kreatinin u serumu.

Bradikardiju ili opsežnu vagalnu reakciju treba liječiti atropinom.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, ACE inhibitori i diuretici.

ATK oznaka: C09BA03

Lizinopril H Mibe je kombinacija fiksnih doza koja sadrži lizinopril, inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) i hidroklorotiazid, tiazidski diuretik. Obje komponente lijeka imaju komplementarno djelovanje te pokazuju aditivan antihipertenzivni učinak.

##### ***Lizinopril***

##### Mehanizam djelovanja

Lizinopril je inhibitor peptidil-dipeptidaze. Inhibira enzim konvertaze angiotenzina (ACE) koji katalizira pretvorbu angiotenzina I u vazokonstriktorski peptid, angiotenzin II. Angiotenzin II također potiče lučenje aldosterona iz kore nadbubrežne žlijezde. Inhibicija ACE dovodi do smanjene koncentracije angiotenzina II, što rezultira smanjenom vazopresornom aktivnosti i smanjenim izlučivanjem aldosterona. Smanjeno izlučivanje aldosterona može rezultirati povećanjem koncentracije kalija u serumu.

##### Farmakodinamički učinci

Antihipertenzivni učinak lizinoprila prvenstveno je posljedica supresije sustava renin-angiotenzin-aldosteron, no lizinopril djeluje antihipertenzivno i u onih bolesnika s niskom koncentracijom renina. Enzim konvertaze angiotenzina (ACE) istovjetan je kininazi II, enzimu koji razgrađuje bradikinin. Još nije objašnjen značaj porasta koncentracije bradikinina, snažnog vazodilatirajućeg peptida, u terapijskom učinku lizinoprila.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su 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 (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom 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 su oboje numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a i 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***

#### Mehanizam djelovanja

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik i antihipertenziv. Djeluje na mehanizam distalnih tubula bubrega tako da inhibira reapsorpciju elektrolita i povećava izlučivanje natrija i klorida u približno jednakim količinama. Natriureza može biti praćena određenim gubitkom kalija i bikarbonata. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja tiazida je nepoznat.

#### Farmakodinamički učinci

Tiazidi obično ne djeluju na normalni krvni tlak.

#### 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 dokazana 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 pojedinačnih komponenti. Kombinirana tableta je bioekvivalentna istodobnoj primjeni svake komponente odvojeno.

### ***Lizinopril***

#### Apsorpcija

Maksimalna koncentracija lizinopрила u serumu postiže se unutar 7 sati nakon oralne primjene, no primijećen je trend malo odgođenog postizanja maksimalne koncentracije u bolesnika s akutnim infarktom miokarda. Na temelju koncentracije lizinopрила u urinu, prosječni opseg apsorpcije lizinopрила je približno 25%, s interindividualnom varijabilnošću (6 - 60%) u ispitanom rasponu doza (5 do 80 mg). Apsolutna bioraspoloživost je smanjena oko 16% u bolesnika sa zatajenjem srca.

Hrana ne utječe na apsorpciju lizinopрила.

#### Distribucija

Smatra se da se lizinopril ne veže na proteine plazme, osim na cirkulirajući angiotenzin-konvertirajući enzim (ACE).

Ispitivanja na štakorima pokazala su da lizinopril slabo prolazi krvno-moždanu barijeru.

#### Eliminacija

Lizinopril se ne metabolizira pa se izlučuje u urinu u gotovo nepromijenjenom obliku.

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

#### Oštećenje funkcije jetre

Oštećena funkcija jetre u bolesnika s cirozom zbog smanjenog klirensa dovodi do smanjene apsorpcije lizinopрила (oko 30% prema nalazu u urinu) te do povećane izloženosti (oko 50%) u usporedbi sa zdravim osobama.

#### Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega izlučivanje lizinopрила, koji se izlučuje putem bubrega, je smanjeno. Međutim, to ima klinički značaj samo kada je glomerularna filtracija <30 ml/min.

Tablica 1. Farmakokinetički parametri lizinopрила kod različitih grupa bubrežnih bolesnika nakon višekratnog uzimanja doze od 5 mg lizinopрила

Bubrežna funkcija mjerena klirensom kreatinina	n	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (h)	AUC (0-24 h) (ng/h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)
>80 ml/min	6	40,3	6	492±172	6,0±1,1
30-80 ml/min	6	36,6	8	555±364	11,8±1,9
5-30 ml/min	6	106,7	8	2228±938	19,5±5,2

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.

#### Srčano zatajenje

U bolesnika sa zatajenjem srca postoji povećana izloženost lijeku u usporedbi sa zdravim osobama (povećanje AUC za prosječno 125%), međutim, na temelju nalaza lizinopрила u urinu, u tih bolesnika apsorpcija lizinopрила je smanjena za oko 16% u usporedbi sa zdravim osobama.

#### 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 kroz najmanje 24 sata praćene razine hidroklorotiazida u plazmi, zabilježeno vrijeme poluživota u plazmi variralo je između 5,6 i 14,8 sati.

Najmanje 61% doze hidroklorotiazida se izluči nepromijenjeno unutar 24 sata. Nakon oralne primjene hidroklorotiazida, diureza počinje unutar 2 sata, vrhunac je nakon 4 sata, a traje 6-12 sati.

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

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

I lizinopril i hidroklorotiazid su lijekovi za koje postoji veliko kliničko iskustvo, kako pojedinačno (monoterapija), tako i u kombinaciji. Sve relevantne informacije značajne za propisivača sadržane su u drugim dijelovima ovog sažetka opisa svojstava lijeka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### ***Lizinopril H Mibe 10 mg/12,5 mg tablete:***

manitol (E421)  
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat  
škrob, prethodno geliran  
karmelozanatrij, umrežena  
magnezijev stearat  
željezov oksid, žuti (E172)  
željezov oksid, crveni (E172)

#### ***Lizinopril H Mibe 20 mg/12,5 mg tablete:***

manitol (E421)  
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat  
škrob, prethodno geliran  
karmelozanatrij, umrežena  
magnezijev stearat

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nema zabilježenih

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

#### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

30 (3x10) tableta u PVC/PVDC/Al blisteru

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10 000 Zagreb

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

Lizinopril H Mibe 10 mg/12,5 mg tablete: HR-H-493698039

Lizinopril H Mibe 20 mg/12,5 mg tablete: HR-H-822427138

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:

23. studenog 2005. (Lizinopril H Mibe 10 mg/12,5 mg tablete),

17. studenog 2005. (Lizinopril H Mibe 20 mg/12,5 mg tablete).

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. travnja 2016.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

18. ožujka 2022.