

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LISIPROL HCT, 20 mg + 25 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę zawiera 20 mg lizynoprylu (*Lisinoprilum*) w postaci 21,78 mg lizynoprylu dwuwodnego oraz 25 mg hydrochlorotiazidu (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: mannitol 100 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki barwy jasnoniebieskiej, o średnicy 11 mm, obustronnie płaskie, ze ściętymi krawędziami.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze łagodne do umiarkowanego u pacjentów, u których leczenie poszczególnymi substancjami czynnymi w takich samych dawkach, w oddzielnych produktach pozwoliło na uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### *Nadciśnienie tętnicze*

Zazwyczaj stosowana dawka wynosi jedną tabletkę raz na dobę. Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych raz na dobę, produkt Lisiprol HCT należy przyjmować codziennie o tej samej porze.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Tiazydy nie są odpowiednimi lekami moczopędnymi dla pacjentów z niewydolnością nerek i nie są skuteczne w przypadku wartości klirensu kreatyniny 30 ml/min i mniej (tj. w umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek).

Nie należy stosować produktu Lisiprol HCT w leczeniu początkowym pacjentów z niewydolnością nerek.

W przypadku pacjentów z klirensiem kreatyniny  $>30$  i  $<80$  ml/min produkt Lisiprol HCT można zastosować jedynie po stopniowym zwiększaniu dawki poszczególnych składników leku.

Zalecana dawka lizynoprylu podczas monoterapii w przypadku łagodnej niewydolności nerek wynosi 5 do 10 mg.

##### *Wcześniej podawanie leków moczopędnych*

Po podaniu pierwszej dawki produktu Lisiprol HCT, szczególnie u pacjentów odwodnionych i (lub) z niedoborem elektrolitów w wyniku wcześniejszego leczenia lekami moczopędnymi, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Leki moczopędne należy odstawić na 2 lub 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem Lisiprol HCT. Jeśli nie jest to możliwe, należy rozpocząć leczenie od zastosowania lizynoprylu w dawce 5 mg w monoterapii.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

W badaniach klinicznych wykazano, że skuteczność i tolerancja lizynoprylu i hydrochlorotiazydu podawanych jednocześnie były podobne u pacjentów z nadciśnieniem w podeszłym wieku, jak i u pacjentów młodszych.

W zakresie dawek wynoszących od 20 do 80 mg/dobę lizynopryl był równie skuteczny u pacjentów z nadciśnieniem w podeszłym wieku (powyżej 65 lat), jak i u pacjentów młodszych. Zastosowanie lizynoprylu w monoterapii wywoływało zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego krwi w takim samym stopniu jak zastosowanie hydrochlorotiazydu lub atenololu w monoterapii. W badaniach klinicznych wiek pacjentów nie miał wpływu na tolerancję lizynoprylu.

### *Dzieci i młodzież*

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego u dzieci.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE).
- Nadwrażliwość na jakikolwiek lek z grupy pochodnych sulfonamidów.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie w związku z wcześniejszym stosowaniem inhibitora ACE.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).
- Bezmocz.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lisiprol HCT z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan – nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Lisiprol HCT wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz także punkty 4.4 i 4.5).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### *Objawowe niedociśnienie tętnicze*

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym rzadko obserwuje się objawowe niedociśnienie tętnicze, jednakże prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, np. w wyniku leczenia moczopędnego, diety z ograniczeniem soli, u pacjentów dializowanych, z biegunką lub wymiotami oraz z ciężkim nadciśnieniem tętniczym reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). U tych pacjentów należy regularnie wykonywać oznaczenia stężenia elektrolitów w surowicy. U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia niedociśnienia tętniczego, rozpoczynanie leczenia i dostosowanie dawki należy prowadzić pod ścisłą kontrolą lekarską. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi, u których znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy.

W razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i, w razie potrzeby, podać roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) we wlewie dożylnym. Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie stanowi przeciwwskazania do dalszego stosowania leku. Po

unormowaniu objętości krwi krążącej i ciśnienia tętniczego można ponownie zastosować leczenie mniejszymi dawkami leku lub tylko jednym ze składników produktu w monoterapii.

U niektórych pacjentów z niewydolnością serca, u których występuje prawidłowe lub niskie ciśnienie tętnicze, po zastosowaniu lizynoprylu może wystąpić dalsze obniżenie wartości ciśnienia tętniczego. To działanie jest spodziewane i zwykle nie stanowi przyczyny do odstawienia leku. W przypadku, gdy wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze, może być konieczne zmniejszenie dawki lub odstawienie skojarzonego leczenia lizynoprylem i hydrochlorotiazylem.

#### *Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej/kardiomiopatia przerostowa*

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, lizynopryl należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej i zwężeniem drogi odpływu krwi z lewej komory, takim jak zwężenie zastawki aortalnej lub kardiomiopatia przerostowa.

#### *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)*

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzeń czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Tiazydy nie są odpowiednimi lekami moczopędnymi dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i nie są skuteczne w przypadku wartości klirensu kreatyniny 30 ml/min i mniej (co odpowiada umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek).

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy lub równy 80 ml/min) nie należy stosować skojarzonego leczenia lizynoprylem i hydrochlorotiazylem dopóki po stopniowym zwiększaniu dawki poszczególnych substancji czynnych nie uzyska się możliwości stosowania dawek takich, jakie zawarte są w preparacie złożonym.

U pacjentów z niewydolnością serca, niedociśnienie tętnicze występujące po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek. W takich sytuacjach zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek, zwykle odwracalnej.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj odwracalne po przerwaniu leczenia. Zmiany takie są najbardziej prawdopodobne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W przypadku jednoczesnego występowania nadciśnienia naczyniowo-nerkowego istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia i zaburzeń czynności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza, od zastosowania małych dawek i ostrożnie zwiększać dawki. Ponieważ stosowanie leków moczopędnych może przyczyniać się do wystąpienia opisanych powyżej zaburzeń, dlatego w pierwszych tygodniach skojarzonego leczenia lizynoprylem i hydrochlorotiazylem należy kontrolować czynność nerek.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których wcześniej nie stwierdzono choroby nerek, obserwowano zazwyczaj niewielkie i przemijające zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy podczas jednoczesnego stosowania lizynoprylu i leku moczopędnego.

Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego i (lub) lizynoprylu.

### *Wstępne leczenie diuretykiem*

Leczenie moczopędne należy odstawić na 2 lub 3 dni przed rozpoczęciem stosowania skojarzonego leczenia lizynoprylem i hydrochlorotiazydem. Jeśli nie jest to możliwe, leczenie należy rozpocząć od podawania samego lizynoprylu w dawce 5 mg.

### *Przeszczepienie nerki*

Nie zaleca się stosowania ze względu na brak doświadczenia dotyczącego stosowania u pacjentów poddanych w ostatnim czasie przeszczepowi nerki.

### *Reakcje rzekomoanafilaktyczne u pacjentów poddanych hemodializie*

Stosowanie skojarzonego leczenia lizynoprylem i hydrochlorotiazydem nie jest wskazane u pacjentów wymagających dializoterapii z powodu niewydolności nerek.

U pacjentów poddanych niektórym rodzajom dializoterapii (np. z zastosowaniem błon dializacyjnych o dużej przepuszczalności AN 69 oraz podczas aferezy LDL z użyciem siarczanu dekstranu) i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE zgłaszano występowanie reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć stosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leków przeciwnadciśnieniowych z innej grupy.

### *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)*

W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano zagrażające życiu reakcje anafilaktyczne podczas aferezy LDL z użyciem siarczanu dekstranu. Reakcji tych można uniknąć poprzez czasowe przerwanie leczenia inhibitorami ACE przed każdą aferezą.

### *Zaburzenia dotyczące wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub u których występuje postępująca choroba wątroby należy ostrożnie stosować leki moczopędne, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywoływać śpiączkę wątrobową (patrz punkt 4.3). Stosowanie inhibitorów ACE w rzadkich przypadkach wiąże się z występowaniem zespołu, który rozpoczyna się od żółtaczk cholestatycznej lub zapalenia wątroby, a następnie postępuje do piorunującej martwicy wątroby i (czasami) do zgonu. Mechanizm powstawania tego zespołu nie jest znany. Jeżeli podczas stosowania skojarzonego leczenia lizynoprylem i hydrochlorotiazydem wystąpi żółtaczk lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, leczenie należy odstawić i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne.

### *Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie*

U pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym lub znieczuleniu z zastosowaniem środków powodujących niedociśnienie tętnicze, lizynopryl może blokować powstawanie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, gdy rozważany jest powyższy mechanizm, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

### *Wpływ na metabolizm i układ endokrynologiczny*

Leczenie inhibitorem ACE i tiazydowym lekiem moczopędnym może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny. U pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, podczas pierwszego miesiąca stosowania inhibitora ACE należy monitorować stężenie glukozy we krwi.

W czasie leczenia tiazydami może się ujawnić cukrzyca utajona.

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych może wystąpić zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów.

Stosowanie tiazydów może u niektórych pacjentów powodować zwiększenie stężenia kwasu moczowego w osoczu i (lub) napad dny. Jednakże lizynopryl może zwiększać wydalanie kwasu moczowego z moczem i w ten sposób osłabiać hiperurykemię powodowaną przez hydrochlorotiazyd.

### *Zaburzenia równowagi elektrolitowej*

U każdego pacjenta stosującego terapię diuretykami, powinno być wykonywane w odpowiednich odstępach czasu oznaczanie stężenia elektrolitów w surowicy.

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hipokaliemia, hiponatremia i zasadowica hipochloremiczna). Objawy ostrzegawcze zaburzeń wodno-elektrolitowych to suchość błony śluzowej jamy ustnej, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, bóle lub kurcze mięśni, zmęczenie mięśni, niedociśnienie tętnicze, skąpomocz, tachykardia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności i wymioty. W czasie upałów u pacjentów z obrzękami może wystąpić hiponatremia z rozcieńczenia. Niedobór chlorków jest na ogół łagodny i nie wymaga leczenia. Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii. Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i może to spowodować sporadyczne i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być dowodem utajonej nadczynności przytarczyc. Należy odstawić tiazydy przed przeprowadzeniem badań czynnościowych przytarczyc.

### *Hiperkaliemia*

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, cukrzycą i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli kuchennej), leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), jak również u pacjentów, którzy przyjmują inne leki zwiększające stężenie potasu w surowicy (np. heparynę, trimetoprim lub kotrimoksazol, będący skojarzeniem trimetoprimu z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub antagonistami receptora angiotensyny II może wystąpić hiperkaliemia. Jeśli jednocześnie stosowanie wyżej wymienionych leków jest konieczne, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy i czynności nerek (patrz punkt 4.5).

### *Pacjenci z cukrzycą*

U pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, podczas pierwszego miesiąca stosowania inhibitora ACE należy ściśle monitorować stężenie glukozy we krwi (patrz punkt 4.5).

### *Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy*

#### *Inhibitory ACE*

U pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym lizynoprylem, opisywano niezbyt częste przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani. Takie działanie może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast odstawić lizynopryl i zastosować odpowiednie leczenie oraz obserwację lekarską trwającą aż do całkowitego ustąpienia objawów. Nawet w przypadkach, gdy obrzęk ogranicza się tylko do języka, bez niewydolności oddechowej, pacjenci wymagają przedłużonej obserwacji, ponieważ stosowanie leków przeciwhistaminowych i glikokortykosteroidów może okazać się niewystarczające.

Opisywano bardzo rzadkie przypadki zgonów z powodu obrzęku naczynioruchowego krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub krtani istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia niedrożności dróg oddechowych, szczególnie u pacjentów z zabiegiem chirurgicznym w obrębie dróg oddechowych w wywiadzie. W takich przypadkach należy natychmiast wdrożyć odpowiednie postępowanie ratunkowe. Może ono obejmować podanie adrenaliny i (lub) mechaniczne utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostać pod ścisłą opieką medyczną aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, który wystąpił niezależnie od leczenia inhibitorami ACE, może występować zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorami ACE (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki lizynoprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia lizynoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) lub wildagliptyną może prowadzić do zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych i języka, z zaburzeniami oddychania lub bez takich zaburzeń) (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) lub wildagliptyną u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE.

#### Tiazydy

U pacjentów otrzymujących tiazydy mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości bez względu na wywiad wskazujący na obecność alergii albo astmy oskrzelowej. Podczas stosowania tiazydów obserwowano przypadki zaostrzenia lub uaktywnienia tocznia rumieniowatego układowego.

#### *Ostra toksyczność na układ oddechowy*

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, *ang. acute respiratory distress syndrome*). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt Lisiprol HCT i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

#### *Leczenie odczulające*

U pacjentów stosujących inhibitory ACE obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych). Reakcji tych nie obserwowano w przypadku czasowego odstawienia inhibitorów ACE, ale występowały po przypadkowym ponownym podaniu alergenu w okresie po wznowieniu leczenia inhibitorami ACE.

#### *Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta*

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów, takie jak hydrochlorotiazyd, mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu i zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do tygodni od rozpoczęcia stosowania leku. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Podstawowe leczenie polega na jak najszybszym odstawieniu hydrochlorotiazydu. Jeżeli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć natychmiastowe podjęcie zabiegów medycznych lub chirurgicznych. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

#### *Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry*

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, *ang. non-melanoma skin cancer*) [raka podstawnokomórkowego (BCC, *ang. basal cell carcinoma*) i raka kolczystokomórkowego (SCC, *ang. squamous cell carcinoma*)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażenia się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

#### *Neutropenia/agranulocytoza*

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano przypadki neutropenii/agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości. Neutropenia występuje rzadko u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, u których nie występują dodatkowe czynniki ryzyka. Neutropenia i agranulocytoza ustępują po zaprzestaniu stosowania inhibitora ACE. Lizynopryl należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z kolagenozą naczyń, poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, przyjmujących allopuryinol lub prokainamid, bądź w przypadku jednoczesnego występowania wymienionych czynników, szczególnie, jeśli współistnieje niewydolność nerek. U niektórych pacjentów wystąpiły poważne zakażenia, które w kilku przypadkach były odporne na intensywną antybiotykoterapię. W przypadku stosowania lizynoprylu w takiej grupie pacjentów należy regularnie oznaczać liczbę krwinek białych i poinformować pacjentów, aby zgłaszali jakiegokolwiek objawy zakażenia.

#### *Rasa*

Częstość występowania obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitorów ACE jest większa u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, lizynopryl może wykazywać mniejszą skuteczność w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej w porównaniu z pacjentami innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

#### *Kaszel*

W trakcie leczenia inhibitorami ACE obserwowano występowanie kaszlu. Typowy kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia inhibitorem ACE. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy uwzględnić fakt, że przyczyną może być stosowanie inhibitora ACE.

#### *Lit*

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z litem nie jest na ogół zalecane (patrz punkt 4.5).

#### *Testy antidopingowe*

Hydrochlorotiazyd obecny w tym produkcie leczniczym, może powodować dodatni wynik testu antidopingowego.

#### *Ciąża*

Leczenia inhibitorami ACE nie należy rozpoczynać w czasie ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba, że dalsze leczenie inhibitorami ACE uważa się za niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE oraz zastosować leczenie alternatywne, jeżeli jest to konieczne (patrz punkt 4.3 oraz 4.6).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### *Leki przeciwnadciśnieniowe*

Podczas leczenia skojarzonego z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi może wystąpić dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego. Jednoczesne stosowanie triazotanu glicerolu oraz innych azotanów lub innych leków rozszerzających naczynia krwionośne może dodatkowo obniżyć ciśnienie tętnicze. Należy unikać jednoczesnego stosowania lizynoprylu z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

#### *Lit*

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE zgłaszano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i objawy jego toksyczności. Leki moczopędne i inhibitory ACE zmniejszają klirens nerkowy litu i

zwiększają ryzyko toksycznego działania litu. Z tego powodu jednoczesne stosowanie lizynoprylu i hydrochlorotiazydru z litem nie jest zalecane. Jeśli konieczne jest stosowanie takiego leczenia skojarzonego należy ściśle monitorować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

#### *Suplementy potasu, leki moczopędne oszczędzające potas lub substytuty soli kuchennej zawierające potas i inne produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie potasu w surowicy*

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów leczonych lizynoprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub cukrzycą. Należy również zachować ostrożność podając lizynopryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Dlatego nie zaleca się leczenia skojarzonego lizynoprylem i wymienionymi wyżej lekami. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4). Jeżeli lizynopryl jest stosowany jednocześnie z lekiem moczopędnym powodującym utratę potasu, hipokaliemia spowodowana lekiem moczopędnym może ulec złagodzeniu.

#### *Heparyna*

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

#### *Produkty lecznicze, które mogą zwiększać ryzyko obrzęku naczynioruchowego*

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z inhibitorami mTOR (np. temsyrolimus, syrolimus, ewerolimus), inhibitorami obojętnej endopeptydazy (NEP; np. racekadotryl), z tkankowymi aktywatorami plazminogenu lub wildagliptyną może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

#### *Produkty lecznicze wywołujące torsades de pointes*

Ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazydru i produktów leczniczych wywołujących *torsades de pointes*, takich jak niektóre leki przeciwartmicyjne, niektóre leki przeciwpsychotyczne i inne leki, o których wiadomo, że wywołują *torsades de pointes*.

#### *Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/przeciwpsychotyczne/znieczulające*

Jednoczesne podawanie niektórych środków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub leków przeciwpsychotycznych z inhibitorami ACE może nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4).

#### *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) w tym kwas acetylosalicylowy*

Przewlekłe stosowanie NLPZ (selektywnych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w dawce > 3 g/dobę oraz nieselektywnych NLPZ) może osłabiać przeciwnadciśnieniowe i moczopędne działanie zarówno inhibitorów ACE, jak i tiazydowych leków moczopędnych. Stosowanie NLPZ i inhibitorów ACE wywiera dodatkowy wpływ na zwiększenie stężenia potasu w surowicy i może skutkować pogorszeniem czynności nerek. To działanie jest zazwyczaj odwracalne. W rzadkich przypadkach, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, takich jak osoby w podeszłym wieku i pacjenci odwodnieni, może wystąpić ostra niewydolność nerek.

#### *Złoto*

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE po podaniu we wstrzyknięciu złota (np. aurotiojabłaczanu sodu) częściej notowano reakcje przypominające objawy jak po podaniu azotanów (objawy rozszerzenia naczyń w tym zaczerwienienie, nudności, zawroty głowy i niedociśnienie tętnicze, mogące mieć ciężki przebieg).

#### *Leki adrenomimetyczne*



Leki adrenomimetyczne mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE. Tiazydy mogą osłabiać reakcję tętnic na noradrenalinę, ale nie w stopniu, który wykluczyłby skuteczność terapeutyczną środków o działaniu presyjnym.

#### *Leki przeciwcukrzycowe*

Leczenie diuretykiem tiazydowym może wpływać na tolerancję glukozy. Wydaje się, że to działanie jest szczególnie prawdopodobne podczas pierwszych tygodni skojarzonego leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Konieczność stosowania innych leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny, u pacjentów z cukrzycą może być zwiększona, zmniejszona lub niezmieniona. Tiazydy mogą nasilać hiperglikemizujące działanie diazoksydu.

#### *Amfoterycyna B (podawana pozajelitowo), karbenoksolon, glikokortykosteroidy, kortykotropina (ACTH) lub środki przeczyszczające bezpośrednio pobudzające perystaltykę*

Jednoczesne stosowanie leków powodujących utratę potasu i hipokaliemię (np. innych leków moczopędnych nie oszczędzających potasu, środków przeczyszczających, amfoterycyny, karbenoksolonu, pochodnych kwasu salicylowego) może powodować nasilenie działania hydrochlorotiazydu związanego z wydalaniem potasu.

Hipokaliemia może wystąpić podczas jednoczesnego stosowania leków steroidowych lub hormonu adrenokortykotropowego (ACTH).

#### *Sole wapnia*

Podczas jednoczesnego podawania diuretyków tiazydowych może wystąpić zwiększone stężenie wapnia w surowicy z powodu zmniejszenia jego wydalania. W przypadku konieczności stosowania suplementów wapnia lub witaminy D, należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i odpowiednio dostosować dawkę.

#### *Glikozydy nasercowe*

Hipokaliemia może powodować lub nasilać reakcję serca na toksyczne działanie glikozydów naparstnicy (np. zwiększona pobudliwość komór).

#### *Kolestyramina i kolestypol*

Związki te mogą opóźniać lub zmniejszać wchłanianie hydrochlorotiazydu. Dlatego leki moczopędne z grupy pochodnych sulfonamidów należy przyjmować co najmniej 1 godzinę przed lub 4 do 6 godzin po przyjęciu tych związków.

#### *Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie*

Tiazydy mogą zwiększać zdolność reagowania na niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (na przykład tubokurarynę).

#### *Sotalol*

W związku z hipokaliemią wywoływaną przez tiazydy, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca po podaniu sotalolu.

#### *Allopuryinol*

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i allopurynołu zwiększa ryzyko uszkodzenia nerek i może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia leukopenii.

#### *Cyklosporyna*

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i cyklosporyny zwiększa ryzyko uszkodzenia nerek i hiperkaliemii. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększać ryzyko hiperurykemii i powikłań o typie dny moczanowej.

#### *Lowastatyna*

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i lowastatyny zwiększa ryzyko hiperkaliemii.

#### *Cytostatyki, leki immunosupresyjne, prokainamid*

Tiazydy mogą zmniejszać nerkowe wydalanie leków cytotoksycznych (na przykład cyklofosfamidu, metotreksatu) i nasilać ich działanie mielosupresyjne (patrz punkt 4.4).

#### *Inne leczenie skojarzone*

Tiazydy mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych spowodowanych przez amantadynę.

Niedociśnienie ortostatyczne może ulec nasileniu w wyniku jednoczesnego spożycia alkoholu, barbituranów lub środków znieczulających.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

#### *Inhibitory ACE*

Stosowanie inhibitorów ACE nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4) i jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne nie dostarczyły wystarczających dowodów na ryzyko teratogenicznego wpływu inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży, jednak nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu tego ryzyka. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba, że dalsze leczenie inhibitorami ACE jest niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE, a w razie potrzeby zastosować leczenie alternatywne.

Ekspozycja na leczenie inhibitorami ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży zwiększa ryzyko fetotoksyczności (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksycznego wpływu na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na działanie inhibitorów ACE od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie ultrasonograficznego badania czynności nerek oraz czaszki. Noworodki, których matki stosowały inhibitory ACE należy dokładnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkt 4.3 oraz 4.4).

#### *Hydrochlorotiazyd*

Dane dotyczące stosowania hydrochlorotiazylu w czasie ciąży, a szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży, są ograniczone. Badania przeprowadzone na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazylu, stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może pogorszyć perfuzję łożysko-płód oraz może powodować u płodu i noworodka żółtaczkę, zaburzenia równowagi elektrolitowej i trombocytopenię.

Hydrochlorotiazyl nie powinien być stosowany w przypadku obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego w związku z ryzykiem zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazyl nie powinien być wykorzystywany w celu leczenia nadciśnienia samoistnego u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy żadne inne leczenie nie może być zastosowane.

### Karmienie piersią

#### *Inhibitory ACE*

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania skojarzonego leczenia lizynoprylem i hydrochlorotiazylem w okresie karmienia piersią, jego stosowanie nie jest zalecane u kobiet karmiących

piersią. Zaleca się zastosowanie alternatywnego leczenia o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie karmienia piersią, szczególnie w czasie karmienia noworodków i wcześniaków.

#### *Hydrochlorotiazyd*

Hydrochlorotiazyd w małych ilościach jest wydzielany do mleka kobiecego. Stosowanie tiazydów w dużych dawkach nasila diurezę i może hamować wytwarzanie mleka. Stosowanie leczenia skojarzonego lizynoprylem i hydrochlorotiazylem w okresie karmienia piersią nie jest zalecane. Jeśli jednak stosuje się skojarzone leczenie lizynoprylem i hydrochlorotiazylem podczas karmienia piersią, wówczas dawki powinny być możliwie jak najmniejsze.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, skojarzone stosowanie lizynoprylu i hydrochlorotiazylu może mieć łagodny do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Działanie to występuje szczególnie na początku leczenia lub podczas zmiany dawki, jak również podczas jednoczesnego spożywania alkoholu, jednakże zależy to od indywidualnej wrażliwości pacjenta.

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy i zmęczenia.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Podczas leczenia lizynoprylem i (lub) hydrochlorotiazylem obserwowano następujące działania niepożądane, które występowały w częstościach określanych jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: kaszel, zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze i ból głowy, które mogą wystąpić u 1 do 10% leczonych pacjentów. Podczas badań klinicznych działania niepożądane były zwykle łagodne i przemijające i w większości przypadków nie wymagały przerwania leczenia.

#### **Lizynopryl**

<b><i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i></b>	
<i>Rzadko</i>	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu
<i>Bardzo rzadko</i>	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza (patrz punkt 4.4), niedokrwistość hemolityczna, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, choroby autoimmunologiczne
<b><i>Zaburzenia układu immunologicznego</i></b>	
<i>Nieznana</i>	Reakcja anafilaktyczna/rzekomoanafilaktyczna
<b><i>Zaburzenia endokrynologiczne</i></b>	
<i>Rzadko</i>	Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
<b><i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i></b>	
<i>Bardzo rzadko</i>	Hipoglikemia
<b><i>Zaburzenia psychiczne</i></b>	
<i>Niezbyt często</i>	Zmiany nastroju, objawy depresyjne, zaburzenia snu
<i>Rzadko</i>	Splątanie
<i>Nieznana</i>	Omamy

<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
<i>Często</i>	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, omdlenie
<i>Niezbyt często</i>	Parestezja, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia smaku
<i>Rzadko</i>	Zaburzenia węchu
<b>Zaburzenia serca</b>	
<i>Niezbyt często</i>	Zawał serca lub incydent naczyniowo-mózgowy, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4), kołatanie serca, tachykardia
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
<i>Często</i>	Objawy ortostatyczne (w tym niedociśnienie ortostatyczne)
<i>Niezbyt często</i>	Zespół Raynauda
<i>Częstość nieznana</i>	Nagle zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy i szyi
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
<i>Często</i>	Kaszel (patrz punkt 4.4)
<i>Niezbyt często</i>	Nieżyt błony śluzowej nosa
<i>Bardzo rzadko</i>	Skurcz oskrzeli, zapalenie zatok, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych i (lub) eozynofilowe zapalenie płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
<i>Często</i>	Biegunka, wymioty
<i>Niezbyt często</i>	Nudności, ból brzucha i niestrawność
<i>Rzadko</i>	Suchość błony śluzowej jamy ustnej
<i>Bardzo rzadko</i>	Zapalenie trzustki, obrzęk naczynioruchowy jelit
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
<i>Niezbyt często</i>	Zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny
<i>Bardzo rzadko</i>	Zapalenie wątroby – wątrobowo-komórkowe lub cholestatyczne, żółtaczka, niewydolność wątroby* (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
<i>Niezbyt często</i>	Wysypka, świąd
<i>Rzadko</i>	Nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy: obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4), pokrzywka, łysienie, łuszczyca
<i>Bardzo rzadko</i>	Obfite pocenie się, pęcherzyca, toksyczne, martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, chłoniak rzekomy skóry**
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
<i>Często</i>	Zaburzenia czynności nerek
<i>Rzadko</i>	Mocznica, ostra niewydolność nerek
<i>Bardzo rzadko</i>	Skąpomocz/ bezmocz
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
<i>Niezbyt często</i>	Impotencja
<i>Rzadko</i>	Ginekomastia
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	

<i>Niezbyt często</i>	Uczucie zmęczenia, osłabienie
<b>Badania diagnostyczne</b>	
<i>Niezbyt często</i>	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, hiperkaliemia
<i>Rzadko</i>	Hiponatremia

\*Bardzo rzadko u niektórych pacjentów zgłaszano przypadki, gdy niepożądany rozwój zapalenia wątroby doprowadził do niewydolności wątroby. Pacjenci stosujący skojarzone leczenie lizynoprylem i hydrochlorotiazylem, u których wystąpi żółtaczkę lub zauważalne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, powinni zaprzestać przyjmowania skojarzonego leczenia i powinni podlegać odpowiedniej kontroli medycznej.

\*\*Obserwowano zespół obejmujący jeden lub więcej z następujących objawów: gorączka, zapalenie naczyń, bóle mięśni, bóle stawów/zapalenie stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), przyspieszone OB, eozynofilia i leukocytoza, wysypka, reakcje nadwrażliwości na światło i inne objawy dermatologiczne.

### Hydrochlorotiazyd

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Nieznana</b>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>		Zapalenie ślinianek
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>		Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		Leukopenia, neutropenia i (lub) agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		Anoreksja, hiperglikemia, cukromocz, hiperurykemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hiponatremia, hipokaliemia, zasadowica hipochloremiczna oraz hipomagnezemia), zwiększenie stężenie cholesterolu i trójglicerydów, dna moczanowa
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Niepokój, depresja, zaburzenia snu
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		Utrata apetytu, parestezja, zamroczenie
<i>Zaburzenia oka</i>		Widzenie na żółto, przemijające zaburzenia widzenia, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność, jaskra z zamkniętym kątem przesączania
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>		Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
<i>Zaburzenia serca</i>		Niedociśnienie ortostatyczne
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Martwicze zapalenie naczyń (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry)

<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)	Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		Podrażnienie żołądka, biegunka, zaparcie, zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Żółtaczką (wewnątrzwątrobową żółtaczką zastoinową)
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, toczeń rumieniowaty układowy, reakcje skórne przypominające toczeń rumieniowaty skórny, reaktywacja skórnej postaci tocznia rumieniowatego, pokrzywka, reakcje anafilaktyczne, toksyczne, martwicze oddzielanie się naskórka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		Kurcze mięśni, osłabienie mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		Zaburzenia czynności nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		Gorączka, osłabienie

#### *Opis wybranych działań niepożądanych*

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. W razie przedawkowania inhibitorów ACE mogą wystąpić następujące objawy: niedociśnienie, wstrząs kardiogeny, zaburzenie równowagi elektrolitowej, niewydolność nerek, hiperwentylacja, tachykardia, kołatanie serca, bradykardia, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Dodatkowe objawy przedawkowania hydrochlorotiazydu to zwiększona diureza, zaburzenia świadomości (w tym śpiączka), drgawki, niedowład, zaburzenia rytmu serca i niewydolność nerek.

W przypadku jednoczesnego podania glikozydów naporstnicy hipokaliemia może sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca.

## Leczenie

Zalecany leczeniem w przypadku przedawkowania jest podanie soli fizjologicznej we wlewie dożylnym. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej. Można rozważyć zastosowanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie podanych katecholamin, jeśli takie leczenie jest dostępne. Jeśli produkt leczniczy przyjęto niedawno, należy podjąć próby mające na celu wydalenie lizynoprylu z organizmu (np. sprowokowanie wymiotów, płukanie żołądka, podawanie środków adsorbujących i siarczanu sodu). Lizynopryl można usunąć z krążenia za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia bradykardii odpornej na leczenie należy rozważyć zastosowanie rozrusznika serca. Należy często kontrolować czynności życiowe, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

Bradykardię lub silne reakcje nerwu błędnego należy leczyć podając atropinę.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny i diuretyki; kod ATC: C09BA03

Lisiprol HCT jest produktem złożonym, zawierającym lizynopryl, inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) oraz hydrochlorotiazyd, tiazydowy lek moczopędny. Obydwa składniki wykazują komplementarne mechanizmy działania i wywołują addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe.

### **Lizynopryl**

#### Mechanizm działania

Lizynopryl jest inhibitorem peptydylodipeptydazy. Hamuje konwertazę angiotensyny (ACE), która katalizuje przekształcanie angiotensyny I do angiotensyny II, peptydu o działaniu naczyniozężajającym. Angiotensyna II pobudza także wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy. Zahamowanie ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, prowadząc do słabszego działania naczyniozężajającego i zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Zmniejszenie wydzielania aldosteronu może spowodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy.

#### Działanie farmakodynamiczne

Chociaż mechanizm, w wyniku którego lizynopryl obniża ciśnienie krwi, polega głównie na hamowaniu aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, lizynopryl wykazuje działanie przeciwnadciśnieniowe również u pacjentów z nadciśnieniem z małą aktywnością reniny. Enzym konwertujący angiotensynę jest taki sam jak kininaza II, enzym rozkładający bradykininę. Nie wyjaśniono dotychczas, czy zwiększone stężenie bradykininy, peptydu o silnym działaniu rozszerzającym naczynia krwionośne, odgrywa rolę w działaniu leczniczym lizynoprylu.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Leki działające na układ renina-angiotensyna (RAS)*

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *Ongoing Telmestartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkalemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

## **Hydrochlorotiazyd**

### Mechanizm działania

Hydrochlorotiazyd jest lekiem moczopędnym i przeciwnadciśnieniowym. Wpływa na mechanizm wchłaniania zwrotnego elektrolitów w kanalikach dystalnych nefronów, powodując zwiększone wydalanie sodu i chlorków, w przybliżeniu w równych ilościach. Działaniu natriuretycznemu może towarzyszyć utrata potasu i dwuwęglanów. Nie jest znany mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania tiazydów.

### Działanie farmakodynamiczne

Tiazidy na ogół nie obniżają prawidłowego ciśnienia tętniczego.

### *Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry*

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka  $\geq 50\,000$  mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ( $\sim 25\,000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ( $\sim 100\,000$  mg) (patrz również punkt 4.4).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Jednoczesne podanie lizynoprylu i hydrochlorotiazylu ma niewielki wpływ lub nie wywiera żadnego wpływu na biodostępność obydwu leków. Tabletkę złożonego produktu leczniczego wykazuje równoważność biologiczną w porównaniu do jednoczesnego podania pojedynczych substancji czynnych w oddzielnych formuacjach.

### **Lizynopryl**

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym lizynoprylu maksymalne stężenie w surowicy występuje po upływie około 7 godzin, jednakże zaobserwowano tendencję do nieznacznego opóźnienia wystąpienia maksymalnego stężenia w surowicy u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego. Na podstawie badań odzysku z moczu stwierdzono, że w całym zakresie badanych dawek (od 5 mg do 80 mg) wchłania się średnio 25% dawki oraz występuje zmienność międzyosobnicza (6 - 60%). U pacjentów z niewydolnością serca całkowita biodostępność jest mniejsza o około 16%.

Obecność pożywienia w przewodzie pokarmowym nie wpływa na wchłanianie lizynoprylu.

#### Dystrybucja



Lizynopryl nie wiąże się z innymi białkami surowicy z wyjątkiem krążącej konwertazy angiotensyny (ACE).

Badania na szczurach wykazały, że lizynopryl słabo przenika przez barierę krew-mózg.

#### Eliminacja

Lizynopryl nie ulega metabolizmowi i wchłonięty lek jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej.

Podczas podawania wielokrotnego, skuteczny okres półtrwania lizynoprylu w fazie kumulacji wynosi 12,6 godziny. Klirens lizynoprylu u osób zdrowych wynosi około 50 ml/min. Proces zmniejszania stężenia w surowicy charakteryzuje się wydłużoną fazą końcową, która nie przyczynia się do kumulacji leku w organizmie. Ta ostatnia faza jest prawdopodobnie wynikiem wysycenia wiązania z ACE i nie jest proporcjonalna do dawki.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Zaburzenia czynności wątroby u pacjentów z marskością wątroby powodują zmniejszenie wchłaniania lizynoprylu (na podstawie badań odzysku z moczu stwierdzono zmniejszenie o 30%), ale zwiększenie narażenia (o około 50%), wynikające ze zmniejszonego klirensu, w porównaniu z osobami zdrowymi.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Zaburzenia czynności nerek powodują zmniejszenie wydalania lizynoprylu, który jest usuwany przez nerki, ale staje się to klinicznie istotne dopiero, gdy wskaźnik przesączania kłębuszkowego jest mniejszy niż 30 ml/min.

**Tabela 1. Parametry farmakokinetyczne lizynoprylu u różnych grup pacjentów z zaburzeniami czynności nerek po wielokrotnym podaniu dawki 5 mg.**

<b>Czynność nerek na podstawie klirensu kreatyniny</b>	<b>n</b>	<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	<b>AUC (0-24 h) (ng/h/ml)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>
>80 ml/min	6	40,3	6	492+/-172	6,0+/-1,1
30-80 ml/min	6	36,6	8	555+/-364	11,8+/-1,9
5-30 ml/min	6	106,7	8	2228+/-938	19,5+/-5,2

W przypadku, gdy klirens kreatyniny miał wartość 30 - 80 ml/min, średnia wartość AUC zwiększa się jedynie o 13%, natomiast gdy klirens kreatyniny wynosił 5 - 30 ml/min, obserwowano 4,5- krotne zwiększenie średniej wartości AUC. Lizynopryl można usunąć z organizmu za pomocą dializy. W ciągu 4 godzin hemodializy stężenie lizynoprylu w osoczu zmniejsza się średnio o 60%, w przypadku klirensu dializy wynoszącego 40 - 55 ml/min.

#### *Niewydolność serca*

U pacjentów z niewydolnością serca narażenie na lizynopryl jest większe w porównaniu z osobami zdrowymi (zwiększenie AUC o około 125%), jednak na podstawie badań odzysku z moczu stwierdzono, że wchłanianie jest zmniejszone o około 16% w porównaniu z osobami zdrowymi.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku występują większe stężenia leku we krwi i większe wartości pola powierzchni pod krzywą (AUC) zależności stężenia od czasu (zwiększenie o około 60%) w porównaniu z pacjentami młodszymi.

#### **Hydrochlorotiazyd**

W okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 24 godziny wyznaczony okres półtrwania w osoczu mieścił się w zakresie 5,6 i 14,8 godzin.

Co najmniej 61% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej w ciągu 24 godzin. Po podaniu doustnym hydrochlorotiazyd diureza następuje w ciągu 2 godzin, osiąga maksimum po 4 godzinach i trwa przez 6 do 12 godzin.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko, ale nie przenika przez barierę krew-mózg.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Lizynopryl i hydrochlorotiazyd to substancje czynne, dla których dostępne są obszerne dane kliniczne, zarówno w odniesieniu do monoterapii poszczególnymi składnikami, jak również leczenia skojarzonego. Wszystkie istotne dla lekarza informacje przedstawiono w innych punktach charakterystyki produktu leczniczego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Indygotyna, lak  
Skrobia kukurydziana  
Skrobia kukurydziana żelowana  
Magnezu stearynian  
Wapnia wodorofosforan bezwodny

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.  
28 tabletek.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.  
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5  
05-825 Grodzisk Mazowiecki  
tel.: (22) 755 50 81

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 11677

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.04.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.09.2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI  
PRODUKTU LECZNICZEGO**