

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 lizinopril dihidrata) 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 zarezo 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 okvaro ledvic in niso učinkoviti pri očistku kreatinina 30 ml/min ali manj (tj. pri zmerni do hudi ledvični insuficienci).

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

Zdravilo Skopryl HCT je mogoče uporabljati pri bolnikih z očistkom 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 lizinopрила.

V kliničnih študijah sta bili učinkovitost in prenašanje kombinacije lizinopрила 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

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na lizinopril ali 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 idiopatski angioedem,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 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 m² (glejte poglavji 4.5 in 5.1),
- sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravila Skopryl HCT se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija 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 hudo, 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 z 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 učinkovitega volumna krvi in krvnega tlaka je mogoče zdravljenje ponovno začeti z manjšimi odmerki ali s samo eno izmed sestavin zdravila.

Pri nekaterih bolnikih s srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko pri uporabi lizinopriila pride do dodatnega znižanja sistemskega krvnega tlaka. Ta učinek je pričakovan in običajno ni razlog za prekinitve zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatska, bo morda potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitve 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 okvaro ledvic in niso učinkoviti pri očistku kreatinina 30 ml/min ali manj (tj. pri zmerni do hudi ledvični insuficienci).

Kombinacije lizinopril/hidroklorotiazid se ne sme uporabljati pri bolnikih z ledvično insuficienco (očistek kreatinina ≤ 80 ml/min), dokler titriranje odmerkov posameznih sestavin ne pokaže potrebe po odmerkih, prisotnih v kombinirani tableti.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem lahko hipotenzija po začetku zdravljenja z zaviralci ACE povzroči še dodatno poslabšanje delovanja ledvic. V takih primerih so opisovali akutno odpoved ledvic, 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 ledvic se je pri sočasni uporabi lizinopriila in diuretikov povečala vrednost sečnine v krvi in kreatinina v serumu. Povečanje je bilo običajno blago in prehodno. Če pride do tega med zdravljenjem s kombinacijo lizinopril/hidroklorotiazid, je treba zdravljenje s kombinacijo prekiniti. To se bolj verjetno pojavi pri bolnikih z obstoječo okvaro ledvic. Zdravljenje je mogoče ponovno začeti z nižjimi odmerki ali s samo eno izmed 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 oslabiljenim delovanjem jeter ali progresivno boleznijo jeter je treba tiazide uporabljati previdno, ker lahko že manjše spremembe v ravnovesju tekočin in elektrolitov izzovejo jetno 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 inzulinom. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki dobivajo peroralne antidiabetike ali inzulin, 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. Vendar lahko lizinopril poveča izločanje sečne kisline v urin in posledično zmanjša 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 (hipokaliemijo, hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo). Opozorilni znaki neravnovesja tekočin ali 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 z urinom, 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.

Serumski kalij

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, sladkorno boleznijo, hipoaldosteronizmom in/ali pri bolnikih, ki jemljejo prehranska dopolnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), diuretike, ki varčujejo s kalijem, ali pri tistih, ki jemljejo druge učinkovine, povezane s povečanjem kalija v serumu, npr. heparin, trimetoprim ali kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol, in zlasti antagoniste aldosterona ali antagoniste

angiotenzinskih receptorjev, pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagoniste angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

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 inzulinom, je potrebno v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem ACE skrbno spremljati glikemijo (glejte poglavje 4.5).

Preobčutljivost/angioedem

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zaviralci encima angiotenzinske konvertaze, vključno z lizinoprilom, so občasno 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 bi zagotovili popolno odpravo simptomov. 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).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije lizinopril/hidroklorotiazid. Zdravljenja s kombinacijo lizinopril/hidroklorotiazid se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR - *mammalian Target of Rapamycin*) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) ali vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) ali vildagliptina potrebna previdnost.

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 eritematoznega lupusa.

Desenzibilizacija

Pri bolnikih, ki so med desenzibilizacijskim zdravljenjem (npr. za preobčutljivost na strup kožekrilcev - *hymenoptera venom*) prejeli zaviralce ACE, so opažali anafilaktoidne reakcije. Pri istih bolnikih so se tem reakcijam izognili z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralci ACE, vendar so se ponovile po nenamerni ponovni uporabi 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 kolagensko žilno boleznijo 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, ki se v nekaj primerih niso odzivale 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 kakršnem koli 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).

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

Če je zdravljenje z dvojnimi zaviranjem 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 antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem

Sulfonamid ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo preobčutljivostno reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečine v očeh in se običajno pojavijo v obdobju nekaj ur do tednov po začetku zdravljenja. Nezdravljeni akutni glavkom z zaprtim zakotjem lahko povzroči trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čimprejšnja ukinitve uporabe zdravila. Če intraokularni tlak ostane neobvladan, bo morda treba razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem lahko vključujejo anamnezo alergije na sulfonamid ali penicilin.

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomskega kožnega raka.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in jim je treba svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) ali vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

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. Kombinacija lizinopрила in hidroklorotiazida z litijem zato ni priporočljiva, če pa je kombinacija nujna, je treba skrbno spremljati koncentracijo litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s kombinacijo lizinopril/hidroklorotiazid, lahko pojavi hiperkaliemija. Izgubo kalija med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki običajno blaži lizinopril, ki kalij zadržuje.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko, zlasti pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic ali s sladkorno boleznijo, povzročijo znatno povečanje kalija v serumu. Pri sočasni uporabi kombinacije lizinopril/hidroklorotiazid z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija lizinopril/hidroklorotiazid z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu (glejte poglavje 4.4).

Ciklosporin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu. Sočasna uporaba zaviralcev ACE in ciklosporina poveča tveganje za okvare ledvic.

Heparin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Zdravila, ki povzročajo torsades de pointes

Zaradi tveganja za hipokaliemijo je treba biti previden ob sočasni uporabi hidroklorotiazida 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 v 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 odpoved ledvic, 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 (inzulina, peroralnih hipoglikemičnih zdravil) lahko povzroči zvečan učinek na zmanjševanje glukoze v krvi, s tveganjem za pojav hipoglikemije. Ta pojav je bolj verjeten v prvih tednih sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z okvaro ledvic. Dolgotrajne kontrolirane klinične študije z lizinoprilom niso potrdile teh ugotovitev in ne izključujejo uporabe lizinopрила 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

Holestiramin in holestipol lahko upočasnita ali zmanjšata absorpcijo hidroklorotiazida. 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.

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.

Lovastatin

Sočasna uporaba zaviralcev ACE in lovastatina 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.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron

Podatki iz kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezano z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšanim delovanjem 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 strojev. 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 študijah so bili neželeni učinki običajno 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 ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (pogostnosti 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 navadno blagi in prehodni ter večinoma niso zahtevali prekinitve zdravljenja.

Lizinopril:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
redki	zmanjšanje hemoglobina, zmanjšan hematokrit
zelo redki	depresija kostnega mozga, anemija, trombocitopenija, levkopenija, nevtropenija, agranulocitoza (glejte poglavje 4.4), hemolitična anemija, limfadenopatija, avtoimunska bolezen
Presnovne in prehranske motnje	
zelo redki	hipoglikemija
Psihiatrične motnje	
občasni	spremembe razpoloženja
redki	duševna zmedenost
neznana	simptomi depresije
Bolezni živčevja	
pogosti	omotica, glavobol, sinkopa
občasni	parestezija, vertigo, motnje okušanja, motnje spanja
Srčne bolezni	
občasni	miokardni infarkt ali možgansko-žilni dogodek, posledično zaradi prevelike hipotenzije pri bolnikih z visokim tveganjem (glejte poglavje 4.4), palpitacije, tahikardija
Žilne bolezni	
pogosti	ortostatski učinki (vključno z ortostatsko hipotenzijo)
občasni	Raynaudov sindrom

neznana	rdečica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
pogosti	kašelj (glejte poglavje 4.4)
občasni	rinitis
zelo redki	bronhospazem, sinuzitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pljučnica
Bolezni prebavil	
pogosti	diareja, bruhanje
občasni	navzea, bolečine v trebuhu in prebavne motnje
redki	suha usta
zelo redki	pankreatitis, angioedem črevesja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
občasni	povečane vrednosti jetrnih encimov in bilirubina
zelo redki	hepatocelularni ali holestatski hepatitis, zlatenica in odpoved jeter (glejte poglavje 4.4)*
Bolezni kože in podkožja	
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 **
Bolezni sečil	
pogosti	motnje v delovanju ledvic
redki	uremija, akutna odpoved ledvic
zelo redki	oligurija/anurija
Motnje reprodukcije in dojk	
občasni	impotenca
redki	ginekomastija
Bolezni endokrinega sistema	
redki	sindrom neprimerne izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni	astenija, utrujenost
Preiskave	
občasni	povečane vrednosti sečnine v krvi, povečane vrednosti kreatinina v serumu, hiperkaliemija
redki	hiponatriemija

* Zelo redko so poročali, da je pri nekaterih bolnikih hepatitis napredoval v odpoved jeter. 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: zvišano telesno temperaturo, vaskulitis, mialgijo, artralgijsko/artritis, pozitiven test protijedrnih protiteles (ANA), povečano vrednost sedimentacije eritrocitov (ESR), eozinofilijo in levkocitozo, izpuščaj, fotosenzitivnost ali druge dermatološke manifestacije.

Hidroklorotiazid (neznana pogostnost):

Infekcijske in parazitske bolezni	vnetje žlez slinavk
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	nemelanomski kožni rak (bazalocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkopenija, nevtropenija/agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, hemolitična anemija, depresija kostnega mozga
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija, hiperglikemija, glukozurija, hiperurikemija, elektrolitsko neravnovesje (vključno s hiponatriemijo, hipokaliemijo, hipokloremično alkalozo in hipomagneziemijo), povečane vrednosti holesterola in trigliceridov, protin, izguba apetita
Psihiatrične motnje	nemir, depresija, motnje spanja
Bolezni živčevja	parestezija, občutek omotice
Očesne bolezni	ksantopsija, prehodno zamegljen vid, akutna miopija, akutni glavkom z zaprtim zakotjem, odstop žilnice
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vertoglavica
Srčne bolezni	posturalna hipotenzija
Žilne bolezni	nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dihalna stiska (vključno s pnevmonitisom in pljučnim edemom)
Bolezni prebavil	draženje želodca, diareja, obstipacija, pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zlatenica (intrahepatična holestatska zlatenica)
Bolezni kože in podkožja	fotosenzitivnostne reakcije, izpuščaj, kožnemu eritematoznemu lupusu podobne reakcije, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa, urtikarija, anafilaktične reakcije, toksična epidermalna nekroliza, purpura
Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti	mišični krči, šibkost mišic
Bolezni sečil	nepravilno delovanje ledvic, intersticijski nefritis
Splošne težave	zvišana telesna temperatura, oslabelost

*Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov iz epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

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, odpoved ledvic, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, anksioznost in kašelj.

Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja je intravensko infundiranje fiziološke raztopine. Če se pojavi hipotenzija, je treba dati bolnika v ležeč položaj. V poštev pride tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenska uporaba kateholaminov, če so na voljo. Če je bolnik zdravilo zaužil pred kratkim, je treba uporabiti ukrepe za odstranitev lizinopрила (npr. bruhanje, izpiranje želodca, uporaba adsorbentov 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 koncentracije elektrolitov in kreatinina v serumu.

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

Bradikardijo ali izrazite vagalne reakcije je treba zdraviti z atropinom.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem; zaviralci angiotenzinske konvertaze, kombinacije, oznaka ATC: C09BA03

Zdravilo Skopryl HCT ima antihipertenzivni in diuretčni 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. Čeprav lizinopril samostojno deluje antihipertenzivno, lahko sočasna uporaba s hidroklorotiazidom bolj zmanjša krvni tlak tudi pri bolnikih s hipertenzijo z majhno koncentracijo renina. Lizinopril zmanjša izgubo kalija, povezano s hidroklorotiazidom.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom 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 srčno-žilne ali možgansko-žilne 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 srčno-žilnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagonist receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov 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 antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, srčno-žilno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Srčno-žilna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi neželeni učinki in 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.

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno ≥ 50.000 mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obetov (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6) zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih (~ 25.000 mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih (~ 100.000 mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Lizinopril

Absorpcija

V kliničnih študijah so se največje koncentracije lizinoprila v serumu pojavile približno 6 do 8 ur po peroralni uporabi. Nižanje koncentracij v serumu je imelo podaljšano terminalno fazo, ki ni prispevala h 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 lizinoprila približno 25 %. Prisotnost hrane v prebavilih ni vplivala na absorpcijo lizinoprila.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Lizinopril ni podvržen pomembni presnovi.

Izločanje

Lizinopril 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 preko ledvic. 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

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 iz aluminija/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

4.9.2020