

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Skopryl HCT 20 mg/12,5 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 20 mg lizinopрила (v obliki 21,78 mg lizinopriildihidrata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bledo rjavkasto-vijoličaste bikonveksne tablete z razdelilno črto na eni strani. Premer tablet je približno 9 mm.

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

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Za obravnavanje blage do zmerne hipertenzije pri bolnikih, ki imajo bolezen urejeno z jemanjem posameznih sestavin zdravila v enakem razmerju.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### **Odrasli**

Običajni odmerek je 1 tableta enkrat na dan. Po potrebi se odmerek lahko poveča na 2 tableti enkrat na dan.

##### Odmerjanje pri ledvični insuficienci:

Tiazidi morda niso ustrezni diuretiki za zdravljenje bolnikov z ledvično okvaro in niso učinkoviti pri očiščku kreatinina 30 ml/min ali manj (tj. pri zmerni do hudi ledvični insuficienci).

Zdravilo Skopryl HCT se ne sme uporabljati za začetno zdravljenje pri bolnikih z ledvično insuficienco.

Zdravilo Skopryl HCT je mogoče uporabljati pri bolnikih z očiščkom kreatinina > 30 in < 80 ml/min, vendar šele po titriranju odmerkov posameznih sestavin zdravila.

### Predhodno zdravljenje z diuretiki:

Po začetnih odmerkih zdravila Skopryl HCT lahko pride do simptomatske hipotenzije. Verjetnost za njen nastanek je večja pri bolnikih s hipovolemijo in/ali pomanjkanjem elektrolitov zaradi predhodnega zdravljenja z diuretiki. Če je mogoče, je treba zdravljenje z diuretiki prekiniti 2-3 dni pred začetkom zdravljenja z lizinoprilom samostojno v odmerku 2,5 mg.

### **Uporaba pri starejših**

Lizinopril je bil enako učinkovit pri starejših (65 let ali več) in mlajših bolnikih s hipertenzijo. Pri starejših bolnikih s hipertenzijo je bilo samostojno zdravljenje z lizinoprilom enako učinkovito pri zmanjševanju diastoličnega krvnega tlaka kot samostojno zdravljenje s hidroklorotiazidom ali atenololom. V kliničnih študijah starost ni vplivala na prenašanje lizinoprila.

V kliničnih študijah sta bili učinkovitost in prenašanje kombinacije lizinoprila in hidroklorotiazida podobni pri starejših in pri mlajših bolnikih s hipertenzijo.

### **Pediatrična populacija**

Zdravilo Skopryl HCT ni primerno za uporabo pri otrocih, saj ni dovolj podatkov o varnosti in učinkovitosti.

### **Način uporabe**

peroralna uporaba

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na lizinopril, katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali kateri koli drug zaviralec encima angiotenzinske konvertaze (ACE),
- preobčutljivost na hidroklorotiazid ali druga sulfonamidna zdravila,
- angioedem v anamnezi ob predhodnem zdravljenju z zaviralci ACE,
- dedni ali idiopatični angioedem,
- drugi in tretji trimeser nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- huda okvara ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min),
- anurija ali hiperkaliemija,
- huda okvara jeter.
- Sočasna uporaba zdravila Skopryl HCT in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.5 in 5.1)

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

#### **Simptomatska hipotenzija**

Simptomatska hipertenzija je pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo redka, z večjo verjetnostjo pa nastopi pri bolnikih s hipovolemijo, npr. zaradi zdravljenja z diuretiki, diete z nadzorovanim vnosom soli, dialize, diareje ali bruhanja ali pa pri bolnikih, ki imajo od renina odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Pri teh bolnikih je treba v ustreznih intervalih redno določati elektrolite v serumu. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za simptomatsko hipotenzijo je treba začetek zdravljenja in prilagoditev odmerka opraviti pod strogim zdravniškim nadzorom. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali s možgansko-žilno boleznijo, pri katerih bi prekomerno znižanje krvnega tlaka lahko povzročilo miokardni infarkt ali možgansko-žilni dogodek.

Če pride do hipotenzije, je treba bolnika položiti v ležeč položaj in mu po potrebi intravensko infundirati fiziološko raztopino. Prehoden hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje. Po vzpostavitvi normalnega volumna telesnih tekočin in krvnega tlaka je mogoče zdravljenje ponovno začeti z manjšimi odmerki ali s samo eno izmed sestavin.

Pri nekaterih bolnikih s popuščanjem srca, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko lizinopril privede do dodatnega znižanja krvnega tlaka. To je pričakovan učinek, ki običajno ni razlog za prekinitev zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatska, bo morda potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja s kombinacijo lizinopril/hidroklorotiazid.

### **Stenoza aortne in mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija**

Kot pri drugih zaviralcih ACE je lizinopril potrebno dajati previdno bolnikom s stenozo mitralne zaklopke in z obstrukcijo iztoka iz levega prekata pri aortni stenozii ali hipertrofični kardiomiopatiji.

### **Motnje delovanja ledvic**

Tiazidi morda niso ustrezni diuretiki za zdravljenje bolnikov z ledvično okvaro in niso učinkoviti pri očistku kreatinina 30ml/min ali manj (tj. pri zmerni do hudi ledvični insuficienci).

Kombinacija lizinopril/hidroklorotiazid se ne sme uporabljati pri bolnikih z ledvično insuficienco (očistek kreatinina  $\leq 80$  ml/min), če se pri titriranju odmerkov posameznih sestavin ne izkaže potreba po odmerkih, prisotnih v kombinirani tableti.

Pri bolnikih s popuščanjem srca lahko hipotenzija po začetku zdravljenja z zaviralci ACE povzroči nadaljnje slabšanje delovanja ledvic. V takih primerih so opisovali akutno ledvično odpoved, ki je bila običajno reverzibilna.

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije solitarne ledvice so pri zdravljenju z zaviralci encima angiotenzinske konvertaze opazili zvišanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki je bilo običajno reverzibilno po prekinitvi zdravljenja. To je še posebno verjetno pri bolnikih z ledvično insuficienco. Če je prisotna tudi renovaskularna hipertenzija, obstaja povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje začeti z nizkimi odmerki in odmerke previdno titrirati pod strogim zdravniškim nadzorom. Zdravljenje z diuretiki povečuje tovrstno tveganje, zato je treba v prvih tednih uporabe kombinacije lizinopril/hidroklorotiazid natančno spremljati delovanje ledvic.

Pri nekaterih hipertenzivnih bolnikih brez očitne predhodne bolezni ledvičnega žilja se je pri sočasni uporabi lizinopriila in diuretikov povečala vrednost sečnine v krvi in kreatinina v serumu. Če pride do tega med zdravljenjem s kombinacijo lizinopril/hidroklorotiazid, je treba zdravljenje s kombinacijo prekiniti. To je še bolj verjetno pri bolnikih z obstoječo okvaro ledvic. Zdravljenje je mogoče ponovno začeti z nižjimi odmerki ali s samo eno od sestavin zdravila.

### **Predhodno zdravljenje z diuretiki**

Predhodno zdravljenje z diuretiki je treba prekiniti 2 do 3 dni pred začetkom zdravljenja s kombinacijo lizinopril/hidroklorotiazid. Če to ni mogoče, je treba zdravljenje začeti samo s 5-miligramskim odmerkom lizinopriila.

## **Presaditev ledvice**

Zdravila se ne sme uporabljati, ker pri bolnikih s presajeno ledvico ni nobenih izkušenj.

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

Uporaba kombinacije lizinopril/hidroklorotiazid ni indicirana pri bolnikih z okvaro ledvic, ki potrebujejo dializo.

Pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z zaviralci ACE in uporabljali določene postopke hemodialize (npr. z visokopretočnimi membranami AN 69 in med aferezo lipoproteinov nizke gostote (LDL) z dekstranovim sulfatom) so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri teh bolnikih je treba pretehtati možnost uporabe drugega tipa dializne membrane ali antihipertenziva iz druge skupine.

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

Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, so v redkih primerih poročali o življenjsko nevarnih anafilaktičnih reakcijah med aferezo LDL z dekstranovim sulfatom. Tem simptomom se je mogoče izogniti z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralci ACE pred vsako aferezo.

## **Bolezen jeter**

Pri bolnikih z oslabljenim delovanjem jeter ali progresivno boleznijo jeter je treba tiazide uporabljati previdno, ker lahko že manjše spremembe v ravnovesju tekočin in elektrolitov izzovejo jetrno komo. (Glejte poglavje 4.3). Zaviralci ACE so redko povezani s sindromom, ki se začne s holestatsko zlatenico ali hepatitisom in napreduje v fulminantno nekrozo in (včasih) smrt. Mehanizem tega sindroma ni znan. Pri bolnikih, ki prejemajo kombinacijo lizinopril/hidroklorotiazid in pri katerih se pojavita zlatenica ali opazno povečane vrednosti jetrnih encimov, je treba prekiniti zdravljenje s kombinacijo lizinopril/hidroklorotiazid in jih ustrezno zdravniško obravnavati.

## **Kirurški poseg/anestezija**

Med večjim kirurškim posegom ali med anestezijo s sredstvi, ki povzročajo hipotenzijo, lahko lizinopril zavira nastajanje angiotenzina II, kar je posledica kompenzatornega sproščanja renina. Če nastopi hipotenzija, ki je domnevno posledica tega mehanizma, jo je mogoče odpraviti z nadomeščanjem volumna tekočin.

## **Učinki na presnovo in endokrini sistem**

Zdravljenje z zaviralci ACE in tiazidom lahko poslabša toleranco za glukozo. Zato je včasih treba prilagoditi odmerek antidiabetikov, vključno z insulinom. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki dobivajo peroralne antidiabetike ali insulin je treba prvi mesec zdravljenja z zaviralcem ACE redno spremljati vrednosti glukoze v krvi. Med zdravljenjem s tiazidom se lahko klinično izrazi latentna sladkorna bolezen.

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

Zdravljenje s tiazidom lahko pri nekaterih bolnikih povzroči hiperurikemijo in/ali protin. Kljub temu lahko lizinopril poveča izločanje sečne kisline v urin in posledično poveča hiperurikemični učinek hidroklorotiazida.

## **Neravnovesje elektrolitov**

Tako kot pri vseh bolnikih, ki prejemajo diuretike, je treba v rednih presledkih določati elektrolite v serumu.

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povzročijo motnje ravnovesja tekočin ali elektrolitov (vključno s hipokaliemijo, hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo). Opozorilni znaki neravnovesja elektrolitov so suha usta, žeja, šibkost, letargija, dremavost, bolečine ali krči v mišicah, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in gastrointestinalne motnje, kot sta navzea in bruhanje. Pri edematoznih bolnikih se lahko v vročem vremenu pojavi dilucijska hiponatriemija. Pomanjkanje klorida je praviloma blago in ne zahteva zdravljenja. Opazili so, da tiazidi lahko povečajo izločanje magnezija v urin, kar lahko povzroči hipomagneziemijo.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo prehodno ter rahlo povečanje kalcija v serumu. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Zdravljenje s tiazidi je treba prekiniti pred preiskavami delovanja obščitnic.

### **Hiperkaliemija**

Med zdravljenjem z zaviralcem ACE se lahko pojavi hiperkaliemija. Bolniki s tveganjem za razvoj hiperkaliemije so med drugimi tisti z ledvično insuficienco, sladkorno boleznijo, hiperaldosteronizmom ali tisti, ki sočasno uporabljajo diuretike, ki zadržujejo kalij, dodatke kalija, nadomestke soli s kalijem ali tisti, ki jemljejo druge učinkovine povezane s povečanjem kalija v serumu (npr. heparin, kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol). Če se sočasna uporaba zgoraj navedenih sredstev smatra kot primerna, je priporočljivo redno spremljanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

### **Bolniki s sladkorno boleznijo**

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali insulinom, je potrebno v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem ACE skrbno spremljati nadzor glikemije (glejte poglavje 4.5).

### **Preobčutljivost/angioedem**

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zaviralci encima angiotenzinske konvertaze, vključno z lizinoprilom, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla. Angioedem se lahko pojavi kadar koli med zdravljenjem. V takih primerih je treba zdravljenje z lizinoprilom takoj ustaviti ter pred odpustom iz bolnišnice bolnika ustrezno zdraviti in spremljati, da se simptomi v celoti odpravijo. Tudi v primerih, ko se pojavi samo otekanje jezika brez dihalne stiske, bodo bolniki morda potrebovali daljše opazovanje, ker obstaja možnost, da zdravljenje z antihistaminiki in kortikosteroidi ne bo zadostovalo.

Zelo redko so poročali o smrtnih primerih zaradi angioedemov, povezanih z edemom grla ali jezika. Pri bolnikih, ki imajo težave z jezikom, glasilkami ali grlom je bolj verjeten pojav obstrukcije dihalnih poti, posebno pri tistih, ki imajo v anamnezi kirurški poseg na dihalnih poteh. V takih primerih je treba takoj uvesti nujno zdravljenje vključno z dajanjem adrenalina in/ali vzdrževanjem prehodnosti dihalnih poti. Bolnik mora biti pod strogim zdravniškim nadzorom dokler se simptomi popolnoma in trajno ne odpravijo.

Pri bolnikih zdravljenih z zaviralci ACE so zelo redko poročali tudi o intestinalnem angioedemu, ki ga je pri bolnikih zdravljenih z zaviralci ACE potrebno vključiti v diferencialno diagnozo bolečine v trebuhu.

Zaviralci encima angiotenzinske konvertaze v večjem odstotku povzročijo angioedem pri bolnikih črne rase, kakor pri ostalih.

Tveganje za pojav angioedema med zdravljenjem z zaviralci ACE je večje pri bolnikih z angioedemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE (glejte poglavje 4.3).

Bolniki, ki sočasno jemljejo zaviralce mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus), lahko imajo povečano tveganje za angioedem (na primer otekanje dihalnih poti ali jezika, z oteženim dihanjem ali brez) (glejte poglavje 4.5).

Tako pri bolnikih z anamnezo alergije ali bronhialne astme kot tudi pri bolnikih brez take anamneze, se lahko med uporabo tiazidov pojavijo preobčutljivostne reakcije. Pri uporabi tiazidnih diuretikov so poročali o eksacerbaciji ali aktivaciji sistemskega erimatoznega lupusa.

### **Desenzibilizacija**

Pri bolnikih, ki so med desenzibilizacijskim zdravljenjem (npr. za preobčutljivost na strup kožekrilcev - *hymenoptera venom*) prejeli zaviralec ACE, so opazili anafilaktoidne reakcije. Pri istih bolnikih so se tem reakcijam izognili z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralci ACE, vendar so se ponovile pri ponovnem začetku jemanju zdravila.

### **Nevtropenija/agranulocitoza**

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih dejavnikov zapletov, se je nevtropenija pojavila redko. Nevtropenija in agranulocitoza sta po ukinitvi zaviralca ACE reverzibilni. Lizinopril je treba uporabljati zelo previdno pri bolnikih s kolagenskimi žilnimi boleznimi in pri tistih, ki se zdravijo z imunosupresivi, alopurinolom ali prokainamidom, ter pri bolnikih s kombinacijo dejavnikov, ki bi lahko povzročili zaplete, še posebej, če je že prisotna okvara v delovanju ledvic. Pri nekaterih izmed teh bolnikov so se pojavile hude okužbe, v nekaj primerih pa ni bilo odziva na intenzivno antibiotično zdravljenje. Če se lizinopril uporablja pri takih bolnikih, je priporočljivo redno spremljanje števila levkocitov, bolnike pa je treba poučiti, naj poročajo o kakršnemkoli znaku okužbe.

### **Rasa**

Zaviralci encima angiotenzinske konvertaze v večjem odstotku povzročijo angioedem pri bolnikih črne rase, kakor pri ostalih.

Kot pri ostalih zaviralcih ACE, je lahko tudi lizinopril manj učinkovit za zniževanje krvnega tlaka pri bolnikih črne rase v primerjavi z bolniki ostalih ras; morda zaradi tega, ker je v populaciji hipertenzivnih bolnikov črne rase prevalenca manjših vrednosti renina večja.

### **Kašelj**

Pri uporabi zaviralcev ACE so poročali o kašlju. Ta kašelj je značilno neproduktiven in persistirajoč, po prekinitvi zdravljenja pa preneha. Ta učinek zaviralcev ACE je treba upoštevati pri diferencialni diagnostiki kašlja.

### **Litij**

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

### **Preskus za ugotavljanje prisotnosti nedovoljenih poživil**

Hidroklorotiazid v tem zdravilu lahko povzroči pozitiven rezultat analize testa za ugotavljanje prisotnosti nedovoljenih poživil.

## **Nosečnost**

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

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

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

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

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

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

### **Litij**

Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in toksičnosti. Diuretiki in zaviralci ACE lahko zmanjšajo ledvični očistek litija in pripomorejo k velikemu tveganju za toksične učinke litija. Sočasna uporaba lizinopрила in litija ni priporočljiva, če pa je kombinacija nujna, je treba skrbno spremljati koncentracijo litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

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

Izgubo kalija med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki običajno blaži lizinopril, ki kalij zadržuje. Uporaba dodatkov kalija, diuretikov, ki zadržujejo kalij, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic ali s sladkorno boleznijo povzroči pomembno povečanje koncentracije kalija v serumu. Če je sočasna uporaba kombinacije lizinopril/hidroklortiazid in kateregakoli izmed omenjenih sredstev indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu (glejte poglavje 4.4).

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

Zaradi tveganja za hipokaliemijo je treba biti previden ob sočasni uporabi hidroklortiazida in zdravil, ki povzročajo *torsades de pointes*, kot so npr. nekateri antiaritmiki, nekateri antipsihotiki in druga zdravila, ki povzročajo *torsades de pointes*.

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

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z določenimi zdravili za anestezijo, tricikličnimi antidepresivi in antipsihotiki lahko povzroči še dodatno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

### **Nesteroidna protivnetna zdravila/antirevmatiki (NSAID)**

Dolgotrajno dajanje NSAID (selektivnih zaviralcev COX-2, acetilsalicilne kisline pri odmerku > 3 g/dan in neselektivnih NSAID) lahko zmanjša antihipertenzivni in diuretični učinek zaviralcev ACE ter tiazidnih diuretikov. Učinki NSAID in zaviralcev ACE na

serumske vrednosti kalija se seštevajo, kar se lahko kaže v poslabšanem delovanju ledvic. Ta učinek je običajno reverzibilen. Redkeje se lahko pojavi akutna ledvična odpoved, zlasti pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, kot so starejši ali dehidrirani bolniki.

### **Zlato**

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralcem ACE, so po injiciranju zlata (npr. natrijevega avrotiomalata) pogosteje opažali nitritoidne reakcije (simptomi vazodilatacije vključujejo rdečico, navzeo, omotico in hipotenzijo, ki je lahko zelo huda).

### **Simpatikomimetiki**

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.

### **Drugi antihipertenzivi**

Sočasna uporaba teh zdravil lahko zveča hipotenzivni učinek kombinacije lizinopril/hidroklorotiazid. Sočasna uporaba gliceriltrinitrata in drugih nitratov ali drugih vazodilatatorjev lahko dodatno zniža krvni tlak.

### **Antidiabetiki**

Epidemiološke študije kažejo, da sočasno dajanje zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (insulina, peroralnih hipoglikemičnih zdravil) lahko povzroči zvečan učinek na zmanjševanje krvnega sladkorja s tveganjem za pojav hipoglikemije. Ta pojav je bolj verjeten v prvih tednih sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z okvaro ledvic. Dolgotrajne kontrolirane klinične raziskave z lizinoprilom niso potrdile teh ugotovitev in ne izključujejo uporabe lizinopriila pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Priporočljivo pa je, da so ti bolniki spremljani (glejte informacije o antidiabetikih in tiazidnih diuretikih).

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

Hidroklorotiazid lahko poveča neravnovesje elektrolitov, zlasti hipokaliemijo.

### **Kalcijeve soli**

Med sočasno uporabo s tiazidnimi diuretiki se lahko poveča koncentracija kalcija v serumu zaradi manjšega izločanja kalcija.

### **Srčni glikozidi**

Hipokaliemijo zaradi tiazidov spremlja večje tveganje za toksične učinke digitalisa.

### **Holestiramin in holestipol**

Absorpcijo hidroklorotiazida lahko upočasnita ali zmanjšata. Zato mora bolnik sulfonamidne diuretike vzeti vsaj 1 uro pred tema zdraviloma ali 4 do 6 ur po jemanju teh zdravil.

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

Hidroklorotiazid lahko poveča učinek teh zdravil.

### **Trimetoprim**

Sočasna uporaba zaviralcev ACE in tiazidov s trimetoprimom poveča tveganje za hiperkaliemijo.



**Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)**

Bolniki, ki sočasno jemljejo kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) lahko imajo povečano tveganje za hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4).

**Sotalol**

Hipokaliemija zaradi tiazidov lahko poveča tveganje za aritmijo, ki jo povzroča sotalol.

**Alopurinol**

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

**Ciklosporin**

Sočasna uporaba zaviralcev ACE in ciklosporina poveča tveganje za okvare ledvic in za hiperkaliemijo.

**Lovastatin**

Sočasna uporaba zaviralcev ACE in tiazidov in lovostatina poveča tveganje za hiperkaliemijo.

**Citostatiki, imunosupresivi, prokainamid**

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

**Alkohol**

Alkohol lahko poveča hipotenzivni učinek katerega koli antihipertenziva.

**Antacidi**

Antacidi povzročijo zmanjšanje biološke razpoložljivosti zaviralcev ACE.

**Presorni amini (npr. epinefrin (adrenalin))**

Sočasna uporaba lahko povzroči zmanjšan odgovor na presorne amine, kar pa ne zadošča za izključitev njihove uporabe.

**Barbiturati ali narkotiki**

Ortostatska hipotenzija se lahko okrepi.

**mTOR zaviralci**

Bolniki, ki sočasno jemljejo zaviralce mTOR (npr. temsirolimus, sirolimus, everolimus), lahko imajo povečano tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).

**Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron**

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

**Druga zdravila**

Indometacin lahko zmanjša antihipertenzivni učinek sočasno uporabljenega zdravila Skopryl HCT.

Antihipertenzivni učinek zdravila Skopryl HTC se lahko okrepi, če se sočasno uporablja z zdravili, ki lahko povzročajo ortostatsko hipotenzijo.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

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

#### Lizinopril

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

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

#### Hidroklorotiazid

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

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

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje gestacijskih edemov, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije zaradi tveganja za zmanjšanje volumna plazme in hipoperfuzije placente, brez ugodnega vpliva na potek bolezni.

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

### Dojenje

Uporaba zdravila Skopryl HCT ni priporočljiva; bolje je čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v času dojenja, še posebno pri negi novorojenčka ali nedonošenčka. Če se zdravilo Skopryl HCT uporablja med nosečnostjo, je nujno uporabiti najmanjši odmerek.

#### Lizinopril

Podatkov o uporabi lizinoprila med dojenjem ni na voljo.

## Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Tiazidi, ki v velikih odmerkih povzročajo močno diurezo, lahko zavirajo tvorbo materinega mleka.

### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kakor drugi antihipertenzivi ima tudi zdravilo Skopryl HCT blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. To še posebno velja na začetku zdravljenja ali po prilagoditvi odmerka in ob uporabi z alkoholom, vendar so ti učinki odvisni od občutljivosti posameznika.

Potrebno je upoštevati, da se med vožnjo vozil in upravljanjem strojev lahko občasno pojavita omotica ali utrujenost.

### 4.8 Neželeni učinki

Zdravilo Skopryl HCT se običajno dobro prenaša. V kliničnih raziskavah so neželeni učinki običajno bili blagi in prehodni in v večini primerov niso zahtevali prekinitve zdravljenja. Neželeni učinki, ki so jih opazili so bili omejeni na tiste, ki so jih opisovali med zdravljenjem z lizinoprilom ali hidroklorotiazidom.

Med zdravljenjem z lizinoprilom in/ali hidroklorotiazidom so opazili in opisovali naslednje neželene učinke s spodaj navedeno pogostnostjo: zelo pogosti ( $\geq 10\%$ ), pogosti ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ), občasni ( $\geq 0,1\%$ ,  $< 1\%$ ), redki ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ), zelo redki ( $< 0,01\%$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so kašelj, omotica, hipotenzija in glavobol, ki se lahko pojavijo pri 1 do 10 % zdravljenih bolnikov. V kliničnih študijah so bili neželeni učinki po navadi blagi in prehodni ter večinoma niso zahtevali prekinitve zdravljenja.

#### Lizinopril:

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
Redki	zmanjšanje hemoglobina, zmanjšan hematokrit;
Zelo redki	depresija kostnega mozga, anemija, trombocitopenija, levkopenija, nevtropenija, agranulocitoza (glejte poglavje 4.4), hemolitična anemija, limfadenopatija, avtoimunska bolezen;
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
Zelo redki	hipoglikemija;
<b>Psihiatrične motnje</b>	
Občasni	spremembe razpoloženja;
Redki	duševna zmedenost;
Neznana	simptomi depresije;
<b>Bolezni živčevja</b>	
Pogosti	omotica, glavobol, sinkopa;

Občasni	parestezija, vertigo, motnje okušanja, motnje spanja;
<b>Srčne bolezni</b>	
Občasni	miokardni infarkt ali možgansko-žilni dogodek, posledično zaradi prevelike hipotenzije pri bolnikih z visokim tveganjem (glejte poglavje 4.4), palpitacije, tahikardija;
<b>Žilne bolezni</b>	
Pogosti	ortostatski učinki (vključno z ortostatsko hipotenzijo);
Občasni	Raynaudov sindrom;
Neznana	rdečica;
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
Pogosti	kašelj (glejte poglavje 4.4);
Občasni	rinitis;
Zelo redki	bronhospazem, sinuzitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pljučnica;
<b>Bolezni prebavil</b>	
Pogosti	diareja, bruhanje;
Občasni	navzea, bolečine v trebuhu in prebavne motnje;
Redki	suha usta;
Zelo redki	pankreatitis, angioedem črevesja;
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
Občasni	povečane vrednosti jetrnih encimov in bilirubina;
Zelo redki	hepatocelularni ali holestatski hepatitis, zlatenica in jetrna odpoved (glejte poglavje 4.4) *
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
Občasni	izpuščaj, pruritus;
Redki	preobčutljivost/angionevrotski edem: angionevrotski edem obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.4), urtikarija, alopecija, psoriaza;
Zelo redki	diaforeza, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, kožni psevdolimfom **
<b>Bolezni sečil</b>	
Pogosti	motnje v delovanju ledvic;

Redki	uremija, akutna ledvična odpoved;
Zelo redki	oligurija/anurija
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	
Občasni	impotenca;
Redki	ginekomastija;
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>	
Redki	sindrom neprimerne izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH);
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
Občasni	astenija, utrujenost;
<b>Preiskave</b>	
Občasni	povečane vrednosti sečnine v krvi, povečane vrednosti serumskega kreatinina, hiperkaliemija;
Redki	hiponatriemija;

\* Zelo redko so poročali, da je pri nekaterih bolnikih hepatitis napredoval v jetrno odpoved. Pri bolnikih, ki prejemajo kombinacijo lizinopril/hidroklorotiazid in pri katerih se pojavita zlatenica ali opazno povečane vrednosti jetrnih encimov, je treba prekiniti zdravljenje s kombinacijo lizinopril/hidroklorotiazid in jih ustrezno zdravniško obravnavati.

\*\* Poročali so o skupku simptomov, ki lahko vključuje eno ali več od naslednjega: zvišana telesna temperatura, vaskulitis, mialgija, artralgijska/artritis, pozitiven test protijedrskih protiteles (ANA), povečana vrednost sedimentacije eritrocitov (ESR), eozinofilija in levkocitoza, izpuščaji, fotosenzitivnost ali druge dermatološke manifestacije.

**Hidroklorotiazid** (neznana pogostnost):

<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	vnetje žlez slinavk;
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	levkopenija, nevtropenija/agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, hemolitična anemija, depresija kostnega mozga;
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	anoreksija, hiperglikemija, glukozurija, hiperurikemija, elektrolitsko neravnovesje (vključno s hiponatriemijo in hipokaliemijo, hipokloremična alkalozna in hipomagneziemija), povečane vrednosti holesterola in trigliceridov, protin, izguba apetita;
<b>Psihiatrične motnje</b>	nemir, depresija, motnje spanja;
<b>Bolezni živčevja</b>	parestezija, občutek omotice;
<b>Očesne bolezni</b>	ksantopsija, prehodno zamegljen vid;
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	vertoglavica;
<b>Srčne bolezni</b>	posturalna hipotenzija;
<b>Žilne bolezni</b>	nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis);
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in</b>	dihalna stiska (vključno s pnevmonitisom in

<b>mediastinalnega prostora</b>	pljučnim edemom);
<b>Bolezni prebavil</b>	draženje želodca, diareja, obstipacija, pankreatitis;
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	zlatenica (intrahepatična holestatska zlatenica);
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	fotosenzitivnostne reakcije, izpuščaji, reakcije podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa, urtikarija, anafilaktične reakcije, toksična epidermalna nekroliza, purpura;
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti</b>	mišični krči, šibkost mišic;
<b>Bolezni sečil</b>	nepravilno delovanje ledvic, intersticijski nefritis;
<b>Splošne težave</b>	zvišana telesna temperatura, oslabeledost

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Podatki o prevelikem odmerjanju pri človeku so omejeni. Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE vključujejo hipotenzijo, cirkulacijski šok, elektrolitske motnje, ledvično odpoved, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitanje, bradikardijo, omotico, anksioznost in kašelj.

Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja je intravensko infundiranje fiziološke raztopine.

Če se pojavi hipotenzija, je treba dati bolnika v ležeči položaj. V poštev pride tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenska uporaba kateholaminov, če je na voljo. Če je bolnik zdravilo zaužil pred kratkim, je treba uporabiti ukrepe za odstranitev lizinopriila (npr. bruhanje, izpiranje želodca, uporaba absorbentov in natrijevega sulfata). Lizinopril je mogoče iz telesnega obtoka odstraniti s hemodializo (glejte poglavje 4.4). V primeru bradikardije, ki se ne odziva na zdravljenje, je indiciran srčni spodbujevalnik. Pogosto je treba kontrolirati vitalne znake ter koncentracijo elektrolitov in kreatinina v serumu.

Drugi simptomi prevelikega odmerjanja hidroklorotiazida so povečana diureza, depresija zavesti (vključno s komo), konvulzije, pareza, srčne aritmije in ledvična odpoved.

Bradikardijo ali izrazite vagalne reakcije je treba zdraviti z atropinom.

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

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci angiotenzinske konvertaze in diuretiki, ACE zaviralci, kombinacije, oznaka ATC: C09BA03.

Zdravilo Skopryl HCT ima antihipertenzivni in diuretični učinek. Lizinopril in hidroklorotiazid se uporabljata samostojno ali v kombinaciji za zdravljenje hipertenzije, pri čemer se njun učinek približno sešteva.

Lizinopril je zaviralec encima angiotenzinske konvertaze (ACE). Zaviranje nastajanja angiotenzina II povzroča vazodilatacijo in znižanje krvnega tlaka.

Hidroklorotiazid je diuretik in antihipertenziv. Samostojna uporaba hidroklorotiazida poveča izločanje renina. Lizinopril kot samostojno zdravilo antihipertenziv, vendar sočasna uporaba s hidroklorotiazidom bolj zmanjša krvni tlak tudi pri bolnikih s hipertenzijo z majhno koncentracijo renina. Lizinopril poveča izgubo kalija, povezano s hidroklorotiazidom.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

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

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

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

disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### **Lizinopril**

#### **Absorpcija**

V kliničnih študijah so se največje koncentracije lizinopрила v serumu pojavile približno 6 do 8 ur po peroralni uporabi. Nižanje koncentracij v serumu je imelo podaljšano terminalno fazo, ki ni prispevala k kopičenju zdravila. Ta terminalna faza verjetno predstavlja nasičenost vezave na ACE in ni sorazmerna z odmerkom.

Glede na pojavljanje v urinu v kliničnih študijah je povprečni delež absorpcije lizinopрила približno 25 %. Prisotnost hrane v prebavilih ni vplivala na absorpcijo lizinopрила.

Videti je, da se lizinopril ne veže na druge beljakovine v plazmi. Študije pri živalih kažejo, da lizinopril slabo prehaja krvno-možgansko pregrado.

#### **Biotransformacija**

Lisinopril ni podvržen pomembni presnovi.

#### **Izločanje**

Lisinopril se izloči nespremenjen pretežno z urinom.

Efektivni razpolovni čas kopičenja pri večkratnem odmerjanju lizinopрила je 12 ur.

Pri bolnikih z ledvično insuficienco je bila razpoložljivost lizinopрила podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, dokler stopnja glomerularne filtracije ni dosegla 30 ml/min ali manj; takrat se razmerje največjih koncentracij in koncentracij pred naslednjim odmerkom ter čas do največje koncentracije lizinopрила povečata, občasno pa se tudi podaljša čas do stanja dinamičnega ravnovesja. Pri sočasni uporabi lizinopрила s propranololom, digoksinom ali hidroklorotiazidom se niso pojavile nikakršne klinično pomembne farmakokinetične interakcije.

### **Hidroklorotiazid**

Pri vsaj 24-urnem spremljanju ravni hidroklorotiazida v plazmi so opazili, da razpolovni čas niha med 5,6 in 14,8 ur. Hidroklorotiazid se ne presnavlja, pač pa se hitro izloča skozi ledvice. V 24 urah se vsaj 61 % peroralnega odmerka izloči v nespremenjeni obliki. Hidroklorotiazid prehaja skozi placentarno, vendar ne tudi skozi krvno-možgansko pregrado.

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov lizinopрила in hidroklorotiazida ima majhen učinek na biološko uporabnost teh zdravil, ali pa tega učinka sploh nima. Uporaba kombinirane tablete je biološko enakovredna sočasni uporabi posameznih sestavin.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.



## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Manitol,  
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat,  
koruzni škrob,  
predgelirani koruzni škrob,  
povidon,  
magnezijev stearat,  
barvilo Iron Oxide Brown 75 (E172) (vsebuje črni železov oksid in rdeči železov oksid).

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

Pretisni omoti aluminij/PVC  
Zdravilo Skopryl HCT 20 mg/12,5 mg tablete je na voljo v pakiranjih po 30 tablet.

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

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.  
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

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

ALKALOID-INT d.o.o.  
Šlandrova ulica 4  
1231 Ljubljana-Črnuče  
Slovenija  
tel: + 386 (0)1 300 42 90  
faks: + 386 (0)1 300 42 91  
e-pošta: info@alkaloid.si

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/12/01431/001

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

Datum prve odobritve : 25. 09. 2012  
Datum zadnjega podaljšanja: 16. 05. 2017

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14. 3. 2018