

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

Lizopril<sup>®</sup> H, 10 mg/12,5 mg, tablete

Lizopril<sup>®</sup> H, 20 mg/12,5 mg, tablete

INN: lizinopril/hidrohlortiazid

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Lizopril H 10 mg/12,5 mg tableta:

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

Lizopril H 20 mg/12,5 mg tableta:

Jedna tableta sadrži: 20 mg lizinopрила u obliku lizinopril, dihidrata i 12,5 mg hidrohlortiazida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta.

Lizopril H 10 mg/12,5 mg tableta: svetložuta do žuta tableta, heksagonalnog oblika, bikonveksna, sa utisnutom podeonom linijom.

Lizopril H 20 mg/12,5 mg tableta: svetloružičasta do ružičasta tableta, heksagonalnog oblika, bikonveksna, sa utisnutom podeonom linijom.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Lek Lizopril H je indikovano u terapiji blage do umerene hipertenzije kod odraslih pacijenata kod kojih je postignuta odgovarajuća kontrola sa pojedinačnim komponentama leka primenom u dozama koje se mogu postići pomoću leka Lizopril H.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Uobičajena doza je jedna tableta, primenjena jednom dnevno. Lek Lizopril H, kao i ostale lekove koji se primenjuju jednom dnevno treba uzeti u približno isto vreme svakog dana.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Tiazidni diuretici mogu biti nepogodni diuretici za primenu kod pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom i nisu efikasni kod pacijenata čije su vrednosti klirensa kreatinina 30 mL/min ili niže (umerena i teška bubrežna insuficijencija).

#### *Stariji pacijenti*

Ne zahteva se prilagođavanje doziranja kod starijih pacijenata.

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

#### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost primene kod dece nisu ustanovljene.

#### Način primene

Lek je namenjen za oralnu upotrebu.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Preosetljivost na bilo koji drugi lek iz grupe ACE inhibitora.
- Preosetljivost na bilo koji lek iz grupe sulfonamida.
- Angioneurotski edem u anamnezi povezan sa prethodnim lečenjem ACE inhibitorima.
- Istovremena primena sa sakubitrilom/valsartanom. Terapija lekom Lizopril H ne sme započeti pre nego što prođe 36 sati nakon primene poslednje doze sakubitrila/valsartana (videti odeljke 4.4 i 4.5).
- Hereditarni ili idiopatski angioedem.
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6).
- Teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 mL/min).
- Anurija.
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Istovremena primena leka Lizopril H sa lekovima koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod pacijenata sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (videti odeljke 4.5 i 5.1).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Nemelanomski karcinom kože

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

Pacijente koji uzimaju hidrohloriazid potrebno je informisati o riziku od NMSC-a i savetovati da redovno proveravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije i da hitno prijave svaku

sumnjivu leziju na koži. Pacijente treba posavetovati o mogućim preventivnim merama, kao što je ograničena izloženost sunčevoj svetlosti i UV zracima i, u slučaju izloženosti, korišćenje odgovarajuće zaštite, radi minimiziranja rizika od karcinoma kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Takođe može da bude potrebno da se razmotri opravdanost primene hidrohlorotiazida kod pacijenata koji su ranije imali NMSC (videti odeljak 4.8.).

#### Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija retko se javlja kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom, ali se češće javlja kod pacijenata kod kojih postoji gubitak tečnosti i elektrolita, kao što su pacijenti koji uzimaju diuretike, pacijenti koji su na dijeti sa ograničenim unosom soli, pacijenti na dijalizi ili pacijenti kod kojih je došlo do gubitka tečnosti povraćanjem i dijarejom ili imaju tešku renin-zavisnu hipertenziju (videti odeljke 4.5 i 4.8). Kod ovih pacijenata redovno određivanje serumskih elektrolita treba da se obavlja u odgovarajućim vremenskim intervalima. Kod pacijenata sa povećanim rizikom nastanka simptomatske hipotenzije početak terapije i prilagođavanje doze treba da se prati pod strogim lekarskim nadzorom. Posebna pažnja je potrebna kod pacijenata sa ishemijskim oboljenjima srca ili cerebrovaskularnim oboljenjima, jer kod njih prekomerni pad krvnog pritiska može dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog insulta.

Ako se pojavi hipotenzija, pacijenta treba staviti u ležeći položaj, i ako je neophodno primeniti intravensku infuziju fiziološkog rastvora. Prolazan pad krvnog pritiska nije kontraindikacija za primenu sledeće doze leka. Nakon uspostavljanja efektivnog volumena krvi i vrednosti krvnog pritiska, lečenje se može nastaviti primenom manjih doza leka ili primenom monoterapije.

Kod nekih pacijenata sa insuficijencijom srca koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, može doći do dodatnog pada sistemskog krvnog pritiska uz primenu lizinoprila. Taj efekt se može predvideti, a obično nije razlog za prekid lečenja. Ako hipotenzija postane simptomatična, može biti potrebno smanjiti dozu i/ili prekinuti lečenje sa kombinacijom lizinoprila i hidrohlorotiazida.

#### Stenoza aortne i mitralne valvule/hipertrofična kardiomiopatija

Kao i ostale ACE inhibitore, lizinopril treba s oprezom primenjivati kod pacijenata sa stenozom mitralne valvule i opstrukcijom izlaznog trakta leve komore, kao što su aortna stenoza ili hipertrofična kardiomiopatija.

#### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjenja bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena zato se ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1).

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

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

### Oštećena bubrežna funkcija

Tiazidni diuretici nisu efikasni za lečenje pacijenata čije su vrednosti klirensa kreatinina 30 mL/min ili niže (umerena ili teška bubrežna insuficijencija).

Lizinopril/hidrohlorotiazid ne treba primenjivati kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina  $\leq$  80 mL/min) sve dok se titracijom pojedinačnim komponentama ne pokaže potreba za primenom doze prisutne u fiksnoj kombinaciji.

Hipotenzija koja se javlja na početku lečenja ACE inhibitorima, može kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom dovesti do daljeg oštećenja bubrežne funkcije. Akutno oštećenje bubrega, obično reverzibilno, bilo je zabeleženo u ovakvim situacijama.

Kod nekih pacijenata sa bilateralnom ili unilateralnom stenozom bubrežne arterije, a koji su lečeni ACE inhibitorima može doći do porasta koncentracije uree i kreatinina u serumu, obično reverzibilnih nakon prekida lečenja. Ova pojava je češća kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Ako je takođe prisutna i renovaskularna hipertenzija postoji povećan rizik od teške hipotenzije i bubrežne insuficijencije. Kod takvih pacijenata početak lečenja treba započeti pod strogim lekarskim nadzorom primenom manjih doza i pažljivom titracijom doze. Pošto lečenje diureticima može doprineti pojavi bubrežne insuficijencije, preporučuje se kontrola bubrežne funkcije tokom prvih nekoliko nedelja primene lizinopril/hidrohlorotiazid terapije.

Kod nekih hipertenzivnih pacijenata i bez postojećeg oboljenja bubrega, a kod istovremene primene lizinopriila sa diuretikom, obično dolazi do blagog i prolaznog povećanja uree i serumskog kreatinina.

Ovo se češće javlja kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem bubrežne funkcije. Smanjenje doze i/ili prekid primene diuretika i/ili lizinopriila može biti potrebno.

### Prethodna terapija diureticima

Terapiju diureticima potrebno je prekinuti 2-3 dana pre početka lečenja lizinopril/hidrohlorotiazidom. Ukoliko to nije moguće, lečenje započeti samo lizinoprilom u dozi od 5 mg na dan.

### Transplantacija bubrega

Nema iskustva o primeni ovog leka kod pacijenata sa nedavno izvršenom transplantacijom bubrega, zato ga ne treba primenjivati.

### Anafilaktoidne reakcije kod pacijenata na hemodijalizi

Primena lizinopril/hidrohlorotiazida nije indikovana za primenu kod pacijenata na hemodijalizi. Zabeležena je pojava anafilaktoidnih reakcija kod pacijenata koji prolaze kroz određene postupke hemodijalize (npr. sa membranama visokog protoka AN 69 i afereza lipoproteina male gustine pomoću dekstran sulfata) i istovremeno se leče ACE inhibitorima. Kod ovih pacijenata treba razmotriti primenu drugih vrsta membrana za dijalizu ili grupa antihipertenzivnih lekova.

### Anafilaktoidne reakcije u vezi sa aferezom lipoproteinima male gustoće

U retkim prilikama, kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima tokom afereze lipoproteinima male gustine pomoću dekstran sulfata, došlo je do anafilaktičkih reakcija koje ugrožavaju život. Ova pojava može se izbeći privremenim prekidom lečenja ACE inhibitorima pre svake afereze.

### Bolesti jetre

Tiazidne diuretike treba s oprezom primenjivati kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili progresivnim oboljenjem jetre, jer čak i male promene u ravnoteži tečnosti i elektrolita mogu dovesti do nastanka hepatičke kome (videti odeljak 4.3). Retko, ACE inhibitori su bili povezani sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom ili hepatitisom i progredira ka fulminantnoj nekrozi, ponekad i sa smrtnim ishodom. Mehanizam ovog sindroma nije jasan. Pacijenti koji se leče lizinopril/hidrohlortiazidom, a kod kojih se razvije žutica ili značajno povećanje hepatičkih enzima, treba da prekinu primenu ovog leka i treba da budu pod odgovarajućim medicinskim nadzorom.

### Hirurški zahvati/anestezija

Tokom hirurškog zahvata ili anestezije lekovima koji uzrokuju hipotenziju, lizinopril može da blokira formiranje angiotenzina II i na taj način kompenzuje oslobađanje renina. Ukoliko dođe do hipotenzije usled ovog mehanizma, stanje se može korigovati povećanjem volumena tečnosti u organizmu.

### Metabolički i endokrini efekti

Lečenje ACE inhibitorima i tiazidnim diureticima može uticati na toleranciju glukoze, te je zbog toga potrebno prilagoditi dozu antidijabetika uključujući i insulin. Kod dijabetičara lečenih oralnim antidijabeticima ili insulinom, vrednost glikemije treba pažljivo pratiti tokom prvog meseca lečenja ACE inhibitorima. Latentni dijabetes može postati manifestni tokom terapije tiazidnim diureticima.

Povišene vrednosti holesterola i triglicerida mogu biti povezane sa lečenjem tiazidnim diureticima.

Kod nekih pacijenata terapija tiazidima može pojačati hiperurikemiju ili giht. Međutim, lizinopril može povećati izlučivanje mokraćne kiseline urinom i time ublažiti hiperurikemijski efekat hidrohlortiazida.

### Poremećaj balansa elektrolita

Periodično određivanje serumskih elektrolita treba obavljati u odgovarajućim intervalima kod pacijenata koji se leče diureticima.

Tiazidi, uključujući hidrohlortiazid, može uzrokovati poremećaj ravnoteže telesnih tečnosti ili elektrolita (hipokalemija, hiponatremija i hipohloremična alkalozna). Upozoravajući znaci poremećaja ravnoteže telesnih tečnosti i elektrolita su suva usta, žeđ, slabost, letargija, pospanost, bol ili grčevi u mišićima, mišićni zamor, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina ili povraćanje. Diluciona hiponatremija može se pojaviti kod edematoznih pacijenata po toplom vremenu. Nedostatak hlorida je uglavnom blag i ne zahteva lečenje. Tiazidi mogu povećati izlučivanje magnezijuma urinom što može dovesti do hipomagnezije.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcijuma urinom i uzrokovati povremeni i blagi porast serumskog kalcijuma. Značajna hiperkalcemija može upućivati na skriveni hiperparatireoidizam. Lečenje tiazidima treba prekinuti pre izvođenja testova za ispitivanje paratireoidne funkcije.

### Hiperkalemija

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalemiju obzirom da inhibiraju oslobađanje aldosterona. Ovaj efekat obično nije od značaja kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom. Međutim, kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom, diabetes mellitus-om i/ili kod pacijenata koji istovremeno uzimaju dodatke kalijuma (uključujući zamenske soli sa sadržajem kalijuma), diuretike koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), te druge lekove povezane sa

povećanjem serumskog kalijuma (npr. heparin, trimetoprim ili kotrimoksazol, takođe poznato kao trimetoprim/sulfametoksazol) i naročito aldosteron antagoniste ili blokatore angiotenzin II receptor, može se pojaviti hiperkalemija.

Diuretike koji štede kalijum i blokatore angiotenzin II receptora treba pažljivo primenjivati kod pacijenata koji uzimaju ACE inhibitore, a serumski kalijum i funkciju bubrega treba nadzirati (videti odeljak 4.5).

#### Pacijenti sa diabetesom

Kod pacijenata sa diabetesom koji se leče oralnim antidiabeticima ili insulinom, potrebna je pažljiva kontrola glikemije tokom prvih meseci lečenja sa ACE inhibitorima (videti odeljak 4.5).

#### Preosetljivost/angioneurotski edem

Angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa retko se javlja kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima, uključujući lizinopril. Može se javiti u bilo kojem periodu tokom lečenja. U takvim slučajevima lečenje lizinoprilom treba odmah prekinuti i hitno preduzeti odgovarajuće mere kako bi se osigurao potpuni oporavak pacijenta. Čak i u onim slučajevima kada je edem zahvatio samo jezik, bez respiratornog distresa, potrebno je duže posmatranje pacijenta, jer lečenje antihistaminicima i kortikosteroidima može biti nedovoljno.

Veoma retko, prijavljeni su slučajevi sa smrtnim ishodom usled angioedema povezanog sa edemom larinksa ili jezika. Kod pacijenata sa edemom jezika, glotisa ili larinksa može doći do opstrukcije disajnih puteva, posebno kod onih sa istorijom hirurškog zahvata na disajnim putevima. U takvim slučajevima treba odmah primeniti hitnu terapiju, koja uključuje primenu adrenalina i/ili održavanje prohodnosti disajnih puteva. Pacijent treba da bude pod strogim medicinskim nadzorom sve do potpunog povlačenja simptoma.

ACE inhibitori uzrokuju veću stopu angioedema kod pacijenata crne rase, u odnosu na pripadnike ostalih rasa.

Povećan rizik od nastanka angioedema imaju pacijenti koji u anamnezi imaju podatak o pojavi angioedema, a koji nije u vezi sa primenom ACE inhibitora (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena ACE inhibitora i sakubitrila/valsartana je kontraindikovana zbog povećanog rizika od angioedema. Lečenje sa sakubitrilom/valsartanom ne sme biti započeto pre nego što prođe 36 sati nakon primene poslednje doze leka Lizopril H. Terapija lekom Lizopril H ne sme početi pre nego što prođe 36 sati nakon primene poslednje doze sakubitrila/valsartana (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Istovremena primena ACE inhibitora i racekadotripla, mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptina, može dovesti do povećanog rizika od angioedema (npr. oticanje dišnih puteva ili jezika, sa ili bez otežanog disanja) (videti odeljak 4.5). Oprez je potreban na početku primene racekadotripla, mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptina, kod pacijenata koji su već na terapiji ACE inhibitorom.

Reakcije preosetljivosti mogu se javiti kod pacijenata koji se leče tiazidnim diureticima, bez obzira na postojanje alergije ili bronhalne astme u anamnezi. Nakon primene tiazidnih diuretika mogu se javiti egzacerbacija ili aktiviranje sistemskog lupusa.

### Desenzibilizacija

Pacijenti koji se leče ACE inhibitorima tokom terapije desenzibilizacije na himenoptere (ose, pčele, obadi, mravi) imaju kontinuiranu anafilaktičku reakciju. Kod istih pacijenata su te reakcije izbegnute kada privremeno nisu uzimali ACE inhibitore, ali su se ponovo pojavile ako su nepažnjom ponovo uzeli ACE inhibitore.

### Neutropenija/agranulocitoza

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija zabeležene su kod pacijenata koji se leče ACE inhibitorima. Kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom i bez drugih komplikacija, neutropenija se retko javlja. Neutropenija i agranulocitoza su reverzibilne nakon prekida lečenja sa ACE inhibitorima. Lizinopril treba primenjivati sa velikim oprezom kod pacijenata sa kolagenim vaskularnim bolestima, na imunosupresivnoj terapiji, kod lečenja alopurinolom ili prokainamidom, ili kod kombinacije ovih otežavajućih faktora, posebno ako već postoji oštećenje bubrežne funkcije. Neki od ovih pacijenata razviju teške infekcije, koje u nekim slučajevima ne odgovaraju na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ako se lizinopril primenjuje kod ovih pacijenata, savetuje se periodično praćenje broja belih krvnih ćelija, a pacijente treba uputiti da prijave bilo koji znak infekcije.

### Rasna pripadnost

ACE inhibitori uzrokuju veću stopu angioedema kod pacijenata crne rase u odnosu na ostale rase.

Kao i ostali ACE inhibitori, lizinopril može biti manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod pacijenata crne nego kod pripadnika ostalih rasa, verovatno zbog veće učestalosti niske vrednosti renina kod pacijenata crne rase sa hipertenzijom.

### Kašalj

Prijavljeni su slučajevi kašlja kod primene ACE inhibitora. Karakteristično je da je kašalj neproduktivni, stalan i povlači se nakon prekida lečenja. Kašalj izazvan primenom ACE inhibitora treba uzeti u obzir kod diferencijalne dijagnoze kašlja.

### Litijum

Generalno, kombinacija ACE inhibitora i litijuma se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

### Antidoping test

Hidrohlortiazid sadržan u ovom leku može uzrokovati pozitivan analitički rezultat na antidoping testu.

### Trudnoća

Lečenje ACE inhibitorima se ne bi trebalo započinjati tokom trudnoće. Pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba terapiju ACE inhibitorima da zamene sa drugim antihipertenzivnim lekovima koji imaju dokazan bezbednosni profil u trudnoći, osim u slučaju kada je terapija ACE inhibitorima neophodna. Nakon što se ustanovi trudnoća, lečenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti, i ukoliko je moguće, započeti terapiju drugim lekovima (videti odeljke 4.3 i 4.6).

### Efuzija sudovnjače, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog ugla:

Lekovi koji sadrže silfonamide ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije sudovnjače i ispada vidnog polja, akutne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog ugla. Simptomi uključuju akutni početak smanjene oštine vida ili bol u oku i obično se javlja u roku od nekoliko sati do nedelja od početka primene leka. Nelečeni akutni glaukom zatvorenog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarni tretman je prekinuti primenu leka što

je brže moguće. Ako se ne postigne kontrola intraokularnog pritiska, možda će biti potrebno promptno razmotriti medicinske ili hirurške tretmane. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog ugla mogu uključivati porodičnu anamnezu alergije na sulfonamid ili penicilin.

#### Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklortiazida zabilježeni su veoma rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući i akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem tipično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon uzimanja hidroklortiazida. Na početku, simptomi uključuju dispneju, groznicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu LOPRILA H i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklortiazid ne treba davati pacijentima koji su prethodno imali ARDS nakon uzimanja hidroklortiazida.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### Antihipertenzivni lekovi

U kombinaciji sa ostalim antihipertenzivnim lekovima, može se javiti dodatno snižavanje krvnog pritiska.

Istovremena primena glicerol trinitrata i ostalih nitrata ili drugih vazodilatatora može dodatno sniziti krvni pritisak.

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

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

#### Lekovi koji mogu povećati rizik od pojave angioedema

Istovremena primena ACE inhibitora i sakubitril/valsartana je kontraindikovana, zbog povećanog rizika od nastanka angioedema (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Istovremena primena ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus), i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidi 4.4).

Istovremena primjena sa aktivatorima tkivnog plazminogena, može povećati rizik od angioedema.

#### Litijum

Reverzibilno povećanje koncentracije litijuma u serumu i toksičnost, prijavljeni su tokom istovremene primene litijuma sa ACE inhibitorima. Diuretici i ACE inhibitori smanjuju renalni klirens litijuma i predstavljaju visok rizik za nastanak toksičnosti litijuma. Kombinacija lizinopрила i hidroklortiazida sa litijumom se zbog toga ne preporučuje, te je potrebno pažljivo praćenje koncentracije litijuma u serumu, ako se pokaže da je primena ove kombinacije neophodna (videti odeljak 4.4).



#### Dodaci kalijuma, diuretici koji štede kalijum ili zamena za so koja sadrži kalijum, te drugi lekovi koji mogu povećati novoe kalijuma u serumu

Efekat tiazidnih diuretika da povećano izlučuju kalijum obično se smanjuje dejstvom lizinopрила da čuva kalijum. Serumski nivoi kalijuma općenito ostaju unutar normalnih vrednosti, ali se u nekim slučajevima ipak javljala hiperkalijemija. Primena diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), dodataka kalijuma, lekova koji štede kalijum ili zamena za so koja sadrži kalijum, posebno kod pacijenata sa smanjenom bubrežnom funkcijom ili dijabetesom, može dovesti do značajnog povećanja serumskog kalijuma. Oprez je takođe potreban kod istovremene primene lizinopрила s drugim lekovima koji povećavaju nivo kalijuma u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je poznato da trimetoprim deluje kao diuretik koji šteti kalijum, poput amilorida. Zbog toga se istovremena primena leka Lizopril H i iznad navedenih lekova ne preporučuje. Ako je potrebna istovremena primena lizinopрила i hidrohloriazida i bilo kojeg od ovih lekova, potreban je oprez uz često praćenje serumskog kalijuma (videti odeljak 4.4).

#### Lekovi koji izazivaju aritmiju tipa *torsades de pointes*

Zbog rizika od hipokalemije oprez je potreban kod istovremene primene hidrohloriazida i lekova koji izazivaju aritmiju tipa *torsades de pointes*, npr. neki antiaritmici, antipsihotici i drugi lekovi za koje se zna da izazivaju *torsades de pointes*.

#### Triciklični antidepresivi/antipsihotici/anestetiци

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

#### Nesteroidni antiinflamatorni/antireumatski lekovi (NSAIL) uključujući acetilsalicilnu kiselinu

Dugotrajna primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (selektivni COX-2 inhibitori, acetilsalicilna kiselina > 3 g/dan te neselektivni nesteroidni antiinflamatorni lekovi) može smanjiti antihipertenzivni i diuretski efekat ACE inhibitora i tiazidnih diuretika. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi i ACE inhibitori imaju aditivni efekat na povećanje koncentracije kalijuma u serumu i mogu uzrokovati slabljenje bubrežne funkcije. Ovaj efekat je obično reverzibilan. Retko, može doći do akutne bubrežne insuficijencije, posebno kod pacijenata s poremećajima bubrežne funkcije, kao što su starije i dehidrirane osobe.

#### Zlato

Nitritoidne reakcije (simptomi vazodilatacije uključujući crvenilo lica, mučninu, vrtoglavicu i hipotenziju, koji mogu biti veoma teški) nakon parenteralne primene zlata (npr. natrijum aurotiomalat) češće su primećene kod pacijenata koji se leče ACE inhibitorima.

#### Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivni efekat ACE inhibitora.

Tiazidi mogu smanjiti arterijski odgovor na noradrenalin, ali ne u tolikoj meri da bi onemogućili delotvornost presornog leka pri terapijskoj primeni.

#### Antidijabetici

Lečenje s tiazidnim diuretikom može smanjiti toleranciju glukoze. Ova pojava je češća tokom prvih nedelja kombinovanog lečenja i kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom. U dijabetičara, potreba za drugim antidijabetičkim lekovima, uključujući i inzulin, može biti povećana, smanjena ili nepromenjena.

Hiperglikemijski efekt diazoksida može biti pojačan primenom tiazida.

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

Može se očekivati da će lekovi koji se povezuju s gubitkom kalijuma i hipokalijemijom (npr. drugi kaliuretici diuretici, laksativi, amfotericin, karbenoksolon, derivati salicilne kiseline), potencirati smanjenje kalijuma uzrokovano hidrokortiazidom.

Hipokalijemija se može razviti tokom istovremene primene steroida ili adrenokortikotropnog hormona (ACTH).

Soli kalcijuma

Tiazidni diuretici mogu povećati nivoe kalcijuma u serumu usled smanjene ekskrecije. Ako se dodaci kalcijuma ili vitamin D moraju propisati, potrebno je pratiti nivoe kalcijuma u serumu, i u skladu s njima podešavati dozu.

Kardiotonički glikozidi

Hipokalijemija može senzibilizirati ili pojačati odgovor srca na toksične efekte digitalisa (npr. povećanje ventrikularne iritabilnosti).

Holestiramin i holestipol

Istovremena primena holestiramina ili holestipola usporava ili smanjuje resorpciju hidrokortiazida. Zbog toga sulfanomidne diuretike treba primeniti najmanje 1 sat pre ili 4 -6 sati nakon primene ovih lekova.

Nedepolarizirajući mišićni relaksansi (npr. tubokurarin hlorid)

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

Trimetoprim

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

Sotalol

Hipokalemija uzrokovana primenom tiazida može povećati rizik od aritmija uzrokovanih sotalolom.

Alopurinol

Istovremena primena ACE inhibitora i alopurinola povećava rizik od oštećenja bubrega i nastanka leukopenije.

Ciklosporin

Istovremena primena ACE inhibitora i ciklosporina, povećava rizik od bubrežnog oštećenja i hiperkalijemije. Preporučuje se kontrola serumskog kalijuma.

Istovremeno lečenje s ciklosporinom, može povećati rizik od hiperurikemije i komplikacija tipa gihta.

Heparin

Tokom istovremene primene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se kontrola serumskog kalijuma.

#### Lovastatin

Istovremena primena ACE inhibitora i lovastatina povećava rizik od hiperkalemije.

#### Citostatici, imunosupresivi, prokainamid

Tiazidi mogu smanjiti renalnu ekskreciju citotoksičnih lekova (npr. ciklofosfamid, metotreksat) i pojačati njihove mijelosupresivne efekte (videti odeljak 4.4).

#### Amantadin

Tiazidi mogu povećati rizik od neželjenih delovanja uzrokovanih amantadinom.

#### Alkohol, barbiturati ili anestetici

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

#### Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Kombinacija lizinopрила i hidrohloriazida može imati blag do umeren uticaj na pomenute sposobnosti (videti odeljak 4.7).

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

#### Trudnoća

Lizopril H je kontraindikovano tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.3).

#### ACE inhibitori:

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

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik teratogenog delovanja ACE inhibitora tokom prvog trimestra trudnoće nisu konačni; međutim, čak i malo povećanje rizika se ne može isključiti. Ukoliko primena ACE inhibitora u terapiji nije neophodna, pacijentkinje koje planiraju trudnoću, trebalo bi da zamene terapiju ACE inhibitorima drugim antihipertenzivnim lekovima koji imaju dokazan bezbednosni profil u trudnoći. Nakon što se ustanovi trudnoća, lečenje sa ACE inhibitorima treba odmah prekinuti, i ukoliko je moguće, započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da primena ACE inhibitora tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće izaziva humanu fetotoksičnost (smanjenje bubrežne funkcije, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežna insuficijencija, hipotenzija i hiperkalijemija) (videti odeljak 5.3. „Preklinički podaci o bezbednosti leka“). Ukoliko se dogodi izloženost leku od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lobanje. Novorođenčad, čije su majke primenjivale ACE inhibitore tokom trudnoće, treba pažljivo promatrati zbog moguće pojave hipotenzije (videti i odeljke 4.3 i 4.4).

#### Hidrohloriazid:

Ograničena su iskustva o primeni hidrohloriazida tokom trudnoće, a naročito tokom prvog trimestra trudnoće. Ispitivanja na životinjama su nedovoljna.

Hidrohloriazid prelazi u placentu. Na osnovu farmakološkog mehanizma delovanja, primena hidrohloriazida tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće može ugroziti fetoplacentarnu perfuziju, te

može uzrokovati fetotoksične i neonatalne efekte, kao što su: ikterus, poremećaj ravnoteže elektrolita i trombocitopeniju.

Ukoliko nema povoljnog delovanja na sam tok bolesti, hidrohloriazid ne treba primjenjivati za lečenje edema i hipertenzije u trudnoći ili preeklampsije, zbog rizika od smanjenja volumena plazme i hipoperfuzije placentne.

Hidrohloriazid ne treba primjenjivati za lečenje esencijalne hipertenzije trudnica, osim u retkim slučajevima kada se ne može primeniti nijedan drugi lek.

#### Dojenje

##### ACE inhibitori:

S obzirom na to da ne postoje podaci o primeni lizinopрила i hidrohloriazida u periodu dojenja, ne preporučuje se njihova primena, i potrebno je primeniti druge lekove utvrđene bezbednosti, naročito prilikom dojenja novorođenčeta ili prevremeno rođene bebe.

##### Hidrohloriazid:

Hidrohloriazid se izlučuje u humano majčino mleko u malim količinama. Tiazidi u visokim dozama uzrokuju intenzivnu diurezu, što može inhibirati stvaranje mleka. Primena kombinacije lizinopрила i hidrohloriazida tokom dojenja se ne preporučuje. Ukoliko se ova kombinacija ipak primeni za vreme dojenja, doze trebaju biti što niže je moguće.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Kao i drugi antihipertenzivi, lekovi koji sadrže kombinaciju lizinopрила i hidrohloriazida mogu imati blagi do umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Posebno se to odnosi na početak terapije, kada se doza leka promeni ili ako se lek primenjuje istovremeno sa alkoholom, ali ovi efekti leka zavise i od individualne preosetljivosti.

Za vreme upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, treba uzeti u obzir da se povremeno mogu javiti vrtoglavica ili umor.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Sledeća neželjena dejstva uočena su i prijavljena tokom lečenja s lizinoprilom i/ili hidrohloriazidom, uz sledeću učestalost: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), veoma retko ( $< 1/10.000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Najčešće prijavljena neželjena dejstva su kašalj, vrtoglavica, hipotenzija i glavobolja, a mogu se javiti u 1 do 10% lečenih pacijenata. U kliničkim studijama, neželjena dejstva su obično blaga i prolazna, i u većini slučajeva ne zahtevaju prekid lečenja.

#### **Lizinopril:**

<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	
Retko	Smanjenja hemoglobina, smanjenja hematokrita.
Veoma retko	Depresija koštane srži, anemija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza (videti odeljak 4.4), hemolitička anemija, limfadenopatija, autoimuno oboljenje.
<b>Poremećaji imunološkog sistema</b>	
Nepoznato	Anafilaktička/anafilaktoidna reakcija
<b>Endokrini poremećaji</b>	
Retko	Sindrom neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH).
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Veoma retko	Hipoglikemija.
<b>Poremećaji nervnog sistema i psihijatrijski poremećaji</b>	
Često	Omaglica, glavobolja, sinkopa.
Povremeno	Parestezija, vertigo (vrtoglavica), poremećaj ukusa, poremećaji spavanja, promjene raspoloženja, simptomi depresije.
Retko	Mentalna konfuzija. olfaktorni poremećaj.
Nepoznato	Halucinacije.
<b>Kardiološki i vaskularni poremećaji</b>	
Često	Ortostatski efekti (uključujući i ortostatsku hipotenziju).
Povremeno	Infarkt miokarda ili cerebrovaskularni inzul, moguće kao posljedica prekomjerne hipotenzije u visokorizičnih pacijenata (videti odeljak 4.4), palpitacije, tahikardija, Raynaudov sindrom.
Nepoznato	Crvenilo.
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	
Često	Kašalj (videti odeljak 4.4).
Povremeno	Rinitis.
Veoma retko	Bronhospazam, sinusitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija.
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	
Često	Proliv, povraćanje.
Povremeno	Mučnina, abdominalni bol i slaba probava.
Retko	Suva usta.
Veoma retko	Pankreatitis, intestinalni angioedem.
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	

Povremeno	Povišeni jetreni enzimi i bilirubin.
Veoma retko	Hepatitis (hepatocelularni ili holestatski), žutica i zatajenje jetre (videti odeljak 4.4).*
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Povremeno	Osip, svrab
Retko	Preosetljivost/angioneurotski edem (angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili grkljana (videti odeljak 4.4), urtikarija, alopecija, psorijaza.
Veoma retko	Izraženo znojenje, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, kožni pseudolimfom.**
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</b>	
Često	Poremećaj funkcije bubrega.
Retko	Uremija, akutno zatajenje bubrega.
Veoma retko	Oligurija/anurija.
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>	
Povremeno	Impotencija.
Retko	Ginekomastija.
<b>Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene</b>	
Povremeno	Astenija, umor.
<b>Pretrage</b>	
Povremeno	Povećanja uree u krvi, povećanja serumskog kreatinina, hiperkalemija.
Retko	Hiponatremija.

\* Veoma retko, kod nekih pacijenata je zabeleženo da je hepatitis napredovao do insuficijencije jetre. Ako se tokom lečenja kombinacijom lizinopрила i hidrohloriazida javi žutica ili značajno povećanje hepatskih enzima, lečenje treba prekinuti i preduzeti odgovarajuće mere.

\*\*Opisana je grupa simptoma koji mogu uključivati jedan ili više od sledećih: groznica, vaskulitis, mijalgija, artralgiya/arthritis, pozitivna antinuklearna antitela (ANA), ubrzana sedimentacija eritrocita, eozinofilija i leukocitoza, osip, fotoosetljivost ili druge dermatološke manifestacije.

### **Hidrohloriazid:**

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Nepoznato	Sijaloadenitis.
<b>Dobroćudne, zloćudne i nespecifične neoplazme (uključujući ciste i polipe)</b>	
Nepoznato	Nemelanomski karcinom kože (karcinom

	bazalnih ćelija i karcinom pločastih ćelija)
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	
Nepoznato	Leukopenija, neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, hemolitička anemija, depresija koštane srži.
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Nepoznato	Anoreksija, hiperglikemija, glikozurija, hiperuricemija, disbalans elektrolita (uključujući i hiponatremiju i hipokalemiju, hipohloremičnu alkalozu i hipomagnezemiju), povećanja holesterola i triglicerida, giht.
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Nepoznato	Nemir, depresija, poremećaj spavanja.
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	
Nepoznato	Gubitak apetita, parestezija, ošamućenost.
<b>Poremećaji oka</b>	
Nepoznato	Ksantopsija, prolazno zamagljen vid, akutna miopija i akutni glaukom zatvorenog ugla. Efuzija sudovnjače.
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Nepoznato	Vertigo (vrtoglavica).
<b>Srčani poremećaji</b>	
Nepoznato	Posturalna hipotenzija.
<b>Vaskularni poremećaji</b>	
Nepoznato	Nekrotizirajući angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis).
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	
Veoma retko	Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (videti odeljak 4.4).
Nepoznato	Respiratorni distres (uključujući i pneumonitis i plućni edem).
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	
Nepoznato	Gastrična iritacija, proljev, konstipacija, pankreatitis.
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	
Nepoznato	Žutica (intrahepatička holestatska žutica).
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	

Nepoznato	Reakcije fotosenzitivnosti, osip, sistemski lupus eritematozus, reakcije nalik na kožni lupus eritematozus, reaktivacija kožnog lupusa eritematozusa, urtikarija, anafilaktičke reakcije, toksična epidermalna nekroliza.
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	
Nepoznata učestalost	Mišićni spazam, mišićna slabost.
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</b>	
Nepoznato	Poremećaj funkcije bubrega, intersticijalni nefritis.
<b>Opšti poremećaji</b>	
Nepoznato	Groznica, slabost.

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

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

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

#### **4.9. Predoziranje**

##### Simptomi

Podaci o predoziranju kod ljudi su ograničeni. Simptomi povezani sa predoziranjem ACE inhibitorima mogu biti: hipotenzija, cirkulatorni šok, poremećaj ravnoteže elektrolita, bubrežna insuficijencija, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, vrtoglavica, anskioznost i kašalj.

Dodatni znaci predoziranja hidrohloriazidom su: povećana diureza, besvesno stanje (npr. koma), konvulzije, pareza, srčana aritmija i bubrežna insuficijencija.

Ukoliko se primenjuje i digitalis, hipokalemija može podstaknuti srčanu aritmiju.



### Terapija

U lečenju predoziranja preporučuje se intravenska infuzija fiziološkog rastvora. Ako se pojavi hipotenzija, pacijenta je potrebno staviti u ležeći položaj. Ukoliko je moguće, takođe se može uzeti u obzir i primena infuzije angiotenzin II i/ili i.v. primena kateholaminima. Ukoliko se reaguje brzo po predoziranju, treba preduzeti mere u cilju eliminacije lizinopрила, kao što su: povraćanje sadržaja, gastična lavaža, primena adsorbenta i natrijum sulfata. Lizinopril se iz krvi može odstraniti hemodijalizom (videti odeljak 4.4). Primena pejsmejкера je indikovana u slučaju bradikardije rezistentne na terapiju. Preporučuje se učestali monitoring vitalnih zakova, vrednosti serumskih elektrolita i koncentracije kreatinina.

Za tretman bradikardije ili jake reakcije vagusa primenjuje se atropin.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), kombinacije; ACE inhibitori i diuretici

**ATC šifra:** C09BA03

LIZOPRIL H je kombinovani lek sa sadržajem fiksnih doza lizinopрила, koji je inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitor), i hidrohloriazida, koji je tiazidni diuretik. Obe komponente leka imaju komplementarne načine delovanja, te ispoljavaju aditivan antihipertenzivni učinak.

### **Lizinopril**

#### Mehanizam dejstva

Lizinopril je inhibitor peptidil dipeptidaze. Inhibira angiotenzin konvertujući enzim (ACE) koji katalizuje pretvaranje angiotenzina I u vazokonstriktorni peptid, angiotenzin II. Angiotenzin II takođe stimuliše lučenje aldosterona iz kore nadbubrežne žlezde. Inhibicija ACE rezultira smanjenim koncentracijama angiotenzina II, što ima za posledicu smanjenje vazopresorne aktivnosti i smanjenu sekreciju aldosterona. Ovo drugo smanjenje može da dovede do povećanja koncentracije kalijuma u serumu.

#### Farmakodinamsko dejstvo

Dok se veruje da se mehanizam preko kojeg lizinopril snižava krvni pritisak odvija primarno supresijom renin-angiotenzin-aldosteron sistema, lizinopril deluje antihipertenzivno čak i u hipertoničnih pacijenata s niskim nivoom renina u plazmi. ACE je identičan kininazi II, enzimu koji razgrađuje bradikinin. Da li povećan nivo bradikinina, snažnog vazodilatatornog peptida, ima uticaj na terapijske efekte lizinopрила, ostaje da se razjasni.

### Klinička efikasnost i bezbednost

*Lekovi koji deluju na Renin-angiotenzin system (RAS)*

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

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno kod pacijenata sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tip 2 uz dokaze oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod pacijenata sa šećernom bolešću tip 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne trebaju istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

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

## **Hidrohloriazid**

### Mehanizam dejstva

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

### Farmakodinamsko dejstvo

Tiazidi obično ne utiču na normalan krvni pritisak.

### *Nemelanomski karcinom kože*

Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohloriazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71533 slučaja bazocelularnog karcinoma (BCC) i 8629 slučajeva planocelularnog karcinoma (SCC), uparenih sa 1 430833, odnosno 172 462 kontrole u populaciji. Velika upotreba hidrohloriazida ( $\geq 50000$  mg kumulativno) bila je povezana sa prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izlaganja hidrohloriazidu: 633 slučaja karcinoma usana upareno je sa 63067 kontrola u populaciji, primenom strategije uzorkovanja iz rizične grupe (engl. *risk-set sampling*). Pokazana je povezanost odgovora i kumulativne doze sa

prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), sa povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku upotrebu hidrohlorotiazida (~ 25000 mg) i na OR 7,7 (5,7-10,5) za najveću kumulativnu dozu (~ 100000 mg) (videti odeljak 4.4).

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Istovremena primena lizinoprila i hidrohlorotiazida ima mali, ili je bez efekta na bioraspoloživost i jednog i drugog leka. Primena fiksne kombinacije je bioekvivalentna istovremenoj primeni pojedinačnih komponenti.

### Lizinopril

#### *Resorpcija*

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

Hrana ne utiče na resorpciju lizinoprila.

#### *Distribucija*

Lizinopril se ne vezuje za druge serumske proteine, osim za cirkulišući angiotenzin konvertujući enzim (ACE).

Ispitivanja na pacovima pokazuju da lizinopril slabo prolazi kroz krvno-moždanu barijeru.

#### *Eliminacija*

Lizinopril ne podleže metabolizmu, a resorbovani se lek potpuno izlučuje nepromenjen urinom.

Nakon ponovljenog doziranja lizinopril ima efektivno poluvreme akumulacije od 12,6 sati. Klirens lizinoprila u zdravih ispitanika iznosi oko 50 mL/min. Opadajuće koncentracije u serumu pokazuju produženu terminalnu fazu, što ne doprinosi akumulaciji leka. Ova terminalna faza verovatno predstavlja zasićeno vezivanje za ACE i nije proporcionalno dozi.

#### Oštećenje funkcije jetre

Oštećena funkcija jetre kod pacijenata sa cirozom uzrokuje smanjenje resorpcije lizinoprila (oko 30% kao što je definisano merenjem u urinu), a dugotrajna terapija može smanjiti resorpciju i do 50% u poređenju sa zdravim dobrovoljcima usled smanjenja klirensa.

#### Oštećenje funkcije bubrega

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

<b>Tabela 1: Farmakokinetički parametri lizinoprila kod različitih grupa pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, nakon primene višestrukih doza od 5 mg</b>
---

<b>Bubrežna funkcija merena klirensom kreatinina</b>	<b>n</b>	<b>Cmax (nanogram/mL)</b>	<b>Tmax (h)</b>	<b>PIK (0-24 h) (nanogram/h/ mL)</b>	<b>t<sub>½</sub> (h)</b>
> 80 mL/min	6	40,3	6	492 ±172	6,0 ± 1,1
30-80 mL/min	6	36,6	8	555 ± 364	11,8 ± 1,9
5-30 mL/min	6	106,7	8	2228 ±938	19,5 ± 5,2

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

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

#### Insuficijencija srca

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom imaju veću izloženost lizinoprilu u poređenju sa zdravim osobama (vrednost PIK se povećava za 125%), ali na osnovu lizinopрила u urinu resorpcija se smanjuje za oko 16% u poređenju sa zdravim volonterima.

#### Stariji pacijenti

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

#### Hidrohlortiazid

Praćenjem koncentracije leka u plazmi tokom 24 sata, utvrđeno je da poluvreme eliminacije leka iznosi između 5,6 i 14,8 sati.

Najmanje 61% leka eliminiše se nepromenjeno u roku od 24 sata. Nakon oralne primene hidrohlortiazida, diureza počinje za 2 sata, maksimum se postiže za 4 sata i traje 6 do 12 sati.

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

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Lizinopril i hidrohlortiazid su lekovi za koje je prikupljeno veliko kliničko iskustvo, kako za njihovu pojedinačnu primenu tako i u kombinaciji. Sve relevantne informacije za lekare koji propisuju lek, osigurane su pod drugim naslovima u sažetku karakteristika leka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

## 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lizopril H 10 mg/12,5 mg

- Kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat
- Manitol
- Skrob, kukuruzni
- Skrob, preželatinizovan
- Magnezijum-stearat
- Talk
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172)

Lizopril H 20 mg/12,5 mg

- Kalcijum-hidrogenfosfat dihidrat
- Manitol
- Skrob, kukuruzni
- Skrob preželatinizovan
- Magnezijum-stearat
- Talk
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172)
- Gvožđe(III)-oksid, crveni (E 172)

## 6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

## 6.3. Rok upotrebe

3 godine.

## 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

## 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja <i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka>

Lizopril H, tableta, 20 x (10mg/12,5mg)

Unutrašnje pakovanje leka je blister od Al folije i transparentne PVC folije sa 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva blistera (20 tableta) i Uputstvo za lek.

Lizopril H, tableta, 20 x (20mg/12,5mg)

Unutrašnje pakovanje leka je blister od Al folije i transparentne PVC folije sa 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva blistera (20 tableta) i Uputstvo za lek.

Lizopril H, tableta, 30 x (10mg/12,5mg)

Unutrašnje pakovanje leka je blister od Al folije i transparentne PVC folije sa 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze tri blistera (30 tableta) i Uputstvo za lek.

Lizopril H, tableta, 30 x (20mg/12,5mg)

Unutrašnje pakovanje leka je blister od Al folije i transparentne PVC folije sa 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze tri blistera (30 tableta) i Uputstvo za lek.

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

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

**7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO BOSNALIJEK DD, BEOGRAD, Cara Nikolaja II 61/B, Beograd

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

Broj dozvole:

Lizopril H, tableta, 20 x (10 mg/12,5 mg): 515-01-00358-22-001

Lizopril H, tableta, 30 x (10 mg/12,5 mg): 515-01-01381-22-001

Lizopril H, tableta, 20 x (20 mg/12,5 mg): 515-01-00382-22-001

Lizopril H, tableta, 30 x (20 mg/12,5 mg): 515-01-01384-22-001

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

*Datum prve dozvole:*

Lizopril H 20 × (10 mg/12,5 mg): 30.09.2004.

Lizopril H 30 × (10 mg/12,5 mg): 18.01.2012.

Lizopril H 20 × (20 mg/12,5 mg): 30.09.2004.

Lizopril H 30 × (20 mg/12,5 mg): 18.01.2012.

*Datum poslednje obnove dozvole:*

Lizopril H 20 × (10 mg/12,5 mg): 29.03.2023.

Lizopril H 30 × (10 mg/12,5 mg): 29.03.2023.

Lizopril H 20 × (20 mg/12,5 mg): 29.03.2023.

Lizopril H 30 × (20 mg/12,5 mg): 29.03.2023.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2023.