

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Lizinopril/hidroklorotiazid Actavis 10 mg/12,5 mg tablete  
Lizinopril/hidroklorotiazid Actavis 20 mg/12,5 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Lizinopril/hidroklorotiazid Actavis 10 mg/12,5 mg tablete:  
Ena tableta vsebuje lizinoprildihidrat v količini, ki ustreza 10 mg lizinopрила, in 12,5 mg hidroklorotiazida.  
Lizinopril/hidroklorotiazid Actavis 20 mg/ 12,5 mg tablete:  
Ena tableta vsebuje lizinoprildihidrat v količini, ki ustreza 20 mg lizinopрила, in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

Lizinopril/hidroklorotiazid Actavis 10 mg/12,5 mg tableta: okrogla, bikonveksna tableta breskove barve s premerom 6 mm. Na eni strani ima reliefno oznako "LH".

Lizinopril/hidroklorotiazid Actavis 20 mg/12,5 mg tableta: okrogla, bikonveksna tableta bele barve s prelomno zarezo in premerom 8 mm. Na eni strani ima reliefno oznako "LH".

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Zdravilo Lizinopril/hidroklorotiazid Actavis je indicirano pri bolnikih, ki krvnega tlaka nimajo ustrezno urejenega samo z lizinoprilom.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Fiksna kombinacija odmerkov ni primerna za začetno zdravljenje.

Priporočljivo je individualno titriranje odmerka s posameznima sestavinama. Če je klinično primerno, je mogoče na fiksno kombinacijo preiti neposredno z monoterapije.

##### Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Lizinopril/hidroklorotiazid Actavis 10 mg/12,5 mg je 1 tableta enkrat na dan.

Priporočeni odmerek zdravila Lizinopril/hidroklorotiazid Actavis 20 mg/12,5 mg je 1 tableta enkrat na dan.

Kot vsa zdravila, uporabljana enkrat na dan, morajo bolniki tudi zdravilo Lizinopril/hidroklorotiazid Actavis vzeti vsak dan ob približno istem času.

##### *Odmerjanje pri jetrni okvari*

Kombinacija lizinopril/hidroklorotiazid je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro jeter.

#### *Odmerjanje pri ledvični okvari*

Kombinacija lizinopрила in hidroklorotiazida je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min).

Pri bolnikih z očistkom kreatinina med 30 in 80 ml/min se lahko zdravilo Lizinopril/hidroklorotiazid Actavis uporabi šele po titraciji obeh posameznih sestavin.

Priporočeni začetni odmerek lizinopрила kot monoterapije je od 5 do 10 mg.

#### *Predhodno zdravljenje z diuretiki*

Po prvem odmerku zdravila Lizinopril/hidroklorotiazid Actavis se lahko pojavi simptomatska hipotenzija. To je verjetneje pri bolnikih s pomanjkanjem volumna in/ali soli zaradi predhodnega diuretičnega zdravljenja. Diuretično zdravljenje morate prekiniti 2 do 3 dni pred uvedbo zdravila Lizinopril/hidroklorotiazid Actavis. Če to ni mogoče, morate zdravljenje začeti z odmerkom 5 mg samega lizinopрила.

#### *Pediatrična populacija*

Zdravila Lizinopril/hidroklorotiazid Actavis zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

#### *Uporaba pri starejših*

V kliničnih raziskavah sta bila učinkovitost in prenašanje (sočasno uporabljenih) lizinopрила in hidroklorotiazida pri starejših in mlajših hipertenzivnih bolnikih enaka.

#### Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Tablete je treba vzeti z zadostno količino tekočine (npr. s kozarcem vode).

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na lizinopril ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali kateri koli zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE).
- Preobčutljivost za hidroklorotiazid ali druga sulfonamidna zdravila.
- Anamneza angioedema med predhodnim zdravljenjem z zaviralci ACE
- Prirojeni ali idiopatični angioedem
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min).
- Anurija
- Huda okvara jeter
- Sočasna uporaba zdravila Lizinopril/hidroklorotiazid Actavis in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### ***Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)***

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

### ***Simptomatska hipotenzija***

Simptomatska hipotenzija je pri nezapletenih hipertenzivnih bolnikih redka, verjetnejša pa je, če je bolnik hipovolemičen (npr. zaradi zdravljenja z diuretikom, omejevanja soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja), ali ima hudo, od renina odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Takšnim bolnikom je treba v rednih presledkih kontrolirati elektrolite v serumu. Pri bolnikih, ki jih bolj ogroža simptomatska hipotenzija, je treba začetek zdravljenja in prilagoditve odmerka opraviti pod natančnim zdravniškim nadzorstvom. Posebno pozornost je treba nameniti bolnikom z ishemično boleznijo srca ali cerebrovaskularno boleznijo, kajti pri takšnih bolnikih lahko čezmeren padec krvnega tlaka povzroči miokardni infarkt ali cerebrovaskularni inzult.

Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika poleči; če je potrebno, mora dobiti intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Prehoden hipotenziven odziv ni kontraindikacija za nadaljnje odmerke. Po ponovni vzpostavitvi učinkovitega volumna krvi in krvnega tlaka je možna ponovna uvedba zdravljenja v manjšem odmerku, ali pa je mogoče ustrezno uporabiti eno ali drugo sestavino samo.

Pri nekaterih bolnikih s srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko pride pri uporabi lizinopriila do dodatnega znižanja sistemskega krvnega tlaka. Ta učinek je pričakovan in običajno ni razlog za prekinitev zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatska, je potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja z lizinopril/hidroklorotiazidom.

### ***Aortna stenoza in stenoza mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija***

Tako kot druge ACE inhibitorje je treba tudi kombinacijo lizinopril/hidroklorotiazid previdno uporabljati pri bolnikih s stenozo mitralne zaklopke in obstrukcijo v izhodnem traktu levega prekata kot sta aortna stenoza ali hipertrofična kardiomiopatija.

### ***Okvarjeno delovanje ledvic***

Tiazidi so lahko neprimerni diuretiki za uporabo pri bolnikih z ledvično okvaro ter so neučinkoviti v primeru očistka kreatinina 30 ml/min ali manj (to ustreza zmerni do hudi insuficienci ledvic).

Kombinacije lizinopril/hidroklorotiazid se ne sme uporabljati pri bolnikih z insuficienco ledvic (očistek kreatinina manj ali enako 80 ml/min), dokler titriranje posameznih sestavin ne pokaže potrebe po odmerkih, ki jih vsebujejo kombinirane tablete.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem lahko hipotenzija po začetku zdravljenja z zaviralci ACE povzroči še dodatno poslabša delovanje ledvic. V teh primerih so poročali o običajno reverzibilni akutni ledvični odpovedi.

Pri nekaterih bolnikih z bilateralno stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije solitarne ledvice, ki so dobivali zaviralce angiotenzinske konvertaze, so ugotovili zvišanje sečnine v krvi in kreatinina v serumu; po prekinitvi zdravljenja je bilo to po navadi reverzibilno. To je posebno verjetno pri bolnikih z insuficienco ledvic. Če je prisotna tudi renovaskularna hipertenzija, obstaja večje tveganje hude hipotenzije in insuficiencie ledvic. Zdravljenje teh bolnikom se mora začeti pod natančnim zdravniškim nadzorstvom, z majhnimi odmerki in natančnim titriranjem odmerka. Ker so lahko diuretiki sodelujoč dejavnik pri opisanem zapletu, je treba v prvih tednih zdravljenja s kombinacijo lizinopril/hidroklorotiazid kontrolirati delovanje ledvic.

Nekaterim hipertenzivnim bolnikom brez očitne obstoječe ledvične bolezni sta se med sočasno uporabo lizinopriila in diuretika zvišala sečnina v krvi in kreatinin v serumu, a to je bilo po navadi blago in prehodno. To se pogosteje pojavi pri bolnikih z že obstoječo okvaro ledvic. Priporoča se zmanjšanje odmerka in/ali prenehanje jemanja diuretika in/ali lizinopriila.

### ***Predhodno diuretično zdravljenje***

Zdravljenje z diuretikom je treba prekiniti od 2 do 3 dni pred uvedbo kombinacije lizinopril/hidroklorotiazid. Če to ni mogoče, je treba zdravljenje začeti z odmerkom 5 mg samega lizinopriila.

### ***Presaditev ledvice***

Se ne sme uporabljati, ker izkušenj pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni.

### ***Anafilaktoidne reakcije pri bolnikih na hemodializi***

Uporaba kombinacije lizinopril/hidroklorotiazid ni indicirana pri bolnikih, ki zaradi ledvične odpovedi potrebujejo dializo.

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, so bile opisane anafilaktoidne reakcije med sočasno uporabo določenih postopkov hemodialize (npr. z visokopretočnimi membranami AN 69 in med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstranovim sulfatom). Pri teh bolnikih pride v poštev uporaba drugačne vrste dializne membrane ali druge skupine antihipertenzivov.

### ***Anafilaktoidne reakcije povezane z aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL)***

V redkih primerih so se pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstranovim sulfatom pojavile smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Tem simptomom se je mogoče izogniti s prehodnim prenehanjem zdravljenja z zaviralci ACE pred vsako aferezo.

### ***Jetrno obolenje***

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali progresivno boleznijo jeter je treba tiazide uporabljati previdno, kajti že majhne spremembe ravnovesja tekočine in elektrolitov lahko sprožijo jetrno komo (glejte poglavje 4.3). Redko so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se začne s holestatskim ikterusom ali hepatitisom in napreduje v fulminantno nekrozo in (včasih) smrt. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Bolniki, ki dobivajo kombinacijo lizinopril/hidroklorotiazid in se jim pojavi ikterus ali občutno zvišanje jetrnih encimov, morajo nehati uporabljati to kombinacijo in morajo biti deležni ustreznega zdravniškega spremljanja.

### ***Operacije/anestezija***

Med velikimi operacijami ali med anestezijo z zdravili, ki povzročijo hipotenzijo, lahko lizinopril blokira nastajanje angiotenzina II sekundarno po kompenzacijskem sproščanju renina. Hipotenzijo, ki se pojavi zaradi tega mehanizma, je mogoče odpraviti s povečanjem volumna.

### ***Presnovni in endokrini učinki***

Pri sladkornih bolnikih zdravljenih s peroralnimi antidiabetiki ali inzulinom je potrebno skrbno spremljati raven glikemije, zlasti v prvem mesecu zdravljenja z ACE inhibitorji. Zdravljenje s tiazidom lahko poslabša toleranco za glukozo. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil, vključno z insulinom. Prikrita sladkorna bolezen lahko postane med zdravljenjem s tiazidi očitna.

Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki je lahko povezano z zvišanjem koncentracije holesterola in trigliceridov.

Zdravljenje s tiazidi lahko nekaterim bolnikom sproži hiperurikemijo in/ali protin. Vendar lahko lizinopril poveča sečno kislino v urinu in tako lahko zmanjša hiperurikemični učinek hidroklorotiazida.

### ***Neravnovesje elektrolitov***

V ustreznih presledkih je treba redno kontrolirati elektrolite v serumu, tako kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike.

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povzročijo neravnovesje tekočine ali elektrolitov (hipokaliemijo, hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo). Opozorilni znaki neravnovesja tekočin ali elektrolitov so suhost ust, žeja, šibkost, letargija, zaspanost, mišične bolečine ali krči, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, npr. navzea ali bruhanje. Edematoznim bolnikom se lahko v vročem vremenu pojavi dilucijska hiponatriemija. Pomanjkanje klorida je praviloma blago in ne zahteva zdravljenja. Ugotovljeno je, da tiazidi povečujejo izločanje magnezija v urinu; posledica je lahko hipomagneziemija.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija v urinu in lahko povzročijo intermitentno in rahlo zvišanje kalcija v serumu. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Tiazide je treba nehati uporabljati pred preiskavami delovanja obščitnic.

### *Hiperkaliemija*

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno z lizinoprilom, so opažali zvišane koncentracije kalija v serumu. Med bolniki s tveganjem za razvoj hiperkaliemije so tisti z insuficienco ledvic, bolniki s sladkorno boleznijo, uporabniki diuretikov, ki ohranjajo kalij, kalijevih nadomestkov, solnih nadomestkov ki vsebujejo kalij ali bolniki ki jemljejo druga zdravila povezana z zvišanjem kalija v krvi (npr. heparin). Če se sočasna uporaba naštetih zdravil zdi primerna, so priporočljive redne kontrole kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

### *Bolniki s sladkorno boleznijo*

Pri sladkornih bolnikih zdravljenih s peroralnimi antidiabetiki ali inzulinom je potrebno skrbno spremljati raven glikemije, zlasti v prvem mesecu zdravljenja z ACE inhibitorji (glejte poglavje 4.5)

### *Preobčutljivost/angioedem*

Občasno so pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci angiotenzinske konvertaze, vključno z lizinoprilom, poročali o angioedemu obraza, udov, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla. Pojavi se lahko kadarkoli med zdravljenjem. V takšnih primerih je treba uporabo lizinoprila nemudoma prekiniti ter vpeljati ustrezno zdravljenje in nadzor, da bi zagotovili popolno izginotje simptomov pred odpustom bolnika. Bolniki lahko potrebujejo podaljšano opazovanje tudi v primerih, ko je prisotno le otekanje jezika, brez dihalne stiske, kajti zgodi se lahko, da zdravljenje z antihistaminiki in kortikosteroidi ne zadošča.

Zelo redko so poročali o smrtnem angioedemu, povezanem z edemom grla ali jezika. Pri bolnikih, pri katerih je zajet jezik, glotis ali grlo, je verjetna obstrukcija dihal. To še posebej velja za bolnike z anamnezo operacije na dihalih. V takšnih primerih je treba nemudoma uporabiti nujno zdravljenje. To lahko obsega adrenalin in/ali vzdrževanje prehodnosti dihal. Bolnik potrebuje natančen zdravniški nadzor, dokler simptomi povsem in dokončno ne izginejo.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze pogosteje povzročijo angioedem pri bolnikih-črncih kot nečrncih.

Angioedem morda bolj ogroža bolnike, ki imajo anamnezo angioedema, nepovezanega z uporabo zaviralcev ACE (glejte poglavje 4.3).

Med uporabo tiazidov se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije, tako pri bolnikih z anamnezo alergije ali bronhialne astme kot pri bolnikih brez takšne anamneze. Med uporabo tiazidov so poročali o poslabšanju ali aktiviranju sistemskega eritematoznega lupusa.

### *Desenzibilizacija*

Bolnikom, ki so dobivali zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem (npr. na strup kože/krilcev), so se pojavile anafilaktoidne reakcije. Pri istih bolnikih so te reakcije preprečili, če zaviralcev ACE začasno niso uporabili, vendar so se po nenamerni ponovni uporabi zdravila znova pojavile.

### *Nevtropenija/agranulocitoza*

Pri bolnikih, ki so dobivali zaviralce ACE, so bile opisane nevtropenija/agranulocitoza, trombocitopenija in anemija. Bolnikom z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih zapletajočih dejavnikov se nevtropenija pojavi redko. Nevtropenija in agranulocitoza po prenehanju zdravljenja z zaviralcem ACE izgineta. Lizinopril je treba izredno previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo kolagenoze, prejemajo imunosupresivno zdravljenje, alopurinol ali prokainamid, ali imajo kombinacijo teh zapletajočih dejavnikov, zlasti v primeru že obstoječe okvare delovanja ledvic. Nekaterim takšnim bolnikom so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzvale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če je lizinopril uporabljen pri takšnih bolnikih, je priporočljivo kontrolirati belo krvno sliko, bolnikom pa naročiti, naj povedo za vsak znak okužbe.

### *Rasa*

Zaviralci angiotenzinske konvertaze pogosteje povzročijo angioedem pri bolnikih-črncih kot nečrncih. Tako kot drugi zaviralci ACE lahko tudi lizinopril manj učinkovito zniža krvni tlak pri bolnikih-črncih kot nečrncih, verjetno zaradi večje prevalence nizkoreninskih stanj pri črni hipertenzivni populaciji.

### ***Kašelj***

Med uporabo zaviralcev ACE je opisan kašelj. Značilno je, da je ta kašelj neproduktiven, trdovraten in po prekinitvi zdravljenja izgine. V diferencialni diagnostiki kašlja je treba upoštevati kašelj zaradi zaviralca ACE.

### ***Litij***

Hkratna uporaba zaviralcev ACE in litija na splošno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

### ***Protidopinški test***

Hidroklorotiazid v tem zdravilu lahko povzroči pozitiven rezultat analize na protidopinškem testu.

### ***Nosečnost***

Zaviralcev ACE se med nosečnostjo ne sme uporabljati. Če nadaljnje zdravljenje z zaviralcem ACE ni povsem nujno, je treba bolnice, ki načrtujejo nosečnost, prevesti na druga antihipertenzivna zdravila z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v času nosečnosti. Zdravljenje z zaviralci ACE je treba prekiniti takoj po ugotovitvi nosečnosti in uvesti drugo zdravljenje, če je primerno (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### ***Litij***

Med hkratno uporabo litija in zaviralcev ACE je opisano reverzibilno povečanje koncentracije litija v serumu in povečanje njegovih toksičnih učinkov. Diuretiki in zaviralci ACE zmanjšajo ledvični očistek litija in prinašajo veliko tveganje toksičnih učinkov litija. Kombinacija lizinopрила in hidroklorotiazida z litijem zato ni priporočljiva; če se izkaže za potrebno, je treba natančno kontrolirati koncentracijo litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

### ***Dodatki kalija, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, in nadomestki soli, ki vsebujejo kalij***

Izgubljanje kalija zaradi tiazidnih diuretikov po navadi ublaži varčevalni učinek, ki ga ima na kalij lizinopril. Sočasna uporaba dodatkov kalija, zdravil, ki varčujejo s kalijem, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko pomembno poveča koncentracijo kalija v serumu, zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali sladkorno boleznijo. Če je potrebna sočasna uporaba kombinacije lizinopril/hidroklorotiazid in katerega od teh zdravil, jih je treba uporabljati previdno in pogosto kontrolirati kalij v serumu (glejte poglavje 4.4).

### ***Zdravila, ki povzročajo torsades de pointes***

Zaradi tveganje hipokaliemije je potrebna previdnost med sočasno uporabo hidroklorotiazida in zdravil, ki povzročajo torsades de pointes, npr. nekaterih antiaritmikov, nekaterih antipsihotikov in drugih zdravil, ki povzročajo torsades de pointes.

### ***Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki***

Sočasna uporaba določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zaviralci ACE lahko dodatno zniža krvni tlak (glejte poglavje 4.4).

### ***Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID – Nonsteroidal antiinflammatory drugs) vključno z acetilsalicilno kislino***

Kronična uporaba NSAID (vključno z inhibitorji ciklooksigenaze-2) lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE. NSAID in zaviralci ACE imajo lahko aditiven učinek na poslabšanje delovanja ledvic. Ti učinki so običajno reverzibilni. Redko se lahko pojavi akutna odpoved ledvic, zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, npr. pri starejših ali dehidriranih bolnikih.

### ***Zlato***

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralcem ACE, so po uporabi injekcij zlata (npr. natrijevega avrotiomalata) pogosteje opažali nitritoidne reakcije (med simptomi vazodilatacije so zardevanje, navzea, omotica in hipotenzija, ki je lahko zelo huda).

### ***Simpatikomimetiki***

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.

### ***Drugi antihipertenzivi***

Sočasna uporaba teh zdravil lahko poveča hipotenzivni učinek kombinacije lizinopril/hidroklorotiazid.

Sočasna uporaba gliceriltrinitrata ali drugih nitratov ali drugih vazodilatatorjev lahko dodatno zniža krvni tlak.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

### ***Antidiabetiki***

Epidemiološke študije kažejo, da lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE in zdravil proti sladkorni bolezni (insulina, peroralnih antidiabetikov) poveča učinek teh zdravil na znižanje glukoze v krvi in s tem tveganje hipoglikemije. Kaže, da je ta pojav verjetnejši v prvih tednih kombiniranega zdravljenja in pri bolnikih z okvaro ledvic.

### ***Amfotericin B (parenteralni), karbenoksolon, kortikosteroidi, kortikotropin (ACTH) ali stimulirajoča odvajala***

Hidroklorotiazid lahko poveča neravnovesje elektrolitov, zlasti hipokaliemijo.

### ***Kalcijeve soli***

Med sočasno uporabo tiazidnih diuretikov se lahko koncentracija kalcija v serumu zviša zaradi manjšega izločanja kalcija.

### ***Srčni glikozidi***

Hipokaliemijo zaradi tiazidov spremlja večje tveganje toksičnih učinkov digitalisa.

### ***Holestiramin in holestipol***

Absorpcijo hidroklorotiazida lahko upočasni ali zmanjšata. Zato mora bolnik sulfonamidne diuretike vzeti vsaj 1 uro pred tema zdraviloma ali od 4 do 6 po teh zdravilih.

### ***Nedepolarizirajoči mišični relaksanti (npr. tubokurarinijev klorid)***

Hidroklorotiazid lahko poveča učinek teh zdravil.

### ***Trimetoprim***

Sočasna uporaba zaviralcev ACE in tiazidov s trimetoprimom poveča tveganje hiperkaliemije.

### ***Sotalol***

Hipokaliemija zaradi tiazidov lahko poveča tveganje motenj srčnega ritma, izzvanih s sotalolom.

### ***Alopurinol***

Sočasna uporaba zaviralcev ACE in alopurinola poveča tveganje okvare ledvic in lahko poveča tveganje levkopenije.

### ***Ciklosporin***

Sočasna uporaba zaviralcev ACE in ciklosporina poveča tveganje okvare ledvic in hiperkaliemije.

### ***Lovastatin***

Sočasna uporaba zaviralcev ACE in lovastatina poveča tveganje hiperkaliemije.

### ***Citostatiki, imunosupresivi, prokainamid***

Sočasna uporaba zaviralcev ACE lahko poveča tveganje levkopenije (glejte poglavje 4.4).

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### *Nosečnost*

#### *Lizinopril*

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj preiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela osifikacija lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3.). V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### *Hidroklorotiazid*

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, še zlasti v prvem trimesečju. Študij na živalih ni dovolj.

Hidroklorotiazid prehaja skozi placento. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida obstaja možnost, da uporaba hidroklorotiazida med drugim in tretjim trimesečjem poslabša fetoplacentno perfuzijo ter pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so zlatenica, motnje ravnovesja elektrolitov in trombocitopenija.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje gestacijskih edemov, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije; obstaja namreč tveganje zmanjšane volumna plazme in hipoperfuzije placente, brez ugodnega vpliva na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v tistih redkih primerih, ko ni mogoče uporabiti nobenega drugega zdravila.

### *Dojenje*

#### *ACE inhibitorji*

Ker informacij o uporabi kombinacije lizinopril/hidroklorotiazid med obdobjem dojenja ni, njena uporaba med tem obdobjem ni priporočljiva. Prednost imajo druga zdravila z bolj uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v času dojenja; to še posebej velja pri dojenju novorojenčkov ali nedonošenčkov.

#### *Hidroklorotiazid*

Hidroklorotiazid se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Tiazidi v velikih odmerkih, ki povzročajo intenzivno diurezo lahko zavirajo nastajanje materinega mleka. Uporaba lizinopril/hidroklorotiazida v obdobju dojenja ni priporočljiva. Če se lizinopril/hidroklorotiazid v obdobju dojenja uporablja, naj bodo odmerki čim manjši.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Tako kot drugi antihipertenzivi lahko tudi kombinirana zdravila z lizinoprilom/hidroklorotiazidom blago **do zmerno** vplivajo **na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**. To še posebej velja na začetku zdravljenja in po prilagoditvi odmerka, prav tako tudi v kombinaciji z alkoholom, vendar so ti učinki odvisni od posameznikove občutljivosti.



Upoštevati je potrebno, da se med vožnjo ali upravljanjem s stroji lahko občasno pojavita omotičnost ali utrujenost.

#### 4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem z lizinoprilom in/ali hidroklorotiazidom so opazili in zabeležili naslednje neželene učinke z naslednjimi pogostnostmi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Najpogosteje opisani neželeni učinki so kašelj, omotica, hipotenzija in glavobol; pojavijo se lahko pri 1 do 10 % zdravljenih bolnikov. V kliničnih študijah so bili neželeni učinki po navadi blagi in prehodni ter večinoma niso zahtevali prekinitve zdravljenja.

#### *Lizinopril*

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
Redki	znižanje koncentracije hemoglobina, nižje vrednosti hematokrita
Zelo redki	depresija kostnega mozga, anemija, trombocitopenija, levkopenija, nevtropenija, agranulocitoza (glejte poglavje 4.4), hemolitična anemija, limfadenopatija, avtoimunska bolezen
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>	
Redki	sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
Zelo redki	hipoglikemija
<b>Pshiatrične motnje</b>	
Občasni	spremembe razpoloženja, depresivni simptomi
Redki	duševna zmedenost
<b>Bolezni živčevja</b>	
Pogosti	omotica, glavobol, sinkopa
Občasni	parestezije, vrtoglavica, motnje okusa, motnje spanja
<b>Srčne bolezni</b>	
Občasni	miokardni infarkt ali cerebrovaskularni inzult, lahko sekundarno zaradi čezmerne hipotenzije pri zelo ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4), palpitacije, tahikardija
<b>Žilne bolezni</b>	
Pogosti	ortostatski učinki (vključno s hipotenzijo)
Občasni Neznana	Raynaudov sindrom rdečica
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	

Pogosti	kašelj (glejte poglavje 4.4)
Občasni	rinitis
Zelo redki	bronhospazem, sinuzitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pljučnica
<b>Bolezni prebavil</b>	
Pogosti	driska, bruhanje
Občasni	navzea, bolečine v trebuhu, težave z želodcem
Redki	suha usta
Zelo redki	pankreatitis, intestinalni angioedem,
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
Občasni	zvišanje jetrnih encimov in bilirubina
Zelo redki	hepatitis – hepatocelularen ali holestatski, zlatenica in jetrna odpoved (glejte poglavje 4.4) *
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
Občasni	izpuščaj, srbenje
Redki	preobčutljivost/angionevrotični edem: angionevrotični edem obraza, udov, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.4), urtikarija, alopecija, psoriaza
Zelo redki	znojenje, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, kožni psevdolimfom**
<b>Bolezni sečil</b>	
Pogosti	poslabšano delovanje ledvic
Redki	uremija, akutna ledvična odpoved
Zelo redki	oligurija/anurija
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	
Občasni	impotenca
Redki	ginekomastija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
Občasni	astenija, utrujenost
<b>Preiskave</b>	
Občasni	zvišanje sečnine v krvi, zvišanje kreatinina v serumu, hiperkaliemija
Redki	hiponatriemija

\* Zelo redko so bili opisani primeri, da je pri nekaterih bolnikih hepatitis napredoval v jetrno odpoved. Bolniki, ki dobivajo kombinacijo lizinopril/hidroklorotiazid in se jim pojavi ikterus ali občutno povišanje vrednosti jetrnih encimov, morajo nehati uporabljati to kombinacijo in morajo biti deležni ustreznega zdravniškega spremljanja.

\*\* Poročali so o skupku simptomov, ki lahko vključuje enega ali več od naslednjih: povišano telesno temperaturo, mialgijo, artralgijo/artritis, pozitivna protijedrna protitelesa (ANA), hitrejšo sedimentacijo eritrocitov (ESR), eozinofilijo in levkocitozo, izpuščaj, fotosenzibilnost ali druge dermatološke manifestacije.

### ***Hidroklorotiazid***

<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	
Občasni	sialadenitis
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
Občasni	trombocitopenija
Redki	levkopenija, depresija kostnega mozga
Zelo redki	nevtropenija/agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitična anemija
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
Pogosti	neravnovesje elektrolitov (vključno s hiponatriemijo in hipokaliemijo), hiperurikemija, hiperglikemija, glikozurija, zvišanje holesterola in trigliceridov
Občasni	anoreksija
Neznana	protin, hipokloremična alkalozna in hipomagnezemija
<b>Pshiatrične motnje</b>	
Občasni	motnje spanja, depresija
Redki	nemir
<b>Bolezni živčevja</b>	
Občasni	parestezije, izguba apetita
Redki	omotičnost
<b>Očesne bolezni</b>	
Redki	ksantopsija, prehodno zamegljen vid
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	
Občasni	vrtočlavlava
<b>Srčne bolezni</b>	
Občasni	posturalna hipotenzija, motnje srčnega ritma
<b>Žilne bolezni</b>	

Redki	nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
Redki	dihalna stiska (vključno s pnevmonitisom in pljučnim edemom)
<b>Bolezni prebavil</b>	
Občasni	draženje želodca, driska, zaprtje
Redki	pankreatitis
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
Redki	zlatenica (intrahepatični holestatski ikterus)
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
Redki	fotosenzibilnostne reakcije, izpuščaj, urtikarija, anafilaktične reakcije, toksična epidermalna nekroliza
Zelo redki	kožnemu eritematoznemu lupusu podobne reakcije, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
Občasni	spazem mišic
Ni znano	mišična šibkost
<b>Bolezni sečil</b>	
Redki	intersticijski nefritis, moteno delovanje ledvic
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
Občasni	šibkost
Redki	povišana telesna temperatura

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravilana na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana Faks: + 386 (0)1 434 76 46 e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Podatkov o prevelikem odmerjanju pri človeku je malo. Med simptomi, povezanimi s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE, so lahko hipotenzija, cirkulacijski šok, elektrolitske motnje, ledvična odpoved, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, omotica, anksioznost in kašelj.

Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja je intravensko infundiranje fiziološke raztopine. Če se pojavi hipotenzija, je bolnika treba poleči. V poštev pride tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenska uporaba kateholaminov, če je na voljo. Če je bolnik zdravilo zaužil pred kratkim, je treba uporabiti ukrepe za odstranitev lizinopрила (npr. bruhanje, izpiranje želodca, uporaba absorbentov in natrijevega sulfata). Lizinopril je mogoče iz obtoka odstraniti s hemodializo (glejte poglavje 4.4). V primeru

bradikardije, ki se ne odzove na zdravila, je indiciran srčni spodbujevalnik. Pogosto je treba kontrolirati vitalne znake ter koncentracijo elektrolitov in kreatinina v serumu.

Drugi simptomi prevelikega odmerjanja hidroklorotiazida so večja diureza, depresija zavesti (vključno s komo), konvulzije, pareza, motnje srčnega ritma in odpoved ledvic.

Bradikardijo ali izrazite vagalne reakcije je treba zdraviti z atropinom.

Če je bolnik dobil tudi digitalis, lahko hipokalemija stopnjuje motnje srčnega ritma.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze in diuretiki. Oznaka ATC: C 09 BA 03

Zdravilo Lizinopril/hidroklorotiazid Actavis je kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze lizinopriila in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida. Sestavini imata komplementaren mehanizem delovanja in dosejata aditiven antihipertenziven učinek.

#### *Lizinopril*

Lizinopril je zaviralec peptidildipeptidaze. Zavira angiotenzinsko konvertazo (ACE), ki katalizira pretvorbo angiotenzina II v vazokonstriktorski peptid angiotenzin II. Angiotenzin II spodbuja tudi izločanje aldosterona v skorji nadledvične žleze. Zavrtje ACE zmanjša koncentracijo angiotenzina II v plazmi, kar zmanjša vazopresorsko delovanje in izločanje aldosterona. Slednje lahko zviša koncentracijo kalija v serumu.

Čeprav velja, da lizinopril znižuje krvni tlak predvsem z zavrtjem sistema renin-angiotenzin-aldosteron, je dokazano, da deluje antihipertenzivno tudi pri bolnikih z nizkoreninsko hipertenzijo. ACE je identična kininazi II, encimu, ki razgrajuje bradikinin. Bradikinin je potencialno vazodilatoren peptid; v kolikšni meri je njegova povečana koncentracija vpletena v terapevtske učinke lizinopriila, še ni ugotovljeno.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

#### *Hidroklorotiazid*

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Deluje z zavrtjem reabsorpcije natrija v kortikalnem dilucijskem delu ledvičnih tubulov. Poveča izločanje natrija in klorida ter v manjši meri tudi izločanje kalija in magnezija v urin; tako poveča izločanje urina in deluje antihipertenzivno.

V kombinaciji z drugimi antihipertenzivi se lahko pojavi dodatno znižanje krvnega tlaka.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### *Lizinopril*

#### *Absorpcija*

Po peroralni uporabi doseže lizinopril največjo koncentracijo v serumu v približno 7 urah. Pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktoma pa so ugotovili trend k majhnemu podaljšanju časa do največje koncentracije v serumu. Glede na pojavljanje v urinu je povprečni delež absorpcije lizinoprila približno 25 %, interindividualna variabilnost med bolniki v raziskanem razponu odmerkov (od 5 do 80 mg) pa je od 6 do 60 %. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je absolutna biološka uporabnost približno 16 % manjša. Prisotnost hrane ne vpliva na absorpcijo lizinoprila.

#### *Porazdelitev*

Kaže, da lizinopril v serumu ni vezan na druge beljakovine kot na krožečo angiotenzinsko konvertazo (ACE). Študije na podganah kažejo, da lizinopril slabo prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

#### *Odstranjevanje*

Lizinopril se ne presnavlja in se povsem nespremenjen izloči v urinu. Efektivni razpolovni čas kopičenja med večkratnim odmerjanjem lizinoprila je 12,6 ure. Očistek lizinoprila pri zdravih preiskovancih je približno 50 ml/min. Upadajoče koncentracije kažejo podaljšano terminalno fazo, ki ne prispeva h kopičenju zdravilne učinkovine. Ta terminalna faza verjetno predstavlja saturabilno vezavo na ACE in ni sorazmerna odmerku.

#### *Jetrna okvara*

Okvara delovanja jeter je pri bolnikih s cirozo zmanjšala absorpcijo lizinoprila (za okoli 30 %, ugotovljeno na podlagi pojavljanja zdravila v urinu), a povečala izpostavljenost (približno 50 %) v primerjavi z zdravimi preiskovanci zaradi zmanjšane očistka.

#### *Ledvična okvara*

Okvarjeno delovanje ledvic zmanjša odstranjevanje lizinoprila, ki se izloča skozi ledvice. Toda to zmanjšanje je klinično pomembno šele tedaj, ko je hitrost glomerularne filtracije pod 30 ml/min. Pri blagi do zmerni ledvični okvari (očistek kreatinina od 30 do 80 ml/min) se je povprečna AUC povečala le za 13 %. Pri hudi ledvični okvari (očistek kreatinina od 5 do 30 ml/min) pa so zabeležili 4,5-kratno povečanje povprečne AUC.

Lizinopril je mogoče odstraniti z dializo. Med 4-urno hemodializo se je koncentracija lizinoprila v plazmi v povprečju zmanjšala za 60 %; dializni očistek je bil med 40 in 55 ml/min.

#### *Srčno popuščanje*

Izpostavljenost lizinoprilu je pri bolnikih s srčnim popuščanjem večja kot pri zdravih preiskovancih (v povprečju 125 % povečanje AUC), absorpcija pa je pri takšnih bolnikih glede na pojavljanje lizinoprila v urinu približno 16 % manjša kot pri zdravih preiskovancih.

#### *Starejši*

Koncentracija v plazmi in AUC sta pri starejših bolnikih večji (za približno 60 %) kot pri mlajših osebah.

### **Hidroklorotiazid**

Če so koncentracijo v plazmi spremljali vsaj 24 ur, so opažali, da razpolovni čas variira med 5,6 in 14,8 ure. Vsaj 61 % uporabljenega odmerka se nespremenjenega eliminira v 24 urah. Diuretični učinek se začne v 2 urah po peroralni uporabi, največja koncentracija v plazmi pa je dosežena po 4 urah. Učinek traja od 6 do 12 ur. Hidroklorotiazid prehaja skozi placento, ne pa tudi skozi krvno-možgansko pregrado.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij splošne farmakologije, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V preskušanjih na živalih so zaviralci ACE prizadeli pozni razvoj ploda ter so povzročili smrt plodov in prirojene hibe, zlasti prizadetost lobanje. Poročali so tudi o fetotoksičnih učinkih, intrauterini upočasnitvi rasti in perzistentnem arterioznem duktusu. Te razvojne nepravilnosti so domnevno deloma posledica neposrednega delovanja zaviralcev ACE na plodov sistem renin-angiotenzin, deloma pa ishemije, ki nastane zaradi hipotenzije pri materi in zmanjša fetoplacentni pretok krvi ter oskrbo ploda s kisikom in hranili.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat

predgelirani koruzni škrob

premreženi natrijev karmelozat

magnezijev stearat

rumeni železov oksid (E172) (samo Lizinopril/hidroklorotiazid Actavis 10 mg/12,5 mg)

rdeči železov oksid (E172) (samo Lizinopril/hidroklorotiazid Actavis 10 mg/12,5 mg)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti (PVC/PVDC-aluminij). Pretisni omoti so prosojni.

Vsebnik za tablete (PP) s sušilom in zaskočno zaporko (LDPE).

Velikosti pakiranj:

10 mg/12,5 mg:

Pretisni omot: 10, 14, 28, 30, 50, 98, 100, 50 x 1 (enkratni odmerek) in 100 x 1 (enkratni odmerek) tablet.

Plastenka s tabletami: 30, 100 tablet

20 mg/12,5 mg:

Pretisni omot: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 50 x 1 (enkratni odmerek), 100 x 1 (enkratni odmerek) in

500 x 1 (enkratni odmerek)

Plastenka s tabletami: 30 in 100 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Actavis Group PTC ehf  
Reykjavikvegur 76-78  
220 Hafnarfjordur  
Islandija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

H/09/00933/001 (10 mg/12,5 mg, škatla s 30 tabletami)

H/09/00933/002 (20 mg/12,5 mg, škatla s 30 tabletami)

H/09/00933/003 (20 mg/12,5 mg, škatla s 100 tabletami)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 12.01.2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

03.11.2014