

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Skopryl Combo 10 mg/5 mg tablete
Skopryl Combo 20 mg/10 mg tablete
Skopryl Combo 20 mg/5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Skopryl Combo 10 mg/5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 10 mg lizinopрила (u obliku dihidrata) i 5 mg amlodipina (u obliku besilata).

Skopryl Combo 20 mg/10 mg tablete

Jedna tableta sadrži 20 mg lizinopрила (u obliku dihidrata) i 10 mg amlodipina (u obliku besilata).

Skopryl Combo 20 mg/5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 20 mg lizinopрила (u obliku dihidrata) i 5 mg amlodipina (u obliku besilata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Skopryl Combo 10 mg/5 mg tablete

Okrugle, bijele do bjelkaste, ravne tablete promjera $8,00 \pm 0,15$ mm, s ravnim rubom, urezom na jednoj strani i utisnutom oznakom „L A” na drugoj strani.

Urez služi samo da bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila u jednake doze.

Skopryl Combo 20 mg/10 mg tablete

Okrugle, bijele do zagasito bjelkaste, bikonveksne tablete promjera $11,00 \pm 0,15$ mm, s urezom na jednoj strani i utisnutom oznakom „L A 2” na drugoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Skopryl Combo 20 mg/5 mg tablete

Okrugle, bijele do zagasito bjelkaste, bikonveksne tablete promjera $11,00 \pm 0,15$ mm, s urezom na jednoj strani i utisnutom oznakom „L A 1” na drugoj strani.

Urez služi samo da bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila u jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

Skopryl Combo namijenjen je za zamjensku terapiju odraslih bolesnika čiji je krvni tlak trenutno odgovarajuće kontroliran istodobnom primjenom lizinopрила i amlodipina u istoj dozi.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta lijeka Skopryl Combo dnevno. Najviša doza je jedna tableta. Općenito, kombinirani lijekovi fiksnih doza nisu prikladni za početno liječenje.

Lijek Skopryl Combo 10 mg/5 mg tableta indiciran je samo u bolesnika u kojih je optimalna doza održavanja lizinopрила i amlodipina titrirana do 10 mg i 5 mg.

Lijek Skopryl Combo 20 mg/10 mg tableta indiciran je samo u bolesnika u kojih je optimalna doza održavanja lizinopрила i amlodipina titrirana do 20 mg i 10 mg.

Lijek Skopryl Combo 20 mg/5 mg tableta indiciran je samo u bolesnika u kojih je optimalna doza održavanja lizinopрила i amlodipina titrirana do 20 mg i 5 mg.

Ako bude potrebno prilagoditi dozu, može se uzeti u obzir titracija doze pojedinačnim komponentama.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Za utvrđivanje optimalne početne doze i doze održavanja u bolesnika s oštećenjem bubrega, bolesnici se moraju pojedinačno titrirati koristeći lizinopril i amlodipin kao pojedinačne komponente.

Tijekom liječenja lijekom Skopryl Combo potrebno je nadzirati bubrežnu funkciju te razine kalija i natrija u serumu. U slučaju pogoršanja bubrežne funkcije potrebno je obustaviti primjenu lijeka Skopryl Combo i zamijeniti ga odgovarajuće prilagođenim pojedinačnim komponentama. Amlodipin se ne dijalizira.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre preporuke za doziranje nisu utvrđene, stoga dozu treba odabirati oprezno i započeti na donjem kraju raspona doziranja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Za utvrđivanje optimalne početne doze i doze održavanja u bolesnika s oštećenjem jetre, bolesnike je potrebno pojedinačno titrirati koristeći lizinopril i amlodipin kao pojedinačne komponente.

Farmakokinetika amlodipina nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre. Primjenu amlodipina treba započeti najnižom dozom i polagano je titrirati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Pedijatrijska populacija (<18 godina)

Sigurnost i djelotvornost lijeka Skopryl Combo u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene.

Starije osobe (>65 godina)

Starije bolesnike treba liječiti vrlo oprezno.

U kliničkim ispitivanjima nije postojala promjena u djelotvornosti ili sigurnosti amlodipina ili lizinopрила povezana s dobi. Za utvrđivanje optimalne doze održavanja u starijih bolesnika, potrebno ih je pojedinačno titrirati koristeći lizinopril i amlodipin kao pojedinačne komponente.

Način primjene

Samo za oralnu primjenu.

Budući da hrana ne utječe na apsorpciju, Skopryl Combo tablete mogu se uzimati neovisno o obrocima.

4.3 Kontraindikacije

Vežano uz lizinopril

- Preosjetljivost na lizinopril ili na bilo koji drugi inhibitor enzima pretvorbe angiotenzina (engl. *angiotensin converting enzyme, ACE*)
- Angioedem u anamnezi vežan uz prethodno liječenje ACE inhibitorima
- Nasljedni ili idiopatski angioedem

- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6)
- Istodobna primjena lijeka Skopryl Combo tablete s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Istodobna primjena uz liječenje sakubitriplom/valsartanom. Liječenje lijekom Skopryl Combo ne smije se započinjati ranije od 36 sati nakon posljednje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

Vežano uz amlodipin

- Preosjetljivost na amlodipin ili na bilo koji drugi derivat dihidropiridina
- Teška hipotenzija
- Šok (uključujući kardiogeni šok)
- Opstrukcija izlaznog dijela lijevog ventrikula (aortalna stenoza visokog stupnja)
- Hemodinamski nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda.

Vežane uz Skopryl Combo tablete

Sve ranije opisane kontraindikacije povezane s pojedinačnim monokomponentama odnose se i na fiksnu kombinaciju.

- Preosjetljivost na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sva upozorenja opisana u daljnjem tekstu povezana s pojedinačnim monokomponentama moraju se uzeti u obzir i za fiksnu kombinaciju Skopryl Combo.

Vežano uz lizinopril

Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija rijetka je u bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom.

U hipertenzivnih bolesnika koji primaju lizinopril, postoji veća mogućnost pojave hipotenzije ako je bolesniku smanjen volumen tekućine, npr. liječenjem diureticima, prehranom s niskom količinom soli, dijalizom, proljevom ili povraćanjem ili ima tešku hipertenziju ovisnu o reninu (vidjeti dio 4.5 i 4.8). U bolesnika sa zatajenjem srca s povezanom bubrežnom insuficijencijom ili bez nje uočena je simptomatska hipotenzija. Ona se češće javlja u bolesnika s težim stupnjevima zatajenja srca, što se odražava u primjeni visokih doza diuretika Henleove petlje, hiponatrijemije ili funkcionalnog oštećenja bubrega. U bolesnika s povišenim rizikom od simptomatske hipotenzije potrebno je pažljivo nadzirati uvođenje liječenja i prilagodbu doze. Slična razmatranja vrijede u bolesnika s ishemijskom bolesti srca ili mozga u kojih bi pretjerani pad krvnog tlaka mogao uzrokovati infarkt miokarda ili cerebrovaskularni inzult.

Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika se mora postaviti u ležeći položaj i dati mu, po potrebi, intravensku infuziju fiziološke otopine. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za daljnje doze koje se obično mogu primijeniti bez poteškoća jednom kad se krvni tlak povećao nakon povećanja volumena. U nekih bolesnika sa zatajenjem srca koji imaju normalan ili nizak krvni tlak, uz primjenu lizinoprila može se javiti dodatni pad sustavnog krvnog tlaka. Ovaj se učinak očekuje i obično nije razlog za prekid liječenja. Ako hipotenzija postane simptomatska, može biti potrebno smanjiti dozu ili prekinuti primjenu lizinoprila.

Hipotenzija u akutnom infarktu miokarda

Liječenje lizinoprilom ne smije se započinjati u bolesnika s akutnim infarktom miokarda u kojih postoji rizik daljnjeg teškog hemodinamskog pogoršanja nakon liječenja vazodilatatorom. To su bolesnici sa sistoličkim tlakom od 100 mmHg ili nižim ili bolesnici u kardiogenom šoku. Tijekom prva 3 dana nakon infarkta potrebno je smanjiti dozu ako je sistolički tlak 120 mmHg ili niži. Doze održavanja moraju se smanjiti na 5 mg ili privremeno na 2,5 mg ako je sistolički krvni tlak 100 mmHg ili niži. Ako hipotenzija potraje (sistolički krvni tlak niži od 90 mmHg dulje od 1 sata), potrebno je obustaviti liječenje lizinoprilom.

Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska/ hipertrofična kardiomiopatija

Kao i drugi ACE inhibitori, lizinopril se mora oprezno primjenjivati u bolesnika sa stenozom mitralnog zaliska i opstrukcijom izlaza lijevog ventrikula poput aortalne stenozе ili hipertrofične kardiomiopatije.

Oštećenje bubrega

U slučajevima oštećenja bubrega (klirens kreatinina <80 ml/min) potrebno je prilagoditi početnu lizinopriila prema klirensu kreatinina pacijenta i potom kao funkciju odgovora pacijenta na liječenje. Redovito praćenje kalija i kreatinina dio je normalne medicinske prakse u ovih bolesnika.

U bolesnika sa zatajenjem srca, hipotenzija nakon uvođenja liječenja ACE inhibitorima može dovesti do nekih daljnjih oštećenja bubrežne funkcije. U takvoj je situaciji prijavljeno akutno zatajenje bubrega, obično reverzibilno.

U nekih bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili sa stenozom jedinog bubrega koji su liječeni inhibitorima enzima pretvorbe angiotenzina, uočena su povećanja vrijednosti ureje u krvi i kreatinina u serumu koja su nakon obustave liječenja obično reverzibilna. Ovo je posebno vjerojatno u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Ako je prisutna i renovaskularna hipertenzija, postoji povećani rizik od teške hipotenzije i bubrežne insuficijencije. U ovih bolesnika liječenje je potrebno započeti niskim dozama uz strogi nadzor i pažljivu titraciju doze. Budući da liječenje diureticima može doprinosti ranije opisanom, potrebno ih je obustaviti i nadzirati bubrežnu funkciju tijekom prvih tjedana liječenja lizinoprilom.

Neki hipertenzivni bolesnici bez znakova postojeće renalne vaskularne bolesti razvili su povećanje vrijednosti ureje u krvi i serumskog kreatinina, obično manje i prolazno, posebno uz istodobnu primjenu lizinopriila i diuretika. Postoji veća vjerojatnost da se to pojavi u bolesnika s postojećim oštećenjem bubrega. Može biti potrebno smanjenje doze i/ili prekid primjene diuretika i/ili lizinopriila.

U akutnom infarktu miokarda, liječenje lizinoprilom ne smije se započinjati u bolesnika s dokazanom renalnom disfunkcijom koja se definira kao koncentracija kreatinina u serumu iznad 177 mikromola/l i/ili proteinurija veća od 500 mg / 24 sata. Ako se tijekom liječenja lizinoprilom razvije renalna disfunkcija (koncentracija kreatinina u serumu iznad 265 mikromola/l ili udvostručavanje vrijednosti prije liječenja), liječnik mora razmotriti prekid liječenja lizinoprilom.

Preosjetljivost, angioedem

U bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući lizinopril, „rijetko” je prijavljen angioedem lica, udova, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa. On se može javiti bilo kad tijekom liječenja. U tom slučaju potrebno je odmah prekinuti liječenje lizinoprilom te uspostaviti odgovarajuće liječenje i nadzor da bi se osiguralo potpuno povlačenje simptoma prije otpusta bolesnika. Čak i u tim slučajevima kad je prisutno isključivo oticanje jezika, bez respiratornog zatajenja, bolesnicima može biti potreban produljeni nadzor jer liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima može biti nedovoljno.

Vrlo rijetko prijavljene su smrti uslijed angioedema povezanog s laringealnim edemom ili edemom jezika. U bolesnika u kojih su zahvaćeni jezik, glotis i larinks postoji vjerojatnost od opstrukcije dišnih putova, osobito u onih bolesnika s operacijom dišnih putova u anamnezi. U takvim slučajevima potrebno je odmah započeti hitno liječenje. To može uključivati primjenu adrenalina i/ili održavanje otvorenog dišnog puta. Bolesnik mora biti pod strogim medicinskom nadzorom sve do potpunog i trajnog povlačenja simptoma.

Inhibitori enzima pretvorbe angiotenzina uzrokuju veću učestalost angioedema u bolesnika crne rase nego li u ostalih.

Bolesnici s anamnezom angioedema koji nije povezan s liječenjem ACE inhibitorima mogu imati povećani rizik angioedema prilikom primanja ACE inhibitora (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena ACE inhibitora uz sakubitril/valsartan kontraindicirana je uslijed povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započinjati ranije od 36 sati nakon posljednje doze lizinopriila. Liječenje lizinoprilom ne smije se započinjati ranije od 36 sati nakon posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti i dijelove 4.3 i 4.5).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može uzrokovati povećani rizik od angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika sa smetnjama disanja ili bez njih) (vidjeti poglavlje 4.5). Potreban je oprez pri započinjanju primjene racekadotrila, mTOR inhibitora (npr. sirolimusa, everolimusa,

temsirolimusa) i vildagliptina u bolesnika koji već primaju ACE inhibitor.

Anafilaktoidne reakcije u bolesnika na hemodijalizi

Anafilaktoidna reakcija prijavljena je u bolesnika dijaliziranih membranom visokog protoka (npr. AN 69) i istodobno liječenih ACE inhibitorom. U ovih bolesnika preporučuje se primjena druge vrste membrane za dijalizu ili drugog razreda antihipertenzivnih lijekova.

Anafilaktoidne reakcije tijekom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL-a)

Bolesnici koji primaju ACE inhibitore tijekom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL-a) dekstran sulfatom rijetko su iskusili anafilaktoidne reakcije opasne po život. Ove su se reakcije izbjegle privremeno prekidajući liječenje ACE inhibitorom prije svake afereze.

Desenzitizacija

Bolesnici koji primaju ACE inhibitore tijekom postupka desenzitizacije (npr. *otrovom Hymenoptera*) zadobili su anafilaktoidne reakcije. U istih bolesnika te su se reakcije izbjegle kad se liječenje ACE inhibitorima privremeno prekinulo, no ponovno su se pojavile nakon slučajne ponovne primjene lijeka.

Zatajenje jetre

ACE inhibitori bili su vrlo rijetko povezani sa sindromom koji započinje kolestatskom žuticom i napreduje do fulminantne nekroze i (ponekad) smrti. Mehanizam ovog sindroma nije poznat. Bolesnici koji primaju lizinopril i razviju žuticu ili značajni porast jetrenih enzima moraju prestati uzimati lizinopril i potrebno ih je odgovarajuće medicinski pratiti.

Neutropenija/agranulocitoza

U bolesnika koji primaju ACE inhibitore prijavljene su neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija. Neutropenija se rijetko pojavljuje u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i bez drugih komplicirajućih čimbenika. Neutropenija i agranulocitoza reverzibilne su nakon prestanka liječenja ACE inhibitorom. Lizinopril je potrebno primjenjivati s iznimnim oprezom u bolesnika s kolagenskom bolesti krvnih žila, imunosupresivnim liječenjem, liječenjem alopurinolom ili prokainamidom ili kombinacijom ovih komplicirajućih čimbenika, osobito ako postoji oštećenje bubrežne funkcije. Neki od ovih bolesnika razvili su ozbiljne infekcije koje u nekoliko slučajeva nisu odgovarale na intenzivno liječenje antibioticima. Ako se u ovakvih bolesnika primjenjuje lizinopril, preporučuje se periodična kontrola bijelih krvnih stanica i bolesnike treba upozoriti da prijave svaki znak infekcije.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

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

Etničke razlike

Inhibitori enzima pretvorbe angiotenzina uzrokuju veću učestalost angioedema u bolesnika crne rase nego li u ostalih.

Kao i drugi ACE inhibitori, lizinopril može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase nego li u ostalih, vjerojatno uslijed visoke prevalencije stanja niskog renina u hipertenzivnoj populaciji crne rase.

Kašalj

Uz primjenu ACE inhibitora prijavljen je kašalj. Karakteristično je da kašalj nije produktivan, da je trajan i prolazi nakon prekida liječenja. Kašalj induciran ACE inhibitorima mora se uzeti u obzir tijekom diferencijalne dijagnoze kašlja.

Kirurški zahvati/anestezija

U bolesnika koji se podvrgavaju većem kirurškom zahvatu ili tijekom anestezije lijekovima koji izazivaju hipotenziju, lizinopril može sekundarno blokirati stvaranje angiotenzina II uslijed kompenzacijskog oslobađanja renina.

Ako se pojavi hipotenzija za koju se smatra da je posljedica tog mehanizma, ona se može ispraviti povećanjem volumena tekućina.

Kalij u serumu

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Učinak obično nije značajan u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Međutim, hiperkalijemija se može javiti u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom ili bolesnika s dijabetesom i/ili u bolesnika koji istodobno uzimaju nadomjeske kalija (uključujući zamjene za sol), diuretike koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid) i druge lijekove koji povećavaju razine kalija u serumu (npr. heparin, trimetoprim i kotrimoksazol poznat i pod nazivom trimetoprim/sulfametoksazol) te posebno antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora. U bolesnika koji primaju ACE inhibitore diuretici koji štede kalij i blokatori angiotenzinskih receptora moraju se oprezno primjenjivati te je potrebno je nadzirati kalij u serumu i bubrežnu funkciju (vidjeti dio 4.5).

Dijabetes

U bolesnika koji uzimaju oralne antidijabetike ili inzulin, tijekom prvog mjeseca primjene ACE inhibitora mora se provoditi pažljiva kontrola glikemije (vidjeti dio 4.5).

Litij

Općenito se ne preporučuje istodobna primjena lizinopрила i litija (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

Tijekom trudnoće ne smije se započeti s primjenom ACE inhibitora. Osim ako je za zdravlje bolesnica presudno kontinuirano liječenje ACE inhibitorom, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju ga zamijeniti alternativnim antihipertenzivnim liječenjem koje ima utvrđen sigurnosni profil primjene u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti. Po potrebi treba započeti zamjensko liječenje (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Vežano uz amlodipin

Sigurnost i djelotvornost amlodipina u liječenju bolesnika s hipertenzivnom krizom nisu utvrđene.

Zatajenje srca

Bolesnike sa zatajenjem srca treba oprezno liječiti. U dugotrajnom placebo kontroliranom ispitivanju u bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA klase III i IV) zabilježena je povećana učestalost plućnog edema u skupini bolesnika koji su primali amlodipin u odnosu na placebo skupinu (vidjeti dio 5.1). Blokatori kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, trebaju se oprezno primjenjivati u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, jer može doći do povećanja rizika od budućih kardiovaskularnih događaja i smrti.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre produžen je poluvijek amlodipina, a AUC (engl. *area under the curve*, površina ispod krivulje) vrijednosti su povišene; preporučene doze nisu utvrđene. Stoga je liječenje amlodipinom potrebno započeti u donjem dijelu raspona doze uz oprez i pri početnom liječenju i pri povećavanju doze. U bolesnika s teškim oštećenjem jetre može biti potrebna spora titracija doze i pažljiv nadzor.

Starije osobe

U starijih bolesnika povećanje doze potrebno je provesti uz krajnji oprez (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje bubrega

U ovih bolesnika amlodipin se može primjenjivati u uobičajenim dozama. Promjene koncentracija

amlodipina u plazmi nisu povezane sa stupnjem oštećenja bubrega. Amlodipin se ne dijalizira.

Skopryl Combo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije vezane uz lizinopril

Antihipertenzivi

Istodobna primjena lizinopriila s drugim antihipertenzivima (npr. gliceril trinitratom i ostalim nitratima ili drugim vazodilatatorima) može pojačati hipotenzivni učinak lizinopriila.

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

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Istodobna primjena ACE inhibitora s mTOR inhibitorima (npr. siorlimusom, everolimusom, temsirolimusom) ili inhibitorima neutralne endopeptidaze (NEP) (npr. racekadotril) ili aktivatorima tkivnog plazminogena ili vildagliptinom može uzrokovati povećani rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4).

Diuretici

Kada se bolesnicima koji uzimaju lizinopril u terapiju doda diuretik, antihipertenzivni učinak je obično aditivan. Bolesnici koji su već na diureticima i osobito oni u kojih je liječenje diuretikom nedavno uvedeno mogu povremeno doživjeti pretjerano sniženje krvnog tlaka kad se doda lizinopril.

Mogućnost simptomatske hipotenzije uz lizinopril može se umanjiti prekidom liječenja diuretikom prije započinjanja liječenja lizinoprilom (vidjeti dio 4.4 i 4.2).

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili zamjene za sol koje sadrže kalij

Iako kalij u serumu obično ostaje unutar granica normalnih vrijednosti, u nekih bolesnika liječenih lizinoprilom može doći do hiperkalijemije. Diuretici koji štete kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili zamjene za sol koje sadrže kalij mogu uzrokovati značajno povećanje kalija u serumu, osobito u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. Potreban je oprez i kad se lizinopril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povećavaju kalij u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da djeluju poput diuretika koji štede kalij kao što je amilorid. Stoga se ne preporučuje kombinacija lizinopriila s gore navedenim lijekovima. Ako je indicirana istodobna primjena, moraju se primjenjivati uz oprez i učestali nadzor kalija u serumu (vidjeti dio 4.4).

Ako se lizinopril primjenjuje uz diuretik koji troši kalij, hipokalemija inducirana diuretikom može se ublažiti.

Ciklosporin: Uslijed istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može doći do hiperkalijemije. Preporučuje se nadziranje kalija u serumu.

Heparin: Uslijed istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može doći do hiperkalijemije. Preporučuje se nadziranje kalija u serumu.

Litij

Tijekom istodobne primjene litija i ACE inhibitora zabilježeni su slučajevi prolaznog povećanja koncentracije litija u serumu i posljedične toksičnosti. Istodobna primjena tijazidskih diuretika može povećati rizik od toksičnosti litija te tako pogoršati njegovu već pojačanu toksičnost izazvanu primjenom

ACE inhibitora.

Istodobna primjena lizinopрила i litija se ne preporučuje, međutim, ako je kombinacija neophodna, potrebna je pažljiva kontrola razine litija u serumu (vidjeti dio 4.4).

Nesteroidni protuupalni lijekovi, uključujući acetilsalicilnu kiselinu u dozi od ≥ 3 g/dan

Istodobna primjena ACE inhibitora i NSAIL-a (npr. acetilsalicilne kiseline u protuupalnim dozama, COX-2 inhibitora i neselektivnih NSAIL-a) može smanjiti antihipertenzivni učinak. Istodobna primjena ACE inhibitora i NSAIL-a može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije - uključujući akutno zatajenje bubrega - te povećanje razine kalija u serumu, posebno u bolesnika s već postojećom bubrežnom disfunkcijom. Ovi učinci obično su reverzibilni. Primjena ove kombinacije zahtijeva oprez, osobito u starijih bolesnika. U skladu s tim, preporučuje se nadzor bubrežne funkcije i odgovarajuća hidracija bolesnika na početku i povremeno tijekom liječenja.

Zlato

Nitritoidne reakcije (simptomi vazodilatacije, uključujući napadaje vrućine uz crvenilo lica, mučninu, omaglicu i hipotenziju, koji mogu biti vrlo teški) nakon injekcije zlata (npr. natrijev aurotiomalat) češće su zabilježene u bolesnika koji istodobno primaju liječenje ACE inhibitorima.

Triciklički antidepresivi / antipsihotici / anestetici

Istodobna primjena nekih anestetika, tricikličkih antidepresiva i antipsihotika s ACE inhibitorima može uzrokovati daljnje spuštanje vrijednosti krvnog tlaka (vidjeti dio 4.4).

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu umanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora.

Antidijabetici

Epidemiološka ispitivanja pokazala su da istodobna primjena ACE inhibitora i antidijabetika (inzulina ili oralnih hipoglikemika) može dovesti do jačeg učinka snižavanja razine glukoze u krvi s rizikom od hipoglikemije. Veća vjerojatnost za pojavu ovog učinka je tijekom prvih tjedana kombiniranog liječenja te u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Acetilsalicilna kiselina, trombolitici, beta-blokatori, nitrati

Lizinopril se može primjenjivati istodobno s acetilsalicilnom kiselinom (pri kardiološkim dozama), tromboliticima, beta-blokatorima i/ili nitratima.

Interakcije vezane uz amlodipin

Učinci drugih lijekova na amlodipin

CYP3A4 inhibitori

Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjereno jakim CYP3A4 inhibitorima (inhibitorima proteaze, azolnim antimikoticima, makrolidima poput eritromicina ili klaritromicina, verapamilom ili diltiazemom) može značajno povećati izloženost amlodipinu, što može dovesti do povećanog rizika od hipotenzije. Ove farmakokinetičke promjene mogu biti od veće kliničke važnosti u starijih osoba. Preporučuje se klinički nadzor bolesnika i prema tome može biti potrebna prilagodba doze.

Klaritromicin je inhibitor CYP3A4. Postoji povećani rizik od hipotenzije u bolesnika koji se istodobno liječe klaritromicinom i amlodipinom. Preporučuje se strogo praćenje bolesnika kada se amlodipin primjenjuje istodobno s klaritromicinom.

CYP3A4 induktori

Istodobna primjena poznatih CYP3A4 induktora može promijeniti koncentracije amlodipina u plazmi. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti prilagodbu doze tijekom i nakon istodobne primjene, osobito s jakim CYP3A4 induktorima (npr. rifampicinom, gospinom travom [*Hypericum perforatum*]).

Ne preporučuje se istodobna primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer može doći do

povećanja bioraspoloživosti u nekih bolesnika, što može dovesti do pojačanog učinka na sniženje krvnog tlaka.

Dantrolen (infuzija)

U životinja su uočeni letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni urušaj povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenske primjene dantrolena. Zbog rizika od pojave hiperkalijemije, potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala poput amlodipina u bolesnika podložnih malignoj hipertermiji i u liječenju maligne hipertermije.

Učinci amlodipina na druge lijekove

Antihipertenzivni učinak amlodipina može pojačati učinak snižavanja krvnog tlaka drugih lijekova s antihipertenzivnim svojstvima.

Takrolimus

Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje istodobno s amlodipinom. Međutim, farmakokinetički mehanizam ove interakcije još nije u potpunosti poznat. Da bi se izbjegla toksičnost takrolimusa u bolesnika koji primaju amlodipin tijekom liječenja takrolimusom, potrebno je nadzirati razinu takrolimusa u krvi i po potrebi prilagoditi njegovu dozu.

mTOR (ciljna molekula rapamicina u sisavaca, engl. mammalian target of rapamycin) inhibitori

mTOR inhibitori kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus supstrati su enzima CYP3A. Amlodipin je slabi CYP3A inhibitor. Istodobna primjena amlodipina s mTOR inhibitorima može povećati izloženost mTOR inhibitorima.

Ciklosporin

Ispitivanja interakcije ciklosporina i amlodipina nisu provedena u zdravih dobrovoljaca ili u drugih skupina bolesnika, osim u bolesnika s presatkom bubrega u kojih je opaženo varijabilno povećanje najniže koncentracije (prosječno 0 % – 40 %) ciklosporina. Potrebno je razmotriti praćenje razina ciklosporina u bolesnika s presatkom bubrega koji se liječe amlodipinom te po potrebi smanjiti dozu ciklosporina.

Simvastatin

Istodobna primjena višestrukih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina dovela je do povećanja izloženosti simvastatinu od 77 % u usporedbi sa simvastatinom u monoterapiji. Doza simvastatina u bolesnika koji se liječe amlodipinom mora se ograničiti na 20 mg dnevno.

U kliničkim ispitivanjima interakcija amlodipin nije utjecao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena lijeka Skopryl Combo ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće i kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće.

Iz odgovarajuće kontroliranih kliničkih ispitivanja ne postoje dostupna iskustva o primjeni lizinopрила i amlodipina u trudnica. Međutim, primjena obje djelatne tvari tijekom trudnoće se ili ne preporučuje ili je kontraindicirana (za pojedinosti specifične za djelatnu tvar, vidi dalje).

Kad se ustanovi trudnoća, liječenje lijekom Skopryl Combo treba odmah prekinuti. Po potrebi treba započeti zamjensko liječenje (vidjeti dio 4.4.).

Tijekom trudnoće ne smije se započeti s primjenom lijeka Skopryl Combo. Osim ako je za zdravlje bolesnica presudno kontinuirano liječenje lijekom Skopryl Combo, bolesnice koje planiraju trudnoću

moraju ga zamijeniti alternativnim antihipertenzivnim liječenjem koje ima utvrđen sigurnosni profil primjene u trudnoći.

Vežano uz lizinopril

Primjena ACE inhibitora tijekom prvog tromjesečja trudnoće ne preporučuje se (vidjeti dio 4.4).
Primjena ACE inhibitora tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Nema konačnih epidemioloških podataka vezanih uz rizik za teratogenost nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće, no ne može se isključiti malen porast rizika. Osim ako je za zdravlje bolesnica presudno kontinuirano liječenje ACE inhibitorom, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju ga zamijeniti alternativnim antihipertenzivnim liječenjem koje ima utvrđen sigurnosni profil primjene u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima mora se odmah prekinuti te po potrebi započeti zamjensko liječenje.

Poznato je da dugotrajna izloženost liječenju ACE inhibitorima tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće uzrokuje fetotoksičnost u ljudi (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramnion, usporavanje osifikacije lubanje) te neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju) (vidjeti dio 5.3). Ako izloženost ACE-inhibitoru nastupi nakon drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučno praćenje funkcije bubrega i lubanje. Djecu čije su majke uzimale ACE inhibitore potrebno je pažljivo motriti zbog mogućnosti razvoja hipotenzije (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Vežano uz amlodipin

Sigurnost primjene amlodipina tijekom trudnoće u ljudi nije utvrđena.

U ispitivanjima na životinjama zabilježena je reproduktivna toksičnost pri primjeni visokih doza (vidjeti dio 5.3). Primjena u trudnica preporučuje se samo ako nema sigurnije alternativne terapije i kada osnovna bolest predstavlja veći rizik za majku i fetus.

Dojenje

Ne postoje dostupne informacije o primjeni lizinoprila tijekom dojenja.

Amlodipin se izlučuje u mlijeko dojilja. Prema procjenama, doza koju primi dojenče je unutar 3 – 7 % interkvartilnog raspona majčine doze, no nije veća od 15 %. Učinci amlodipina na dojenče nisu poznati. Ne preporučuje se primjena lijeka Skopryl Combo tijekom dojenja i prednost se daje alternativnom liječenju s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom tijekom dojenja, osobito tijekom dojenja novorođenčeta ili prematurusa.

Plodnost

Iz odgovarajuće kontroliranih kliničkih ispitivanja ne postoje dostupna iskustva o učinku lizinoprila i amlodipina na plodnost.

Vežano uz amlodipin

U nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala zabilježene su reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija. Klinički podaci koji se odnose na potencijalno djelovanje amlodipina na plodnost nisu dovoljni. U jednom ispitivanju na štakorima, zabilježene su nuspojave povezane s plodnošću mužjaka (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vežano uz lizinopril

Tijekom upravljanja vozilima ili strojevima potrebno je uzeti u obzir da je moguća povremena pojava omaglice ili umora.

Vežano uz amlodipin

Amlodipin može slabo ili umjereno utjecati na sposobnost vožnje i rada sa strojevima. U bolesnika koji pate od omaglice, glavobolje, umora ili mučnine, sposobnost reagiranja može biti narušena. Preporučuje se oprez, osobito na početku liječenja.

Na temelju navedenog, lijek Skopryl Combo može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima (osobito tijekom ranog stadija liječenja).

4.8 Nuspojave

Tijekom kontroliranog kliničkog ispitivanja (n = 195) učestalost nuspojava u bolesnika koji primaju obje djelatne tvari istodobno nije bila veća od bolesnika na monoterapiji. Nuspojave su bile u skladu s ranije prijavljenim nuspojavama uz amlodipin i/ili lizinopril. Nuspojave su obično bile blage, prolazne i rijetko su zahtijevale prekid liječenja. Najčešće nuspojave uz kombinaciju bile su glavobolja (8 %), kašalj (5 %) i omaglica (3 %).

Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$), vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$), nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). U svakoj skupini učestalosti, nuspojave su prikazane padajućim redom prema ozbiljnosti.

Sljedeće su nuspojave prijavljene tijekom monoterapije lizinoprilom i amlodipinom:

Razred organskog sustava	Učestalost	Nuspojave s lizinoprilom	Nuspojave s amlodipinom
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Rijetko	Smanjena koncentracija hemoglobina Smanjena vrijednost hematokrita	
	Vrlo rijetko	Depresija koštane srži Agranulocitoza (vidjeti dio 4.4.) Leukopenija Neutropenija Trombocitopenija Hemolitička anemija Anemija Limfadenopatije	Trombocitopenija Leukopenija
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko	Autoimuni poremećaji	Alergijske reakcije
	Nepoznato	Anafilaktična/anafilaktoidna reakcija	
Endokrini poremećaji	Rijetko	Neodgovarajuće izlučivanje antidiuretskog hormona (SAIDH)	
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo rijetko	Hipoglikemija	Hiperglikemija
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	Promjene raspoloženja Smetnje sna Halucinacije	Nesanica Promjene raspoloženja (uključujući anksioznost) Depresija
	Rijetko	Mentalna konfuzija	Konfuzija
	Nepoznato	Depresija	
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica Glavobolja	Pospanost Omaglica Glavobolja (osobito na

			početku liječenja)
	Manje često	Vertigo Parestezija Disgeuzija	Sinkopa Tremor Disgeuzija Hipoestezija Parestezija
	Rijetko	Parosmija (poremećaj osjeta njuha)	
	Vrlo rijetko		Hipertonija Periferna neuropatija
	Nepoznato	Sinkopa	Ekstrapiramidni poremećaj
Poremećaji oka	Često		Smetnje vida (uključujući dvoslike)
Poremećaji uha i labirinta	Manje često		Tinitus
Srčani poremećaji	Često		Palpitacije
	Manje često	Infarkt miokarda, Moguće kao posljedica izražene hipotenzije u bolesnika s visokim rizikom (vidjeti dio 4.4), Tahikardija Palpitacije	Aritmije (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju, fibrilaciju atrija)
	Vrlo rijetko		Infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	Često	Ortostatski učinci (uključujući hipotenziju)	Napadaji vrućine uz crvenilo lica
	Manje često	Cerebrovaskularni incident, moguće kao posljedica izražene hipotenzije u bolesnika s visokim rizikom (vidjeti dio 4.4) Raynaudov fenomen	Hipotenzija
	Vrlo rijetko		Vaskulitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Kašalj	Dispneja
	Manje često	Rinitis	Kašalj Rinitis
	Vrlo rijetko	Bronhospazam Alergijski alveolitis / eozinofilna pneumonija Sinusitis	
Poremećaji probavnog sustava	Često	Proljevanje Povraćanje	Bol u trbuhu Mučnina Dispepsija Promjena navike pražnjenja crijeva (proljevanje i zatvor)
	Manje često	Bol u trbuhu Mučnina Poremećaj probavnog sustava	Povraćanje Suha usta
	Rijetko	Suha usta	
	Vrlo rijetko	Pankreatitis Intestinalni angioedem	Pankreatitis Gastritis Hiperplazija gingive

Hepatobilijarni poremećaji	Vrlo rijetko	Hepatitis – hepatocelularni ili kolestatski Žutica Zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4)	Hepatitis Žutica Povišeni jetreni enzimi**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Osip Svrbež	Alopecija Osip Egzantem Purpura Promjena boje kože Hiperhidroza Svrbež Koprivnjača
	Rijetko	Psorijaza Urtikarija Alopecija Preosjetljivost / angioneurotski edem: angioneurotski edem lica, udova, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa (vidjeti dio 4.4)	
	Vrlo rijetko	Toksična epidermalna nekroliza Stevens-Johnsonov sindrom Erythema multiforme Pemfigus Hiperhidroza Kutani pseudolimfom*	Erythema multiforme Angioedem Eksfolijativni dermatitis Stevens-Johnsonov sindrom Quinckeov edem Fotosenzitivnost
	Nepoznato		Toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Često		Oticanje gležnjeva Grčevi mišića
	Manje često		Bol u zglobovima Bol u mišićima Bol u leđima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Renalna disfunkcija	
	Manje često		Poteškoće s mokrenjem Nokturija Povećana urinarna frekvencija
	Rijetko	Akutna renalna insuficijencija Uremija	
	Vrlo rijetko	Oligurija/anurija	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje često	Impotencija	Impotencija Ginekomastija
	Rijetko	Ginekomastija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često		Edem
	Često		Umor Astenija
	Manje često	Umor Astenija	Bol u prsima Bol

			Malaksalost
Pretrage	Manje često	Povišena razina ureje u krvi Povišena razina kreatinina u serumu Hiperkalijemija Povišeni jetreni enzimi	Povećanje tjelesne težine ili smanjenje tjelesne težine
	Rijetko	Povišena razina bilirubina u serumu Hiponatremija	

* Prijavljen je kompleks simptoma koji može uključivati jedno ili više od navedenog: mogu se javiti vrućica, vaskulitis, mialgija, artralgijska/artritis, pozitivna antinuklearna antitijela (ANA), povećana brzina sedimentacije crvenih krvnih zrnaca (SE), eozinofilija i leukocitoza, osip, fotosenzitivnost ili druge dermatološke manifestacije.

** Većinom u skladu s kolestazom

Podaci o sigurnosti iz kliničkih ispitivanja pokazali su da se lizinopril općenito dobro podnosi u pedijatrijskoj populaciji s hipertenzijom i da lizinopril ima sličan sigurnosni profil kao u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih podataka o predoziranju lijekom Skopryl Combo tablete u ljudi.

Povezano uz predoziranje lizinoprilom

Dostupni podaci o predoziranju u ljudi su ograničeni. Simptomi povezani s predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključivati: hipotenziju, cirkulatorni šok, poremećaje elektrolita, zatajenje bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, omaglicu, anksioznost i kašalj.

Preporučeno liječenje predoziranja je intravenska infuzija fiziološke otopine. Ako nastupi hipotenzija, bolesnik se mora postaviti u položaj za šok. Ako je dostupna, može se razmotriti primjena infuzije angiotenzina II i/ili intravenskih katekolamina. Ako je od unosa proteklo kratko vrijeme, poduzmite mjere za uklanjanje lizinoprila (npr. povraćanje, ispiranje želuca, primjena adsorbensa i natrijevog sulfata). Lizinopril se može ukloniti iz cirkulacije hemodijalizom (vidjeti dio 4.4). Za bradikardiju otpornu na liječenje indicirana je primjena srčanog elektrostimulatora (engl. *pacemaker*). Potrebno je često nadzirati vitalne znakove, elektrolite u serumu i koncentracije kreatinina.

Povezano s predoziranjem amlodipinom

Podaci o namjernim predoziranjima u ljudi su ograničeni.

Simptomi

Iz dostupnih podataka može se zaključiti da bi predoziranje moglo uzrokovati prekomjernu perifernu vazodilataciju te možda i refleksnu tahikardiju. Prijavljena je značajna i vjerojatno produljena sustavna hipotenzija sve do šoka sa smrtnim ishodom.

Prijavljeni su rijetki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posljedice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestirati s odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtijevati respiratornu potporu. Rano uvedene mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući čimbenici.

Liječenje

Klinički značajna hipotenzija uslijed predoziranja amlodipinom zahtijeva aktivno kardiovaskularno potporno liječenje, uključujući učestale kontrole srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta i nadzor nad volumenom tekućine u cirkulaciji i tekućine izlučene urinom.

Vazokonstriktori mogu pomoći u obnavljanju tonusa krvnih žila i krvnog tlaka, pod uvjetom da nema kontraindikacija za njihovu primjenu. Intravenska primjena kalcijeva glukonata može pomoći u poništavanju učinaka blokatora kalcijevih kanala.

U nekim slučajevima može biti korisno ispiranje želuca. Primjena aktivnog ugljena u zdravih dobrovoljaca do 2 sata nakon primjene 10 mg amlodipina dokazano je smanjila brzinu apsorpcije amlodipina.

Budući da se amlodipin u velikoj mjeri veže na proteine plazme, dijaliza vjerojatno nije korisna.

Predoziranje lijekom Skopryl Combo može uzrokovati prekomjernu perifernu vazodilataciju sa značajnom hipotenzijom, cirkulatornim šokom, poremećajima elektrolita, zatajenjem bubrega, hiperventilacijom, tahikardijom, palpitacijama, bradikardijom omaglicom, anksioznosti i kašljem. Preporučuje se simptomatsko liječenje (postavljanje bolesnika u ležeći položaj, nadzor - te po potrebi potpora - srčane i respiratorne funkcije, krvnog tlaka, ravnoteže tekućina i elektrolita te koncentracija kreatinina). U slučaju ozbiljne hipotenzije potrebno je podići donje ekstremitete i ako intravenska primjena tekućina ne dovede do zadovoljavajućeg odgovora, može biti potrebno dodatno potporno liječenje uz primjenu perifernih vazopresora, osim ako to nije kontraindicirano. Ako je dostupna, može se razmotriti primjena infuzije angiotenzina II. Intravenska primjena kalcijeva glukonata može pomoći u poništavanju učinaka blokatora kalcijevih kanala.

Lizinopril se može ukloniti iz sustavne cirkulacije hemodijalizom. Potrebno je izbjegavati primjenu poliakrilonitrilnih membrana visokog protoka tijekom dijalize.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ACE inhibitori i blokatori kalcijevih kanala, lizinopril i amlodipin, ATK oznaka: C09BB03

Lijek Skopryl Combo kombinacija je fiksnih doza koja sadrži djelatne tvari lizinopril i amlodipin.

Lizinopril

Mehanizam djelovanja

Lizinopril je inhibitor peptidil dipeptidaze. Inhibira enzim pretvorbe angiotenzina (engl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE) koji katalizira pretvorbu angiotenzina I u vazokonstriktorni peptid angiotenzin II. Angiotenzin II također stimulira izlučivanje aldosterona iz kore nadbubrežne žlijezde. Inhibicija ACE-a dovodi do smanjene količine angiotenzina II u plazmi, što opet dovodi do smanjenja vazopresornog djelovanja te smanjenog lučenja aldosterona. To smanjenje može dovesti do porasta koncentracije kalija u serumu.

Farmakodinamički učinci

Iako se vjeruje kako je osnovni mehanizam putem kojeg lizinopril primarno ostvaruje svoj antihipertenzivni učinak supresija sustava renin-angiotenzin-aldosteron, lizinopril djeluje antihipertenzivno čak i u bolesnika s hipertenzijom s niskom količinom renina. ACE je jednak kininazi II, enzimu koji razgrađuje bradikinin. Ima li povećanje razine bradikinina, potentnog vazodilatirajućeg peptida, ulogu u terapijskim učincima lizinopriila tek se treba razjasniti.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinak lizinopriila na smrtnost i pobol u zatajenju srca ispitivao se uspoređujući visoku dozu (32,5 mg ili 35 mg jednom dnevno) s niskom dozom (2,5 mg ili 5 mg jednom dnevno). Ispitivanje je uključivalo 3164 bolesnika s medijanom praćenja od 46 mjeseci za bolesnike koji su preživjeli. Visoka doza lizinopriila u

usporedbi s niskom dozom dovela je do smanjenja rizika od kombiniranog ishoda ukupne smrtnosti i hospitalizacija zbog bilo kojeg razloga za 12 % ($p = 0,002$) i smanjenja rizika od ukupne smrtnosti i hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga za 8 % ($p = 0,036$). Uočeno je smanjenje rizika od ukupne smrtnosti (8 %, $p=0,128$) i kardiovaskularne smrtnosti (10 %, $p=0,073$). U post hoc analizi broj hospitalizacija zbog zatajenja srca smanjio se za 24 % ($p=0,002$) u bolesnika liječenih visokim dozama lizinopрила u odnosu na bolesnike liječene niskim dozama. Simptomatska poboljšanja bila su podjednaka u bolesnika liječenih visokim i niskim dozama lizinopрила.

Rezultati ispitivanja pokazali su da su ukupni profili nuspojava u bolesnika liječenih visokim ili niskim dozama lizinopрила bili slični i po svojoj prirodi i broju. Predvidljivi događaji uslijed ACE inhibicije, poput hipotenzije ili promijenjene funkcije bubrega, mogli su se zbrinuti i rijetko su doveli do prekida liječenja. Kašalj se rjeđe javljao u bolesnika liječenih visokim dozama lizinopрила u usporedbi s niskom dozom.

U kliničkom ispitivanju GISSI-3, u kojem se upotrebljavao 2x2 faktorijalni dizajn za usporedbu učinaka lizinopрила i gliceril trinitrata primijenjenih pojedinačno ili u kombinaciji tijekom 6 tjedana u odnosu na kontrolu, u 19 394 bolesnika koji su primili liječenje unutar 24 sata od akutnog infarkta miokarda, lizinopril je doveo do statistički značajnog smanjenja rizika od smrtnosti od 11 % u odnosu na kontrolu ($2p = 0,03$). Smanjenje rizika uz gliceril trinitrat nije bilo statistički značajno, no kombinacija lizinopрила i gliceril trinitrata dovela je do značajnog smanjenja smrtnosti od 17 % u odnosu na kontrolu ($2p = 0,02$). U podskupinama starijih bolesnika (dob > 70 godina) i žena, koje su prethodno definirane kao skupine s povećanim rizikom od smrtnosti, uočen je značajan povoljni učinak na kombinirani ishod smrtnosti i srčane funkcije. Kombinirani ishod za sve bolesnike, kao i za podskupine visokog rizika, nakon 6 mjeseci pokazao je značajan povoljni učinak za osobe liječene lizinoprilom ili lizinoprilom uz gliceril trinitrat tijekom 6 tjedana, ukazujući na preventivni učinak lizinopрила. Kao što se može očekivati kod liječenja bilo kojim vazodilatatorom, povećana učestalost hipotenzije i renalne disfunkcije bila je povezana s liječenjem lizinoprilom, no to nije bilo povezano s razmjernim povećanjem smrtnosti.

U dvostruko slijepom, randomiziranom, multicentričnom ispitivanju lizinopril se uspoređivao s blokatorom kalcijevih kanala u 335 bolesnika s hipertenzijom i dijabetesom melitusom tipa 2, a koji su imali početnu nefropatiju s mikroalbuminurijom, primjena lizinopрила u dozi od 10 mg do 20 mg jednom dnevno tijekom 12 mjeseci smanjila je sistolički/dijastolički tlak za 13/10 mmHg, a izlučivanje albumina u urinu za 40 %. U usporedbi s blokatorom kalcijevih kanala, koji je doveo do jednakog smanjenja krvnog tlaka, bolesnici liječeni lizinoprilom imali su značajno veće smanjenje izlučivanja albumina u urinu, čime se dokazalo da je ACE inhibirajuće djelovanje lizinopрила smanjilo mikroalbuminuriju izravnim mehanizmom djelovanja na tkivo bubrega pored svog djelovanja na smanjenje krvnog tlaka.

Liječenje lizinoprilom ne utječe na kontrolu glikemije, što se očitovalo izostankom značajnog učinka na razine glikoziliranog hemoglobina (HbA_{1c}).

Lijekovi koji utječu na renin-angiotenzinski sustav

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

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

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

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

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) bilo je ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnom liječenju

ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 115 hipertenzivnih pedijatrijskih bolesnika starosti od 6 do 16 godina, bolesnici koji su imali manje od 50 kg tjelesne mase primali su 0,625 mg, 2,5 mg ili 20 mg lizinopriila jednom dnevno, a bolesnici tjelesne mase 50 kg i više primali su 1,25 mg, 5 mg ili 40 mg lizinopriila jednom dnevno. Na kraju 2 tjedna primjene, lizinopril primijenjen jednom dnevno snižavao je krvni tlak ovisno o dozi s dosljednim antihipertenzivnim učinkom očitovanim pri dozama većim od 1,25 mg.

Učinak je potvrđen nakon faze prestanka primjene lijeka, kada se dijastolički tlak povisio za oko 9 mmHg više u bolesnika randomiziranih u placebo skupinu, u usporedbi s bolesnicima randomiziranim u skupine koje su zadržale srednju ili veliku dozu lizinopriila. Antihipertenzivni učinak lizinopriila ovisan o dozi ostao je nepromijenjen u nekoliko demografskih podskupina: životna dob, stupnjevi pubertetskog razvoja prema Tanneru, spol i rasa.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor dotoka kalcijevih iona koji spada u skupinu dihidropiridina (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) i inhibira transmembranski dotok iona kalcija u stanice miokarda i u stanice glatkih mišića krvnih žila.

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina posljedica je izravnog učinka relaksacije glatkih mišića krvnih žila.

Antianginalni učinak amlodipina nije u potpunosti poznat, no amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje pomoću sljedeća dva mehanizma:

- Amlodipin proširuje periferne arteriole i tako smanjuje ukupni periferni otpor (engl. *afterload*) protiv kojeg srce pumpa. Budući da frekvencija srca ostaje stabilna, manje opterećenje srca smanjuje potrošnju energije i potrebu miokarda za kisikom.
- Mehanizam djelovanja amlodipina vjerojatno uključuje širenje glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola i u zdravom tkivu i u ishemijskim lezijama. Povećano širenje krvnih žila povećava opskrbu miokarda kisikom u slučaju spazma koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina).

U bolesnika s hipertenzijom jedna doza dnevno osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka i u ležećem i u stojećem položaju tijekom razdoblja od 24 sata. Zbog polaganog nastupa djelovanja, terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom.

U bolesnika s anginom pektoris, primjena jedne doze amlodipina dnevno produljuje ukupno vrijeme tjelesne aktivnosti, vrijeme do napada angine, kao i vrijeme do snižavanja ST-intervalu za 1 mm te smanjuje učestalost napadaja angine i potrebu za uzimanjem tableta nitroglicerina.

Amlodipin nije povezan s nepovoljnim metaboličkim učincima, odnosno promjenama u koncentraciji lipida u plazmi te je pogodan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom melitusom i gihtom.

Zatajenje srca

Hemodinamska ispitivanja i kontrolirana klinička ispitivanja u bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klase II-IV pokazala su da amlodipin nije uzrokovao pogoršanje kliničkog stanja bolesnika na temelju mjerenja podnošenja tjelesnih aktivnosti, istisne frakcije lijeve klijetke te kliničkih simptoma.

U placebo kontroliranom ispitivanju (PRAISE) u bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klase III-IV koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitor, dodatna primjena amlodipina nije dovela do porasta smrtnosti ili kombinirane smrtnosti i pobola u bolesnika sa zatajenjem srca.

U dugotrajnom placebo kontroliranom ispitivanju amlodipina u nastavku (PRAISE-2) u bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klasom III-IV bez kliničkih simptoma ili dijagnostičkih izvještaja o ishemijskoj bolesti, amlodipin uz fiksnu dozu ACE inhibitora, srčanih glikozida i diuretika nije imao nikakav utjecaj na ukupnu kardiovaskularnu smrtnost. U istoj skupini bolesnika amlodipin je povezan s povećanim brojem prijavljenih slučajeva plućnog edema.

Ispitivanje antihipertenzivnog liječenja i liječenja koje smanjuje lipide za prevenciju srčanog udara (engl. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT)

Randomizirano, dvostruko-slijepo ispitivanje smrtnosti i pobola pod nazivom Ispitivanje antihipertenzivnog liječenja i liječenja koje smanjuje lipide za prevenciju srčanog udara (engl. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) provedeno je da bi se usporedili noviji lijekovi: amlodipin u dozi od 2,5 – 10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril u dozi od 10 – 40 mg/dan (ACE-inhibitor) kao liječenje prvog izbora u odnosu na tiazidski diuretik, klortalidon u dozi od 12,5 – 25 mg/dan u liječenju blage do umjerene hipertenzije.

Ukupno je randomizirano 33.357 bolesnika s hipertenzijom u dobi od 55 godina ili starijih koji su praćeni u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni čimbenik rizika koronarne bolesti srca (KBS), uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (> 6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje) ili dokumentiranu drugu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (KVB) (ukupno 51,5 %), dijabetes tipa 2 (36,1 %), HDL kolesterol < 35 mg/dl (11,6 %), elektrokardiogramom ili ehokardiogramom dijagnosticiranu hipertrofiju lijevog ventrikula (20,9 %), trenutno pušenje (21,9 %).

Primarni ishod bio je zbroj smrtnih KBS-ova ili infarkta miokarda bez smrtnih posljedica. Nije postojala značajna razlika u primarnom ishodu između liječenja temeljenog na amlodipinu i liječenja temeljenog na klortalidonu: RR 0,98; 95 % IP: 0,90 – 1,07, $p = 0,65$. Među sekundarnim ishodima, incidencija zatajenja srca (uključena u udruženi kardiovaskularni ishod) bila je značajno viša u skupini s amlodipinom u usporedbi sa skupinom s klortalidonom (10,2 % u odnosu na 7,7 %, RR: 1,38, 95 % IP: 1,25 – 1,52; $p < 0,001$). Međutim, nije postojala značajna razlika u ukupnoj smrtnosti između liječenja temeljenog na amlodipinu i liječenja temeljenog na klortalidonu: RR 0,96; 95 % IP: 0,89 – 1,02, $p = 0,20$.

Pedijatrijska populacija (6 godina ili stariji)

U ispitivanju koje je uključivalo 268 djece starosti od 6 do 17 godina s pretežno sekundarnom hipertenzijom, usporedba doze od 2,5 mg i doze od 5,0 mg amlodipina s placebom dokazala je da je sistolički krvni tlak s obje doze snižen značajno više nego s placebom. Razlika između dvije doze nije bila statistički značajna.

Dugotrajni učinci amlodipina na rast, pubertet i opći razvoj nisu ispitivani. Dugotrajna djelotvornost amlodipina na liječenje u djetinjstvu za smanjenje kardiovaskularnog pobola i smrtnosti u odrasloj dobi, također nije utvrđena.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Lizinopril

Lizinopril je oralno aktivni ACE inhibitor koji ne sadrži sulfhidrilnu skupinu.

Apsorpcija

Nakon oralne primjene lizinoprila, vršne koncentracije u serumu postižu se unutar 7 sati, iako u bolesnika s akutnim infarktom miokarda postoji trend kratke odgode vremena do postizanja vršne koncentracije u serumu. Na temelju povrata lizinoprila u urinu prosječni stupanj apsorpcije lizinoprila iznosi približno 25 %, uz varijabilnost između bolesnika od 6 – 60 % u rasponu ispitivanih doza (5 – 80 mg). U bolesnika sa zatajenjem srca, apsolutna bioraspodjelivost smanjena je za približno 16 %. Hrana ne utječe na apsorpciju lizinoprila.

Distribucija

Izgleda da se lizinopril ne veže za druge bjelančevine plazme, osim cirkulirajućeg enzima pretvorbe angiotenzina (ACE). Ispitivanja na štakorima pokazala su da lizinopril slabo prolazi krvno-moždanu barijeru.

Eliminacija

Lizinopril se ne metabolizira te se izlučuje u urin u nepromijenjenom obliku. Nakon višekratnog doziranja djelotvorno poluvrijeme nakupljanja lizinoprila iznosi 12,6 sati. Klirens lizinoprila u zdravih osoba je približno 50 ml/min. Padajuće koncentracije u serumu pokazuju produljenu završnu fazu koja ne doprinosi nakupljanju lijeka. Ova završna faza vjerojatno predstavlja mogućnost zasićenosti vezivanja na ACE i nije razmjerna dozi.

Farmakokinetička svojstva u posebnim populacijama

Oštećenje funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre u bolesnika s cirozom dovelo je do smanjene apsorpcije lizinoprila (približno 30 % utvrđeno povratom u urinu), a povećane izloženosti (približno 50 %) u usporedbi sa zdravim ispitanicima zbog smanjenog klirensa.

Oštećenje bubrega

Smanjena bubrežna funkcija smanjuje eliminaciju lizinoprila koji se izlučuje bubrezima, no ovo smanjenje postaje klinički značajno samo pri brzini glomerularne filtracije nižoj od 30 ml/min. U slučajevima blago do umjereno oštećene funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 – 80 ml/min) prosječna AUC bila je povećana za svega 13 %, dok je u slučajevima teško oštećene funkcije bubrega (klirens kreatinina između 5 – 30 ml/min) bila povećana 4,5 puta. Lizinopril se može ukloniti dijalizom. Tijekom 4 sata hemodijalize, koncentracija lizinoprila u plazmi smanjuje se za prosječno 60 %, uz klirens dijalize između 40 i 55 ml/min.

Zatajenje srca

Bolesnici sa zatajenjem srca imaju veću izloženost lizinoprilu u usporedbi sa zdravim ispitanicima (povećanje AUC-a u prosjeku za 125 %), no na temelju povrata lizinoprila u urinu, postoji smanjena apsorpcija za približno 16 % u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil lizinoprila ispitivao se u 29 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika starosti između 6 i 16 godina s brzinom glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR) iznad 30 ml/min/1,73 m². Nakon primjene doze od 0,1 do 0,2 mg/kg, vršna koncentracija ravnotežnog stanja lizinoprila u plazmi postigla se unutar 6 sati, a opseg apsorpcije određen na temelju povrata lizinoprila u urinu bio je oko 28 %. Ove su vrijednosti slične ranije zabilježenim vrijednostima u odraslih. Vrijednosti AUC i C_{max} u djece u skladu su s onima uočenim u odraslih.

Starije osobe

Stariji bolesnici imaju više vrijednosti u krvi i više vrijednosti površine za krivulje koncentracije u plazmi u vremenu (povećane približno 60 %) u odnosu na mlađe ispitanike.

Amlodipin

Apsorpcija, distribucija i vezanje za proteine plazme

Nakon oralne primjene amlodipin se dobro apsorbira uz vršne razine koncentracije u plazmi između 6 do 12 sati nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost je između 64 % i 80 %. Volumen raspodjele je otprilike 21 l/kg. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je približno 97,5 % amlodipina u cirkulaciji vezano za proteine plazme.

Unos hrane ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Biotransformacija i eliminacija

Terminalni poluvijek eliminacije iz plazme iznosi oko 35 – 50 sati i sukladan je s doziranjem jednom dnevno. Amlodipin se najvećim dijelom metabolizira u jetri u neaktivne metabolite, dok se urinom izlučuje 10 % nepromijenjene djelatne tvari i 60 % njegovih metabolita.

Farmakokinetička svojstva u posebnim populacijama

Oštećenje funkcije jetre

Za primjenu amlodipina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre dostupno je vrlo malo kliničkih podataka. Bolesnici sa zatajenjem jetre imaju smanjeni klirens amlodipina što dovodi do duljeg poluvijeka i povećanja AUC-a za približno 40 % – 60 %.

Starije osobe

Vrijeme potrebno da se postigne vršna koncentracija u plazmi slična je u starijih i u mlađih bolesnika. U starijih bolesnika klirens amlodipina ima tendenciju smanjenja s posljedičnim povećanjem AUC-a i poluvijeka eliminacije. Povećanja AUC-a i poluvijeka eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca bila su prema očekivanjima za ovu skupinu bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Populacijsko farmakokinetičko istraživanje provedeno je u 74 djece s hipertenzijom starosti od 1 do 17 godina (34 bolesnika su bila između 6 i 12 godina, a 28 bolesnika između 13 i 17 godina) koja su primala amlodipin u dozi između 1,25 i 20 mg jednom ili dva puta dnevno. U djece starosti od 6 do 12 godina i u adolescenata od 13 do 17 godina, uobičajeni oralni klirens (CL/F) bio je 22,5 odnosno 27,4 l/h u muške djece i 16,4 odnosno 21,3 l/h u ženske djece. Zabilježene su velike razlike između pojedine djece. Podaci prijavljeni u djece mlađe od 6 godina su ograničeni.

Kombinacija fiksne doze

Nisu opisana farmakokinetička međudjelovanja između djelatnih tvari lijeka Skopryl Combo. Farmakokinetički parametri (AUC, C_{max} , t_{max} , poluvijek) nisu se razlikovali od onih utvrđenih nakon odvojene primjene pojedinih komponenti.

Hrana ne utječe na gastrointestinalnu apsorpciju djelatnih tvari lijeka Skopryl Combo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Za kombinaciju lizinopрила i amlodipina nisu provedena pretklinička ispitivanja.

Lizinopril

Neklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost lizinopрила za ljude temeljeno na uobičajenim ispitivanjima opće farmakologije, toksičnosti nakon ponovljenih doza, genotoksičnosti te kancerogenog potencijala.

ACE-inhibitori kao skupina uzrokuju nuspojave na kasni razvoj fetusa, što dovodi do fetalne smrti te kongenitalnih učinaka, koji se posebice očituju na lubanji. Zabilježeni su i slučajevi fetotoksičnosti, intrauterinog zastoja rasta te otvorenog duktusa arteriozusa. Smatra se da ove razvojne anomalije nastaju djelomično uslijed izravnog učinka ACE inhibitora na renin-angiotenzinski sustav fetusa, a djelomično uslijed ishemijske koja nastaje zbog hipotenzije majke te smanjenog fetoplacentarnog protoka krvi i dovoda kisika / hranjivih tvari fetusu.

Amlodipin

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja reprodukcije štakora i miševa pokazala su odgođeno vrijeme porođaja, produljeno trajanje rađanja te smanjenu stopu preživljavanja mladunčadi uz primjenu doza otprilike 50 puta većih od maksimalno preporučenih doza za ljude na temelju odnosa mg/kg.

Oštećenje plodnosti

Nije bilo učinka na plodnost štakora liječenih amlodipinom (mužjaci tijekom 64 dana i ženke tijekom 14

dana prije parenja) uz primjenu doza do 10 mg/kg/dan (8 puta* veće doze od maksimalno preporučene doze za ljude od 10 mg/dan na temelju odnosa mg/m²). U drugom ispitivanju u štakora u kojem su mušjaci štakora liječeni amlodipinbesilatom tijekom 30 dana dozom usporedivom s dozom za ljude na temelju odnosa mg/kg, zabilježeno je smanjenje razine folikul-stimulirajućeg hormona (FSH) i testosterona u plazmi te smanjenje gustoće sperme i broja zrelih spermataida i Sertolijevih stanica.

Kancerogeneza, mutogeneza

Štakori i miševi liječeni amlodipinom u hrani tijekom dvije godine pri koncentracijama koje su izračunate za osiguravanje razine pri dnevnom doziranju od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu imali nikakve znakove kancerogenosti. Najviša doza (za miševu dozu slična preporučenoj, a za štakore dvostruka* preporučena klinička doza od 10 mg/dan na temelju odnosa mg/m²) bila je blizu najviše podnošljive doze u miševa, ali ne i u štakora.

Ispitivanja mutagenosti nisu pokazala učinak na razini gena ili kromosoma povezanih s primjenom lijeka.

*Na temelju težine od 50 kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Kalcijev hidrogenfosfat
Manitol
Kukuruzni škrob, prethodno geliran
Natrijev škroboglikolat, vrsta A
Magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Skopryl Combo 10 mg/5 mg tablete:

Tablete su pakirane u PVC/PVDC/aluminijske blistere.
Kartonska kutija sadrži 20, 30, 60 ili 90 tableta u blisterima i uputu o lijeku.

Skopryl Combo 20 mg/10 mg tablete:

Tablete su pakirane u PVC/PVDC/aluminijske blistere.
Kartonska kutija sadrži 20, 30, 60 ili 90 tableta u blisterima i uputu o lijeku.

Skopryl Combo 20 mg/5 mg tablete:

Tablete su pakirane u PVC/PVDC/aluminijske blistere.
Kartonska kutija sadrži 20, 30, 60 ili 90 tableta u blisterima i uputu o lijeku.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče, Slovenija
tel.: + 386 1 300 42 90
fax: + 386 1 300 42 91
e-mail: info@alkaloid.si

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

Skopryl Combo 10 mg/5 mg tablete: HR-H-969941814
Skopryl Combo 20 mg/10 mg tablete: HR-H-192411790
Skopryl Combo 20 mg/5 mg tablete: HR-H-879228564

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 01. listopada 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13.08.2023.