

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Amicor H 10 mg/12,5 mg tablete

Amicor H 20 mg/12,5 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Amicor H 10 mg/12,5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 10 mg lizinopрила (u obliku lizinopril dihidrata) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Amicor H 20 mg/12,5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 20 mg lizinopрила (u obliku lizinopril dihidrata) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Amicor H 10 mg/12,5 mg tablete

Tableta svijetlo žute do žute boje, šesterokutnog bikonveksnog oblika s urezom u sredini tablete. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Amicor H 20 mg/12,5 mg tablete

Tableta svijetlo ružičaste do ružičaste boje, šesterokutnog bikonveksnog oblika s urezom u sredini tablete. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Amicor H je indiciran u odraslih bolesnika za liječenje blage do umjerene hipertenzije koji su na stabilnoj terapiji pojedinačnim komponentama, u jednakim dozama.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Esencijalna hipertenzija*

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

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Tiazidski diuretici nisu prikladni za primjenu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega te nisu djelotvorni u bolesnika čije su vrijednosti klirensa kreatinina  $\leq 30$  ml/min (tj. umjerena ili teška insuficijencija bubrega).

Amicor H ne smije se primjenjivati kao početna terapija u bilo kojeg bolesnika s insuficijencijom bubrega.

Može se primjenjivati u bolesnika s klirensom kreatinina  $>30$  i  $<80$  ml/min, ali samo nakon titriranja pojedinih komponenti. Preporučena doza lizinoprila kao monoterapija u bolesnika s blagom bubrežnom insuficijencijom iznosi 5 do 10 mg.

#### *Bolesnici koji su prethodno liječeni diureticima*

U početku uzimanja Amicora H moguća je pojava simptomatske hipotenzije. Pojava je vjerojatnija u bolesnika koji imaju smanjen volumen tjelesnih tekućina i/ili sadržaj soli zbog prethodnog liječenja diureticima. Liječenje diureticima potrebno je prekinuti 2-3 dana prije početka liječenja lijekom Amicor H. Ako to nije moguće, liječenje treba početi samo s lizinoprilom u dozi od 5 mg.

#### *Stariji bolesnici*

U starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu.

Učinkovitost i podnošljivost lizinoprila i hidroklorotiazida primijenjenih istodobno u kliničkim ispitivanjima, bila je slična u starijih i mlađih bolesnika s hipertenzijom.

Lizinopril primijenjen u dnevnoj dozi od 20 do 80 mg bio je podjednako učinkovit kod starijih (65 godina i stariji) i kod mlađih bolesnika s hipertenzijom. Lizinopril primijenjen kao monoterapija, u snižavanju dijastoličkog krvnog tlaka, bio je učinkovit kao i monoterapija s hidroklorotiazidom ili atenololom. U kliničkim ispitivanjima dob bolesnika nije utjecala na podnošljivost lizinoprila.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka u djece nije ustanovljena.

#### Način primjene

Kroz usta. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### **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
- angioedem u anamnezi koji se povezuje s prethodnim liječenjem ACE-inhibitorima
- nasljedni 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 Amicora H s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje lizinoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

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

#### **Simptomatska hipotenzija**

Simptomatska hipotenzija rijetko se javlja u bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom, iako će se vjerojatnije pojaviti u bolesnika s deplecijom volumena zbog terapije diureticima, dijete s restrikcijom unosa soli, dijalize, zbog povraćanja ili proljeva, ili ako imaju teški oblik hipertenzije ovisan o reninu (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). U takvih bolesnika je potrebno redovito pratiti razinu elektrolita u serumu.

U bolesnika s povećanim rizikom od simptomatske hipotenzije mora se s posebnom pažnjom pratiti početak liječenja i prilagođavanje doze lijeka.

Poseban oprez je potreban u bolesnika s ishemijskom bolesti srca ili cerebrovaskularnim bolestima u kojih bi nagli pad krvnog tlaka mogao izazvati infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj.

Ukoliko se hipotenzija ipak javi, bolesnika treba staviti u ležeći položaj te primijeniti infuziju fiziološke otopine, ako je potrebno. Prolazna hipotenzija nije kontraindikacija za daljnje liječenje. Nakon normalizacije krvnog tlaka i volumena, moguće je ponovno uvođenje liječenja s nižim dozama ili se pojedine komponente lijeka mogu u odgovarajućim dozama koristiti zasebno.

U nekih bolesnika sa zatajenjem srca koji imaju normalan ili nizak krvni tlak nakon uzimanja lizinopрила može doći do dodatnog snižavanja sistemskog krvnog tlaka. Ovaj učinak je očekivan i obično nije razlog za prekid liječenja. Ako hipotenzija postane simptomatska, možda će biti potrebno smanjiti dozu ili prekinuti primjenu lizinopрила/hidroklorotiazida.

### **Stenoza aorte i mitralne valvule/hipertrofična kardiomiopatija**

Kao i druge ACE inhibitore, lizinopril se mora s oprezom davati bolesnicima koji imaju stenozu mitralne valvule i opstrukciju izlaznog trakta lijevog ventrikla kao što je aortna stenozu 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 funkcije bubrega**

Tiazidski diuretici mogu biti neprikladni za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega te su neučinkoviti u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od ili jednakim 30 ml/min (odgovara umjerenoj ili teškoj insuficijenciji bubrega).

Lizinopril/hidroklorotiazid ne smije se dati bolesnicima s bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina  $\leq 80$  ml/min) sve dok se titracijom doze pojedinih komponenti ne utvrdi potreba za primjenom doze koja je sadržana u kombiniranoj tableti.

U bolesnika sa zatajenjem srca, hipotenzija nakon početka liječenja ACE inhibitorima može izazvati daljnje oštećenje funkcije bubrega. U takvim je situacijama zabilježeno akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno.

U nekih bolesnika s bilateralnom stenozom renalne arterije ili sa stenozom arterije jedinog bubrega, a koji su liječeni inhibitorima konvertaze angiotenzina zabilježeno je povećanje razine ureje u krvi i serumskog kreatinina, koje je obično reverzibilno nakon prekida terapije. To je posebice vjerojatno u bolesnika s renalnom insuficijencijom. Ako je istodobno prisutna i renovaskularna hipertenzija, postoji povećan rizik od teške hipotenzije i renalne insuficijencije. U takvih bolesnika liječenje se mora započeti pod posebnim liječničkim nadzorom s niskim dozama i pažljivim prilagođavanjem doze. Budući da liječenje diureticima može doprinijeti gore navedenom, funkcija bubrega mora se pratiti kroz prvih nekoliko tjedana tijekom liječenja lizinoprilom/hidroklorotiazidom.

U pojedinih hipertenzivnih bolesnika bez očitih prethodno postojećih renalnih bolesti, zabilježeno je obično blago i prolazno povećanje ureje u krvi i serumskog kreatinina, kada se lizinopril davao istodobno s diuretikom. Ova pojava je vjerojatnija u bolesnika s prethodno postojećom renalnom

insuficijencijom. U tom slučaju možda će biti potrebno smanjenje doze i/ili prekid liječenja diuretikom i/ili lizinoprilom.

#### **Prethodno liječenje diureticima**

Liječenje diureticima potrebno je prekinuti 2 do 3 dana prije početka liječenja kombinacijom lizinopрила i hidroklorotiazida. Ako to nije moguće, liječenje treba započeti samo s lizinoprilom u dozi od 5 mg.

#### **Presadivanje bubrega**

Ne smije se primjenjivati jer nema iskustva u bolesnika kojima je nedavno presađen bubreg.

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

Primjena Amicor H tableta nije indicirana u bolesnika koji su na dijalizi zbog zatajenja bubrega. Anafilaktoidne reakcije prijavljene su u bolesnika dijaliziranih s visoko protočnim membranama (npr. high flux membrane AN 69 i za vrijeme afereze lipoproteina male gustoće (LDL) s dekstran sulfatom) i liječenima istodobno s ACE inhibitorima. U ovih se bolesnika mora razmotriti korištenje drugačijeg tipa membrane za dijalizu ili primjena lijeka iz druge skupine antihipertenziva.

#### **Anafilaktoidne reakcije za vrijeme LDL afereze**

Bolesnici liječeni ACE inhibitorima za vrijeme afereze lipoproteina niske gustoće s dekstran sulfatom, u rijetkim su slučajevima razvili po život opasnu anafilaktoidnu reakciju. Takve reakcije mogu se izbjeći privremenim prekidom liječenja ACE inhibitorima prije svake afereze.

#### **Bolesti jetre**

Tiazidske diuretike treba s oprezom dati bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre i s progresivnom bolešću jetre, jer i male promjene ravnoteže tjelesnih tekućina i elektrolita mogu u tih bolesnika dovesti do hepatičke kome (vidjeti dio 4.3). Rijetko je primjena ACE inhibitora bila povezana sa sindromom koji počinje s kolestatskom žuticom ili hepatitisom te se razvija u fulminantnu nekrozu i (ponekad) završava smrtno. Mehanizam navedenog sindroma nije razjašnjen. Bolesnici koji primaju lizinopril/hidroklorotiazid i koji dobiju žuticu ili značajno povećanje jetrenih enzima moraju prekinuti liječenje lizinoprilom/hidroklorotiazidom i biti podvrgnuti odgovarajućim kontrolnim pregledima.

#### **Kirurški zahvati/Anestezija**

U bolesnika koji se podvrgavaju većim kirurškim zahvatima ili koji su pod anestezijom sa sredstvima koja stvaraju hipotenziju, lizinopril može sekundarno blokirati stvaranje angiotenzina II kao posljedica kompenzatornog otpuštanja renina. Ako nastupi hipotenzija, pod pretpostavkom da je nastala ovim mehanizmom, takvo stanje može se ispraviti povećanjem volumena tekućine u tijelu.

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

Terapija ACE inhibitorom i tiazidom može poremetiti toleranciju glukoze. Prilagodba doze antidijabetika, uključujući inzulina, može biti potrebna. U dijabetičara koji uzimaju oralne antidijabetike ili inzulin potrebno je s posebnom pažnjom vršiti kontrolu glikemije tijekom prvog mjeseca liječenja ACE inhibitorom. Latentni diabetes mellitus može postati manifestni tijekom liječenja tiazidima.

Povišene vrijednosti kolesterola i triglicerida mogu biti povezane s liječenjem tiazidskim diureticima.

Liječenje tiazidskim diureticima može u nekih bolesnika uzrokovati hiperuricemiju i/ili giht, međutim lizinopril može povećati razinu mokraćne kiseline u urinu, što ublažava hiperuricemiju nastalu hidroklorotiazidom.

#### **Neravnoteža elektrolita**

U svih bolesnika koji se liječe diureticima potrebno je u odgovarajućim razmacima vršiti određivanje razine elektrolita u serumu.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu izazvati neravnotežu tekućine ili elektrolita (hipokalemija, hiponatremija i hipokloremična alkalozija). Znakovi upozorenja na neravnotežu tekućine ili elektrolita

su suha usta, žeđ, opća slabost, letargija, omamljenost, bolovi ili grčevi u mišićima, mišićni umor, hipotenzija, oligurija, tahikardija i poremećaji probavnog sustava kao što su mučnina i povraćanje. Dilucijska hiponatrijemija se češće javlja u edematoznih bolesnika pri toplom vremenu. Manjak klorida obično je blag i ne zahtijeva liječenje. Tiazidski diuretici povećavaju izlučivanje magnezija što može uzrokovati pojavu hipomagnezijemije.

Tiazidi mogu smanjiti ekskreciju kalcija putem mokraće i izazvati blago sporadično povećanje razine serumskog kalcija. Izražena hiperkalcemija može ukazivati na prikriveni hiperparatiroidizam. Prije provođenja testova paratiroidne funkcije potrebno je prekinuti uzimanje tiazida.

### **Hiperkalijemija**

Povećanje razine serumskog kalija zabilježeno je u nekih bolesnika koji su liječeni ACE inhibitorima, uključujući lizinopril. 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, dijabetesom melitusom i/ili bolesnika koji istodobno uzimaju diuretike koji štede kalij, nadomjeske koji sadrže kalij (uključujući nadomjeske soli), ili u bolesnika koji uzimaju bilo koji drugi lijek koji može povećati razinu serumskog kalija (npr. heparin, kotrimoksazol također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol, antagonisti aldosterona i blokatori angiotenzinskih receptora), može doći do hiperkalijemije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5.).

### **Dijabetičari**

U dijabetičara koji uzimaju oralne antidijabetike ili inzulin potrebno je s posebnom pažnjom vršiti kontrolu glikemije tijekom prvog mjeseca liječenja ACE inhibitorom (vidjeti dio 4.5).

### **Preosjetljivost/angioedem**

Angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa prijavljeni su manje često u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući i lizinopril. Može nastupiti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja. U takvim slučajevima Amicor H treba odmah ukinuti, bolesnika pratiti do povlačenja svih simptoma te se bolesnik mora u potpunosti oporaviti prije nego li se otpusti.

Čak i kada se pojavi samo oticanje jezika, bez respiratornog distresa, bolesnike će možda biti potrebno duže promatrati jer liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima možda neće biti dostatno.

Vrlo rijetko su zabilježeni smrtni slučajevi zbog angioedema povezanog s edemom larinksa ili jezika. Bolesnici u kojih je zahvaćen jezik, glotis ili larinks mogu imati opstrukciju dišnih putova, naročito bolesnici koji su imali kirurške zahvate na dišnim putovima. U takvim slučajevima se mora primijeniti hitno medicinsko liječenje što može uključivati primjenu adrenalina i/ili održavanje dišnog puta prohodnim. Bolesnik mora biti pod posebnim medicinskim nadzorom sve dok se ne postigne potpuno i održivo odsustvo simptoma.

Inhibitori konvertaze angiotenzina uzrokuju veći postotak angioedema u bolesnika crne rase nego u drugih rasa.

Bolesnici koji u anamnezi imaju angioedem koji nije povezan s uzimanjem ACE inhibitora, imaju povećani rizik za nastanak angioedema za vrijeme uzimanja ACE inhibitora (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 lizinoprila. Liječenje lizinoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Istodobna primjena ACE inhibitora s 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 tiazidske diuretike, reakcije preosjetljivosti mogu nastupiti s alergijom ili bronhalnom astmom u anamnezi, ili bez njih. Egzacerbacija ili pojava sistemskog eritemskog lupusa također je zabilježena za vrijeme korištenja tiazida.

### **Desenzibilizacija**

U bolesnika koji su uzimali ACE inhibitore tijekom terapije desenzibilizacije (npr. protiv otrova opnokrilaca) pojavile su se anafilaktoidne reakcije. U tih su bolesnika takve reakcije bile izbjegnute kada privremeno nisu uzimali ACE inhibitore, ali su se ponovno javljale kada bi se lijek ponovno slučajno primijenio.

### **Neutropenija/agranulocitoza**

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija su zabilježene u bolesnika koji primaju terapiju ACE inhibitorima. U bolesnika s urednom funkcijom bubrega i bez drugih komplikacijskih čimbenika neutropenija se pojavljuje rijetko. Neutropenija i agranulocitoza su reverzibilne nakon prekida uzimanja ACE inhibitora. Lizinopril se mora primjenjivati s posebnim oprezom u bolesnika s kolagenom vaskularnom bolešću, u bolesnika koji primaju imunosupresijsku terapiju, koji se liječe alopurinolom ili prokainamidom, ili ako postoji kombinacija navedenih komplikacijskih čimbenika, naročito ako već otprije imaju disfunkciju bubrega. Neki od ovih bolesnika razvili su teške infekcije koje u pojedinim slučajevima nisu odgovarale na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ako se lizinopril primjenjuje u takvih bolesnika, potrebno je periodički provjeravati broj bijelih krvnih stanica, a bolesnike se mora uputiti da prijave svaki znak infekcije.

### **Nemelanomski rak kože**

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. non-melanoma skin cancer, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. basal cell carcinoma, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. squamous cell carcinoma, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC. Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

### **Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta**

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutni nastup smanjene oštine vida ili pojavu boli oka, a uobičajeno se javljaju unutar nekoliko sati do tjedana nakon početka liječenja. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnoga gubitka vida. Najprije je potrebno prekinuti primjenu lijeka što je prije moguće. Ako se ne postigne kontrola intraokularnog tlaka, potrebno je razmotriti hitno medicinsko ili kirurško liječenje. Faktori rizika za razvoj akutnoga glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati alergije na sulfonamide ili penicilin u anamnezi.

### **Rasa**

Inhibitori konvertaze angiotenzina uzrokuju veći postotak angioedema u bolesnika pripadnika crne rase u odnosu na druge rase.

Kao i drugi ACE inhibitori, lizinopril može biti slabije djelotvoran u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase, vjerojatno zbog veće prevalencije niskih razina renina kod bolesnika pripadnika crne rase.

## **Kašalj**

Kašalj je zabilježen za vrijeme liječenja ACE inhibitorima. Tipičan je neproduktivni, dugotrajni kašalj koji prestaje nakon prekida liječenja. Pri diferencijalnoj dijagnozi kašlja treba uzeti u obzir i kašalj uzrokovan 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 Amicor H i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

## **Litij**

Istodobna primjena litija i lizinopрила općenito se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

## **Trudnoća**

Liječenje ACE inhibitorima se ne smije započeti tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorom smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na druga antihipertenzivna liječenja koja imaju ustanovljen sigurnosni profil primjene tijekom trudnoće. Kada se potvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima se mora odmah prekinuti te po potrebi započeti zamjensko liječenje (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### **Antihipertenzivni lijekovi**

Istodobna primjena s drugim antihipertenzivnim lijekovima može dovesti do aditivnog pada krvnog tlaka. Istodobna primjena gliceriltrinitrata, drugih nitrata ili drugih vazodilatatora može još više sniziti krvni tlak.

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).

## **Litij**

Kod istodobne primjene litija i ACE inhibitora zabilježena su reverzibilna povećanja koncentracija serumskog litija i toksičnosti. Primjena diuretika i ACE inhibitora smanjuje bubrežni klirens litija i povećava rizik od toksičnosti litija. Istodobna primjena kombinacije lizinopril/hidroklorotiazid s litijem se stoga ne preporučuje, ali ukoliko se pokaže da je kombiniranje neophodno, potrebno je s posebnim oprezom pratiti razine serumskog litija (vidjeti dio 4.4).

### **Nadomjesci kalija, diuretici koji štede kalij ili nadomjesci soli koje sadrže kalij**

Gubitak kalija koji nastaje tijekom liječenja tiazidskim diureticima obično je smanjen zbog svojstva lizinopрила da štedi kalij. Primjena nadomjestaka kalija, diuretika koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), ili nadomjestaka soli koje sadrže kalij, osobito u bolesnika s poremećajem funkcije bubrega ili dijabetesom melitusom, može značajno povisiti vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se lizinopril 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 s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

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

Zbog rizika od hipokalijemije poseban oprez je potreban kada se hidroklorotiazid primjenjuje istodobno s lijekovima koji izazivaju *torsade de pointes* (npr. neki antiaritmici, antipsihotici i drugi lijekovi za koje je poznato da izazivaju *torsade de pointes*).

### **Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetiци**

Istodobna primjena određenih anestetika, tricikličkih antidepresiva i antipsihotika s ACE inhibitorima može izazvati daljnje snižavanje krvnog tlaka (vidjeti dio 4.4).

### **Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), uključujući i acetylsalicilatnu kiselinu**

Kronična primjena NSAID-a (uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetylsalicilatnu kiselinu u dozi većoj od 3 g dnevno i neselektivne NSAID-e) može umanjiti antihipertenzivno djelovanje ACE inhibitora. NSAID i ACE inhibitori mogu imati aditivan učinak na povećanje razine serumskog kalija i mogu uzrokovati slabljenje renalne funkcije. Takvi učinci su obično reverzibilni. U rijetkim slučajevima se može javiti akutno zatajenje bubrega, naročito u bolesnika s ugroženom renalnom funkcijom, kao što su starije ili dehidrirane osobe.

### **Zlato**

Nitritoidne reakcije (simptomi vazodilatacije uključujući crvenilo lica uz osjećaj vrućine, mučninu, omaglicu i hipotenziju, koji mogu biti vrlo teški) nakon parenteralne primjene zlata (npr. natrijev aurotiomalat) češće su primijećene u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima.

### **Simpatomimetici**

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora.

### **Antidijabetici**

Epidemiološka ispitivanja sugeriraju da istodobna primjena ACE inhibitora i antidijabetika (inzulina, oralnih hipoglikemijskih lijekova) može uzrokovati pojačani efekt smanjivanja razine glukoze u krvi uz rizik od hipoglikemije. Pokazalo se da je takva pojava vjerojatnija tijekom prvih tjedana kombiniranog liječenja i u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

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

Hidroklorotiazid može pojačati neravnotežu elektrolita, posebice hipokalijemiju.

### **Soli kalcija**

Kod istodobne primjene s tiazidskim diureticima može kao posljedica smanjene ekskrecije doći do povećane razine serumskog kalcija.

### **Srčani glikozidi**

Povećan je rizik od intoksikacije digitalisom povezane s hipokalijemijom uzrokovanom tiazidom.

### **Kolestiramin i kolestipol**

Ovi lijekovi mogu umanjiti ili usporiti apsorpciju hidroklorotiazida. Stoga sulfonamidne diuretike treba uzeti barem sat vremena prije ili četiri do šest sati nakon primjene ovih lijekova.

### **Nedepolarizirajući mišićni relaksansi (npr. tubokurarin klorid)**

Hidroklorotiazid može pojačati djelovanje ovih lijekova.

### **Sotalol**

Hipokalijemija izazvana tiazidima može povećati rizik od aritmije koja se povezuje s primjenom sotalola.

### **Alopurinol**

Istodobna primjena ACE inhibitora i alopurinola povećava rizik od oštećenja bubrega i može



uzrokovati povećani rizik od leukopenije.

### **Ciklosporin**

Istodobna primjena ACE inhibitora i ciklosporina povećava rizik od oštećenja bubrega i hiperkalijemije. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

### **Heparin**

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

### **Lovastatin**

Istodobna primjena ACE inhibitora i lovastatina povećava rizik od hiperkalijemije.

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

Istodobna primjena s ACE inhibitorima može povećati rizik od leukopenije (vidjeti dio 4.4.).

### **Tkivni aktivatori plazminogena**

Istodobna primjena s tkivnim aktivatorima plazminogena može povećati rizik od angioedema.

### **Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema**

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitriplom/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) može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4.).

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

Kombinacija lizinopрила i hidroklorotiazida može imati blag do umjeren učinak 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 tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena ACE inhibitora je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)**

Epidemiološki dokazi o riziku od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu doveli do jasnih zaključaka, međutim, ne može se u potpunosti isključiti određeno povećanje rizika. Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorom smatra neophodnim, bolesnicama koje planiraju trudnoću treba zamijeniti postojeću terapiju drugim antihipertenzivom koji ima utvrđen sigurnosni profil. Kada se potvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti liječenje ACE inhibitorima te po potrebi uvesti zamjensku terapiju.

Poznato je da izloženost ACE inhibitorima za vrijeme drugog i trećeg tromjesečja trudnoće u ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjena renalna funkcija, oligohidramnion, zakašnjela osifikacija lubanje) te neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3.). Ukoliko je do izlaganja ACE inhibitorima došlo od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučna kontrola funkcije bubrega i lubanje. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore, potrebno je s posebnim oprezom pratiti kako bi se uočila eventualna pojava hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

*Hidroklorotiazid:*

Postoji ograničeno iskustvo s hidroklorotiazidom tijekom trudnoće, posebno tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama nisu dovoljna.

Hidroklorotiazid prolazi placentu. Temeljeno na farmakološkom mehanizmu djelovanja hidroklorotiazida njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja može ugroziti fetoplacentarnu perfuziju te može izazvati fetalne i neonatalne učinke poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od smanjenog plazmatskog volumena i placentarne hipoperfuzije, bez pozitivnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje esencijalne hipertenzije kod trudnica osim u rijetkim slučajevima kada se ne može primijeniti nijedna druga terapija.

## Dojenje

### *ACE inhibitori:*

Budući da nema dostupnih informacija o primjeni lizinopрила tijekom dojenja, Amicor H se ne preporučuje te se stoga treba dati prednost drugoj terapiji s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom primjene tijekom dojenja, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

### *Hidroklorotiazid:*

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Tiazidi u visokim dozama, uzrokujući intenzivnu diurezu, mogu inhibirati proizvodnju mlijeka. Primjena Amicora H tijekom dojenja se ne preporučuje. Ako se Amicor H uzima tijekom dojenja, potrebno je primjenjivati najnižu moguću dozu.

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

Kao i ostali antihipertenzivi, kombinacija lizinopрила i hidroklorotiazida može imati blag do umjeren učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Osobito na početku liječenja ili kod promjene doze te u kombinaciji s alkoholom, no ovi su učinci ovisni o individualnoj podložnosti.

Pri upravljanju vozilima ili rukovanju strojevima treba imati na umu da se katkada mogu javiti omaglica ili umor.

## **4.8. Nuspojave**

Niže navedene nuspojave su zabilježene i prijavljene tijekom liječenja s lizinoprilom/hidroklorotiazidom, prema sljedećoj klasifikaciji učestalosti:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Manje često ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ )

Vrlo rijetko ( $< 1/10000$ )

Nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Najčešće prijavljene nuspojave su kašalj, omaglica, hipotenzija koje se mogu javiti u 1 do 10 % liječenih bolesnika. U kliničkim ispitivanjima, nuspojave su obično bile blage i prolazne te u većini slučajeva nisu zahtijevale prekid liječenja.

### **Lizinopril:**

<b>Organski sustav</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojave</b>
<b><i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i></b>	Rijetko	snižene razine hemoglobina i hematokrita
	Vrlo rijetko	depresija koštane srži, anemija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija,

		agranulocitoza (vidjeti dio 4.4), hemolitička anemija, limfadenopatija, autoimuna bolest
<b>Endokrini poremećaji</b>	Rijetko	sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (engl. SIADH – <i>Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Secretion</i> )
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	Vrlo rijetko	hipoglikemija
<b>Psijhijatrijski poremećaji</b>	Manje često	promjene raspoloženja, simptomi depresije
	Rijetko	mentalna konfuzija
	Nepoznato	halucinacije
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	Često	omaglica, glavobolja, sinkopa
	Manje često	parestezija, vrtoglavica, promjena osjeta okusa, poremećaji spavanja,
	Rijetko	olfaktorni poremećaji
<b>Srčani poremećaji</b>	Manje često	palpitacije, tahikardija
<b>Krvožilni poremećaji</b>	Često	ortostatski učinci (uključujući ortostatsku hipotenziju)
	Manje često	infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj, vjerojatno kao posljedica prekomjerne hipotenzije u bolesnika s visokim rizikom (vidjeti dio 4.4), Raynaudov sindrom
	Nepoznato	crvenilo uz osjećaj vrućine
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</b>	Često	kašalj (vidjeti dio 4.4)
	Manje često	rinitis
	Vrlo rijetko	bronhospazam, sinusitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Često	proljevanje, povraćanje
	Manje često	mučnina, abdominalna bol, poremećaj probave
	Rijetko	suha usta
	Vrlo rijetko	pankreatitis, intestinalni angioedem
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	Manje često	povišene vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina
	Vrlo rijetko	hepatitis (hepatocelularni ili kolestatski), žutica, zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4)*
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Manje često	osip, svrbež
	Rijetko	reakcije preosjetljivosti/angioneurotski edem: angioneurotski edem lica, udova, usana, jezika, glotisa, i/ili larinksa (vidjeti dio 4.4), urtikarija, alopecija, psorijaza
	Vrlo rijetko	dijaforeza, pemfigus, toksična epidermalna

		nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, kutani pseudolimfom**
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	Često	disfunkcija bubrega
	Rijetko	uremija, akutno zatajenje bubrega
	Vrlo rijetko	oligurija/anurija
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	Manje često	impotencija
	Rijetko	ginekomastija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	Manje često	astenija, umor
<b>Pretrage</b>	Manje često	povišene razine ureje u krvi, povišene razine kreatinina u serumu, hiperkalijemija
	Rijetko	hiponatrijemija

\*Vrlo rijetko je prijavljeno da je u nekih bolesnika hepatitis napredovao do zatajenja jetre. Bolesnici koji primaju kombinaciju lizinopril/hidroklorotiazid i kod kojih se javi žutica ili izrazito povišene vrijednosti jetrenih enzima moraju prekinuti uzimanje kombinacije lizinopril/hidroklorotiazid i primiti odgovarajuće medicinske mjere.

\*\* Zabilježen je skup simptoma koji se može sastojati od jednog ili više sljedećih simptoma: vrućica, vaskulitis, mialgija, artralgijska/artritis, pozitivna antinuklearna antitijela (ANA), povećana sedimentacija eritrocita (ESR), eozinofilija i leukocitoza, osip, fotosenzibilnost ili druge dermatološke manifestacije.

#### Hidroklorotiazid:

<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojave (vrlo rijetko)</b>
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</b>	Akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)

<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojave (nepoznata učestalost)</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>	sijaloadenitis
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	leukopenija, neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, hemolitična anemija, depresija koštane srži
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	anoreksija, hiperglikemija, glikozurija, hiperuricemija, poremećaj ravnoteže elektrolita (uključujući hiponatrijemiju, hipokalijemiju, hipokloremijsku alkalozu i hipomagnezijemiju), povišene vrijednosti kolesterola i triglicerida, giht
<b>Psijatrijski poremećaji</b>	nemir, depresija, poremećaji spavanja
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	gubitak apetita, parestezija, ošamućenost
<b>Poremećaji oka</b>	ksantopsija, prolazno zamućen vid, akutna miopija i akutni glaukom zatvorenog kuta, efuzija žilnice
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	vertoglavica
<b>Srčani poremećaji</b>	posturalna hipotenzija
<b>Krvožilni poremećaji</b>	nekrotizirajući angiitis (vaskulitis, kutani vaskulitis)
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	iritacija želuca, proljev, konstipacija, pankreatitis
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	žutica (intrahepatička kolestataska žutica)
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	reakcije fotosenzibilnosti, osip, sistemski eritemski lupus, kožne reakcije slične kožnom eritemskom

	lupusu, reaktivacija kožnog eritemskog lupusa, urtikarija, anafilaktičke reakcije, toksična epidermalna nekroliza
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	grčevi u mišićima, slabost mišića
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>	Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	disfunkcija bubrega, intersticijski nefritis
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	vrućica, 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**

Dostupni su ograničeni podaci o predoziranju u ljudi. Simptomi povezani s predoziranjem ACE inhibitorima mogu biti: hipotenzija, cirkulacijski šok, poremećaji u ravnoteži elektrolita, zatajenje bubrega, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, omaglica, anksioznost i kašalj.

U slučaju predoziranja preporučuje se primjena intravenske infuzije fiziološke otopine. U slučaju hipotenzije, bolesnika treba staviti u ležeći položaj. Ako je moguće, liječenje infuzijom angiotenzina II i/ili intravenskim katekolaminom može se također razmotriti. Ako je lijek uzet prije kratkog vremena, potrebno je poduzeti mjere za uklanjanje lizinopрила (npr. izazivanje povraćanja, ispiranje želuca, davanje adsorbensa i natrijevog sulfata). Lizinopril se može eliminirati iz općeg krvotoka hemodijalizom (vidjeti dio 4.4). Pacemaker terapija je indicirana za bradikardiju koja ne odgovara na terapiju. Potrebno je često pratiti vitalne znakove, serumske elektrolite i koncentraciju kreatinina u serumu.

Dodatni simptomi predoziranja hidroklorotiazidom su povećana diureza, poremećaj svijesti (uključujući komu), konvulzije, pareza, srčane aritmije i zatajenje bubrega.

Kod bradikardije ili izrazite reakcije vagusa potrebno je primijeniti atropin.

Kod istodobne primjene digitalisa, zbog hipokalijemije mogu biti izražene srčane aritmije.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav; ACE inhibitori, kombinacije

ATK oznaka: C09BA03

Amicor H je kombinacija fiksnih doza koja sadrži lizinopril, inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) i hidroklorotiazid, tiazidni diuretik.

Obje komponente imaju komplementarne načine djelovanja te ispoljavaju aditivni antihipertenzivni učinak.

### *Lizinopril*

#### Mehanizam djelovanja

Lizinopril je inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE), peptidil-dipeptidaze koja katalizira pretvorbu angiotenzina I u vazokonstriktorski peptid angiotenzin II. Angiotenzin II također stimulira sekreciju aldosterona iz kore nadbubrežne žlijezde. ACE inhibicija rezultira snižavanjem razine angiotenzina II u plazmi što dovodi do smanjene vazopresorne aktivnosti i smanjenja sekrecije aldosterona. Smanjena sekrecije aldosterona može rezultirati porastom serumske koncentracije kalija.

#### Farmakodinamički učinci

Iako se smatra da je mehanizam kojim lizinopril snižuje krvni tlak primarno supresijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, lizinopril snižuje krvni tlak i u bolesnika s hipertenzijom i niskom razinom renina. ACE je istovjetan kininazi II, enzimu koji razgrađuje bradikinin. Ima li povećana razina bradikinina, potentnog vazodilatatornog peptida, utjecaj na terapijski učinak lizinopriila tek je potrebno razjasniti.

### *Hidroklorotiazid*

#### Mehanizam djelovanja

Hidroklorotiazid je diuretik i antihipertenziv. Djeluje na reapsorpciju elektrolita u distalnom tubulu bubrega i povećava izlučivanje natrija i klorida u približno jednakim koncentracijama. Natriureza može biti udružena s gubitkom kalija i bikarbonata. Antihipertenzivni mehanizam djelovanja tiazidskih diuretika nije poznat.

#### Farmakodinamički učinci

Tiazidski diuretici u pravilu nemaju učinka na normalni krvni tlak.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

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

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

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

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

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

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna

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

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

Istodobna primjena lizinopрила i hidroklorotiazida ima vrlo mali ili nikakav učinak na bioraspoloživost tih lijekova. Bioekvivalencija je nakon primjene kombinirane tablete ista kao nakon primjene svakog lijeka pojedinačno.

### *Lizinopril*

#### Apsorpcija

Nakon oralne primjene lizinopрила, vršne koncentracije u serumu postižu se unutar približno 7 sati, iako je kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda postojao trend male odgode u vremenu potrebnom za postizanje vršnih koncentracija u serumu. Na temelju količina nađenih u mokraći, prosječni stupanj apsorpcije lizinopрила iznosi oko 25%, s varijabilnosti između bolesnika (6-60%) pri svim testiranim dozama (5-80 mg). Apsolutna bioraspoloživost smanjena je za oko 16% kod bolesnika sa zatajenjem srca.

Hrana ne utječe na apsorpciju lizinopрила.

#### Distribucija

Lizinopril se ne veže na ostale proteine plazme osim za cirkulirajući angiotenzin konvertirajući enzim (ACE).

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

#### Eliminacija

Lizinopril se ne metabolizira i u nepromijenjenom se obliku u potpunosti izlučuje mokraćom.

Efektivno poluvrijeme nakupljanja lizinopрила nakon uzimanja višekratnih doza iznosi 12,6 sati. Klirens lizinopрила kod zdravih ispitanika je oko 50 ml/min. Smanjenje koncentracije u serumu pokazuje produženu terminalnu fazu, koja ne doprinosi nakupljanju lijeka. Ova terminalna faza vjerojatno predstavlja zasićeno vezanje za ACE te nije proporcionalna dozi.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Poremećaj funkcije jetre kod bolesnika s cirozom doveo je do smanjenja apsorpcije lizinopрила (oko 30% prema nalazu u urinu), ali do porasta izloženosti (oko 50%) u usporedbi sa zdravim ispitanicima zbog smanjenog klirensa.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Poremećaj funkcije bubrega smanjuje eliminaciju lizinopрила, koji se izlučuje putem bubrega, ali ovo smanjenje postaje klinički značajno tek kad glomerularna filtracija padne ispod 30 ml/min.

**Tablica 1.** Farmakokinetički parametri lizinopрила kod različitih skupina bubrežnih bolesnika nakon višestruke primjene doze od 5 mg

Funkcija bubrega mjerena	n	Cmax	Tmax	AUC (0-24 h)	t1/2
--------------------------	---	------	------	--------------	------

<b>klirensom kreatinina</b>		<b>(ng/ml)</b>	<b>(h)</b>	<b>(ng/h/ml)</b>	<b>(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

Uz klirens kreatinina od 30-80 ml/min, srednja vrijednost AUC porasla je za samo 13%, dok je uz klirens kreatinina od 5-30 ml/min primijećen porast srednje vrijednosti AUC od 4-5 puta.

Lizinopril se može odstraniti dijalizom. Tijekom 4 satne hemodijalize, koncentracije lizinopрила u plazmi smanjile su se za prosječno 60%, s klirensom dijalize između 40 i 55 ml/min.

#### *Zatajenje srca*

Bolesnici sa zatajenjem srca imaju veću izloženost lizinoprilu u usporedbi sa zdravim ispitanicima (porast AUC od prosječno 125%), ali na temelju nalaza lizinopрила u urinu postoji smanjena apsorpcija od oko 16% u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

#### *Stariji bolesnici*

Stariji bolesnici imaju više vrijednosti u krvi te više vrijednosti površine ispod krivulje koncentracije u plazmi u odnosu na vrijeme (porast oko 60%) nego mlađi bolesnici.

#### *Hidroklorotiazid*

Prilikom praćenja vrijednosti hidroklorotiazida u plazmi tijekom najmanje 24 sata, primijećeno je da poluvrijeme u plazmi varira između 5,6 i 14,8 sati.

Najmanje 61% oralne doze se eliminira u nepromijenjenom obliku unutar 24 sata. Nakon oralne primjene hidroklorotiazida, diureza počinje unutar 2 sata, najveća je za oko 4 sata te traje 6 do 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 opsežno kliničko iskustvo, kako odvojeno tako i u kombinaciji. Svi relevantni podaci značajni za propisivača navedeni su u odgovarajućim dijelovima ovog Sažetka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

- kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
- manitol
- kukuruzni škrob
- škrob prethodno geliran
- magnezijev stearat
- talk
- silicijev dioksid, bezvodni, koloidni
- željezov oksid, žuti (E172)
- željezov oksid, crveni (E172) – samo u Amicor H 20 mg/12,5 mg tabletama.

### **6.2. Inkompatibilnosti**



Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

20 tableta u PVC/Al blisteru.

30 tableta u PVC/Al blisteru.

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

Nema posebnih zahtjeva.

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

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d. Svilno 20, 51000 Rijeka

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amicor H 10 mg/12,5 mg tablete: HR-H-778899966

Amicor H 20 mg/12,5 mg tablete: HR-H-509637593

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

Amicor H 10 mg/12,5 mg tablete:

Datum prvog odobrenja: 09. siječnja 2006. (20 tableta)/03. studenog 2006. (30 tableta)

Datum posljednje obnove odobrenja: 22. listopada 2015.

Amicor H 20 mg/12,5 mg tablete:

Datum prvog odobrenja: 09. siječnja 2006. (20 tableta)/03. studenog 2006. (30 tableta)

Datum posljednje obnove odobrenja: 22. listopada 2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

11. srpnja 2022.