

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Skopryl Combo 10 mg/5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 10 mg lizinopрила (v obliki dihidrata) in 5 mg amlodipina (v obliki besilata).

Skopryl Combo 20 mg/10 mg tablete

Ena tableta vsebuje 20 mg lizinopрила (v obliki dihidrata) in 10 mg amlodipina (v obliki besilata).

Skopryl Combo 20 mg/5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 20 mg lizinopрила (v obliki dihidrata) in 5 mg amlodipina (v obliki besilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Skopryl Combo 10 mg/5 mg tablete

Okrogle, bele do skoraj bele, ploščate tablete s premerom $8,00 \pm 0,15$ mm, z brušenim robom in razdelilno zarezo na eni strani ter vtisnjeno oznako »L A« na drugi strani.

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

Skopryl Combo 20 mg/10 mg tablete

Okrogle, bele do skoraj bele, bikonveksne tablete s premerom $11,00 \pm 0,15$ mm, z razdelilno zarezo na eni strani ter vtisnjeno oznako »L A 2« na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

Skopryl Combo 20 mg/5 mg tablete

Okrogle, bele do skoraj bele, bikonveksne tablete s premerom $11,00 \pm 0,15$ mm, z razdelilno zarezo na eni strani ter vtisnjeno oznako »L A 1« na drugi strani.

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

Zdravilo Skopryl Combo je indicirano kot nadomestno zdravljenje pri odraslih bolnikih, ki že imajo ustrezno urejen krvni tlak s sočasnim jemanjem lizinopрила in amlodipina z isto kombinacijo jakosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena tableta na dan. Največji dnevni odmerek je ena tableta. Zdravila s fiksno kombinacijo odmerkov na splošno niso primerna za začetno zdravljenje.

Zdravilo Skopryl Combo 10 mg/5 mg tablete je indicirano samo za bolnike, pri katerih je optimalni vzdrževalni odmerek lizinopрила in amlodipina titriran na 10 mg in 5 mg.

Zdravilo Skopryl Combo 20 mg/10 mg tablete je indicirano samo za bolnike, pri katerih je optimalni vzdrževalni odmerek lizinopрила in amlodipina titriran na 20 mg in 10 mg.

Zdravilo Skopryl Combo 20 mg/5 mg tablete je indicirano samo za bolnike, pri katerih je optimalni vzdrževalni odmerek lizinopрила in amlodipina titriran na 20 mg in 5 mg.

Če je potrebno prilagajanje odmerka, se lahko razmisli o titraciji odmerka s posameznimi učinkovinami.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Da bi ugotovili optimalni začetni in vzdrževalni odmerek pri bolnikih z okvaro ledvic, je treba bolnike individualno titrirati z uporabo posameznih učinkovin, tj. lizinopрила in amlodipina.

Med zdravljenjem z zdravilom Skopryl Combo je treba spremljati delovanje ledvic ter ravni kalija in natrija v serumu. V primeru poslabšanja delovanja ledvic je treba zdravilo Skopryl Combo ukiniti in ga nadomestiti z ustrezno prilagojenima odmerkoma posamezne učinkovine. Amlodipina se z dializo ne da odstraniti.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter natančnih priporočil za odmerjanje niso določili, zato je treba pri njih odmerek izbrati previdno ter začeti na spodnji meji odmernega območja (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Da bi ugotovili optimalni začetni in vzdrževalni odmerek pri bolnikih z okvaro jeter, je treba bolnike individualno titrirati z uporabo posameznih učinkovin, tj. lizinopрила in amlodipina. Farmakokinetike amlodipina pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso preučevali.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba amlodipin uvesti z najnižjim odmerkom in ga počasi titrirati.

Pediatrična populacija (< 18 let)

Varnost in učinkovitost zdravila Skopryl Combo pri pediatrični populaciji do 18. leta starosti nista bili dokazani.

Starejši bolniki (> 65 let)

Starejše bolnike je treba zdraviti zelo previdno.

V kliničnih študijah ni bilo sprememb v učinkovitosti ali varnosti amlodipina ali lizinopрила, ki bi bile povezane s starostjo. Da bi pri starejših bolnikih ugotovili optimalni vzdrževalni odmerek, je treba bolnike individualno titrirati z uporabo posameznih učinkovin, tj. lizinopрила in amlodipina.

Način uporabe

samo za peroralno uporabo

Ker hrana ne vpliva na absorpcijo, se zdravilo Skopryl Combo lahko vzame ne glede na obroke hrane.

4.3 Kontraindikacije

V povezavi z lizinoprilom

- Preobčutljivost na lizinopril ali kateri koli drugi zaviralec angiotenzinske konvertaze (zaviralec

ACE).

- Angioedem v anamnezi, povezan s predhodnim zdravljenjem z zaviralcem ACE.
- Dedni ali idiopatski angioedem.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasna uporaba zdravila Skopryl Combo z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolniki s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravila Skopryl Combo 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).

V povezavi z amlodipinom

- Preobčutljivost na amlodipin ali katere koli druge derivate dihidropiridina.
- Huda hipotenzija.
- Šok (vključno s kardiogenim šokom).
- Obstrukcija pretoka krvi iz levega prekata (aortna stenoza visoke stopnje).
- Hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

V povezavi z zdravilom Skopryl Combo

Vse zgoraj navedene kontraindikacije, povezane s posameznimi monokomponentami, se nanašajo tudi na fiksno kombinacijo.

- Preobčutljivost na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vsa spodaj navedena opozorila, povezana s posameznimi monokomponentami, se nanašajo tudi na fiksno kombinacijo zdravila Skopryl Combo.

V povezavi z lizinoprilom

Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija je pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo redka.

Pri hipertenzivnih bolnikih, ki prejemajo lizinopril, se hipotenzija z večjo verjetnostjo pojavi, če ima bolnik zmanjšan volumen tekočin, 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). Simptomatsko hipotenzijo so opazili pri bolnikih s srčnim popuščanjem s sočasno insuficienco ledvic ali brez nje. Verjetnejša je pri bolnikih, ki imajo hujše stopnje srčnega popuščanja, kar se odraža z jemanjem velikih odmerkov diuretikov zanke, hiponatriemijo ali z okvarjenim delovanjem ledvic. Bolnike s povečanim tveganjem za simptomatsko hipotenzijo je treba natančno spremljati na začetku zdravljenja in med prilagajanjem odmerka. Podobno je treba obravnavati bolnike z ishemično boleznijo srca ali cerebrovaskularno boleznijo, pri katerih bi lahko preveliko znižanje krvnega tlaka povzročilo miokardni infarkt ali cerebrovaskularni insult.

Če pride do hipotenzije, je treba bolnika položiti v ležeč položaj in mu po potrebi intravensko infundirati fiziološko raztopino. Prehoden hipotenziven odziv ni kontraindikacija za nadaljne odmerke, ki jih običajno lahko dajemo brez težav, potem ko se krvni tlak po nadomeščanju volumna tekočin poveča.

Pri nekaterih bolnikih s srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, se lahko ob uporabi lizinopriila pojavi dodatno znižanje sistemskega krvnega tlaka. Ta učinek je pričakovan in običajno ni razlog za prekinitve zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatska, bo morda potrebno zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja z lizinoprilom.

Hipotenzija pri akutnem miokardnem infarktu

Zdravljenja z lizinoprilom ne smemo začeti pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom, pri katerih obstaja tveganje za nadaljnjo resno hemodinamsko poslabšanje po zdravljenju z vazodilatatorjem. To

so bolniki s sistoličnim krvnim tlakom 100 mmHg ali manj ali pa tisti, ki so v kardiogenem šoku. V prvih 3 dneh po infarktu je treba odmerek zmanjšati, če je sistolični krvni tlak 120 mmHg ali manj. Vzdrževalne odmerke je treba zmanjšati na 5 mg ali začasno na 2,5 mg, če je sistolični krvni tlak 100 mmHg ali manj. Če hipotenzija traja dlje časa (sistolični krvni tlak je manjši kot 90 mmHg več kot 1 uro), je treba lizinopril ukiniti.

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, na primer pri aortni stenozii ali hipertrofični kardiomiopatiji.

Okvara ledvic

V primerih okvare ledvic (očistek kreatinina < 80 ml/min) je treba začetni odmerek lizinopriila prilagoditi glede na bolnikov očistek kreatinina, nato pa ga prilagajati skladno z bolnikovim odzivom na zdravljenje. Redno spremljanje kalija in kreatinina je pri teh bolnikih del običajne medicinske prakse.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem lahko hipotenzija po uvedbi zdravljenja z zaviralci ACE še dodatno poslabša delovanje ledvic. V teh primerih so poročali o akutni odpovedi ledvic, ki je bila običajno reverzibilna.

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije solitarne ledvice, ki so se zdravili z zaviralci angiotenzinske konvertaze, so opazili povečanje sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki pa je bilo navadno reverzibilno po prekinitvi zdravljenja. To je še posebej verjetno pri bolnikih z insuficienco ledvic. Če imajo bolniki tudi renovaskularno hipertenzijo, obstaja povečano tveganje za hudo hipotenzijo in insuficienco ledvic. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje začeti pod skrbnim zdravniškim nadzorom, z nizkimi odmerki in previdno titracijo odmerkov. Ker lahko zdravljenje z diuretiki prispeva k zgoraj navedenemu, je treba v prvih tednih zdravljenja z lizinoprilom prekiniti z uporabo diuretikov in nadzorovati delovanje ledvic.

Pri nekaterih hipertenzivnih bolnikih brez znakov že obstoječe ledvične vaskularne bolezni se je razvilo povečanje sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki je bilo navadno manjše in prehodno, še zlasti če so jemali lizinopril sočasno z diuretikom. To se verjetneje pojavi pri bolnikih z že obstoječo okvaro ledvic. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka in/ali ukinitve zdravljenja z diuretikom in/ali lizinoprilom.

Pri akutnem miokardnem infarktu zdravljenja z lizinoprilom ne smemo začeti pri bolnikih z znaki okvare delovanja ledvic, ki je opredeljeno kot koncentracija kreatinina v serumu, ki presega 177 mikromolov/l, in/ali proteinurija, ki presega 500 mg/24 ur. Če se med zdravljenjem z lizinoprilom razvije okvara v delovanju ledvic (koncentracija kreatinina v serumu, ki presega 265 mikromolov/l ali podvojitev vrednosti pred zdravljenjem), mora zdravnik razmisliti o ukinitvi uporabe lizinopriila.

Preobčutljivost, angioedem

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zaviralci ACE, vključno z lizinoprilom, so v »redkih primerih« poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla. Pojavi se lahko kadar koli med zdravljenjem. V takih primerih je treba zdravljenje z lizinoprilom takoj ukiniti ter pred odpustom iz bolnišnice bolnika ustrezno zdraviti in spremljati, da bi zagotovili popolno odpravo simptomov. Tudi v primerih, ko se pojavi zgolj otekanje jezika brez dihalne stiske, bodo lahko bolniki potrebovali dolgotrajnejše opazovanje, saj zdravljenje z antihistaminiki in kortikosteroidi morda ne bo zadostno.

Zelo redko so poročali o smrtnih primerih zaradi angioedemov, povezanih z edemom grla ali jezika. Pri bolnikih, pri katerih je prizadet jezik, glotis ali grlo, 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. To lahko vključuje uporabo adrenalina in/ali vzdrževanje prehodnosti bolnikovih dihalnih poti. Bolnik mora ostati pod strogim zdravniškim nadzorom do popolne in trajne odprave simptomov.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze pogosteje povzročijo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih ostalih ras.

Bolniki z angioedemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE, imajo lahko ob jemanju zaviralca ACE povečano tveganje za angioedem (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 lizinopрила. Zdravljenja z lizinoprilom 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.

Anafilaktoidne reakcije pri bolnikih na hemodializi

O anafilaktoidnih reakcijah so poročali pri bolnikih na dializi z visokopretočnimi membranami (npr. AN 69), ki so se sočasno zdravili z zaviralcem ACE. Pri teh bolnikih se priporoča uporaba druge vrste membrane za dializo ali uporaba antihipertenziva iz druge skupine.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov nizke gostote (LDL)

Pri bolnikih, ki so med aferezo lipoproteinov nizke gostote (LDL) z dekstranovim sulfatom prejeli zaviralce ACE, so v redkih primerih poročali o življenjsko nevarnih anafilaktoidnih reakcijah. Tem reakcijam so se izognili z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralcem ACE pred vsako aferezo.

Desenzibilizacija

Bolniki, ki so med desenzibilizacijskim zdravljenjem (npr. *Hymenoptera venom*) prejeli zaviralce ACE, so imeli 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.

Odpoved jeter

Zelo redko so zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se začne s holestatsko zlatenico in napreduje v fulminantno nekrozo in (včasih) smrt. Mehanizem tega sindroma ni znan. Pri bolnikih, ki prejemajo lizinopril in pri katerih se pojavita zlatenica ali znatno povečanje vrednosti jetrnih encimov, je treba zdravljenje z lizinoprilom prekiniti in jih ustrezno zdravniško obravnavati.

Nevtropenija/agranulocitoza

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih dejavnikov, ki bi lahko povzročili zaplete, se nevtropenija pojavlja le 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, zlasti če imajo že okvarjeno delovanje ledvic. Pri nekaterih izmed teh bolnikov so se pojavile hude okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če se lizinopril uporablja pri teh bolnikih, je priporočljivo periodično spremljanje števila levkocitov, bolnike pa je treba poučiti, naj poročajo o kakršnem koli znaku okužbe.

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 okvaro delovanja ledvic (vključno s tveganjem za akutno odpoved ledvic), zato dvojno zaviranje sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena ni priporočljivo (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če se oceni, da je zdravljenje z dvojnimi zaviranjem nujno potrebno, se sme izvajati le pod nadzorom specialista in s pogostimi in natančnimi kontrolami delovanja ledvic, ravni elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Razlike med etničnimi skupinami

Zaviralci angiotenzinske konvertaze pogosteje povzročijo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih ostalih ras.

Podobno kot ostali zaviralci ACE je lahko tudi lizinopril manj učinkovit pri zniževanju krvnega tlaka pri bolnikih črne rase v primerjavi z bolniki ostalih ras; morda zaradi večje prevalence stanj z nizko ravno renina pri hipertenzivnih bolnikih črne rase.

Kašelj

Pri uporabi zaviralcev ACE so poročali o kašlju. Kašelj je značilno neproduktiven, dolgotrajen in po prenehanju zdravljenja izgine. Kašelj, ki ga izzovejo zaviralci ACE, je treba upoštevati pri diferencialni diagnostiki kašlja.

Kirurški poseg/anestezija

Pri bolnikih med večjim kirurškim posegom ali med anestezijo s sredstvi, ki povzročajo hipotenzijo, lahko lizinopril zavira nastanek 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.

Serumski kalij

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znoten. Hiperkaliemija se lahko pojavi pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali pri bolnikih s sladkorno boleznijo in/ali bolnikih, ki jemljejo prehranska dopolnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), diuretike, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), in druga zdravila, ki povečajo kalij v serumu (npr. heparin, trimetoprim in kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol), in zlasti antagoniste aldosterona ali antagoniste receptorjev angiotenzina. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagoniste receptorjev angiotenzina uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Sladkorna bolezen

Pri sladkornih bolnikih, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali inzulinom, je treba v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem ACE natančno spremljati urejenost glikemije (glejte poglavje 4.5).

Litij

Sočasna uporaba litija in lizinopрила na splošno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. Če nadaljnjo zdravljenje z zaviralcem ACE ni povsem nujno, je treba pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, preiti na alternativna antihipertenzivna zdravljenja z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj ukiniti. Po potrebi je treba začeti z alternativnim zdravljenjem (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

V povezavi z amlodipinom

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili dokazani.

Srčno popuščanje

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno. V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po NYHA) so poročali o večji incidenci pljučnega edema v skupini, ki se je zdravila z amlodipinom, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (glejte poglavje 5.1). Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za

nadaljnje kardiovaskularne zaplete in umrljivost.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so večje; priporočil za odmerjanje ni. Amlodipin je zato pri teh bolnikih treba uvesti v odmerkih s spodnje meje odmernega območja in ga uporabljati previdno, tako ob začetku zdravljenja kot tudi ob povečanju odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je lahko potrebno počasno titriranje odmerka in pozorno spremljanje.

Starejši

Pri starejših bolnikih je pri povečevanju odmerka potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

Amlodipin se lahko pri teh bolnikih uporablja v običajnih odmerkih. Spremembe v koncentracijah amlodipina v plazmi niso odvisne od stopnje okvare ledvic. Amlodipina se z dializo ne da odstraniti.

Zdravilo Skopryl Combo vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije, povezane z lizinoprilom

Antihipertenzivi

Antihipertenzivni učinek lizinoprila lahko povečajo drugi sočasno uporabljeni antihipertenzivi (npr. gliceriltrinitrat in drugi nitrati ali drugi vazodilatatorji).

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, vključno s hipotenzijo, hiperkaliemijo in okvarjenim 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).

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 zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) ali zaviralci nevtralne endopeptidazo (NEP) (npr. racekadotrilom) ali tkivnimi aktivatorji plazminogena ali vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Diuretiki

Kadar se zdravljenju bolnika, ki prejema lizinopril, doda diuretik, se antihipertenzivni učinek navadno poveča. Bolniki, ki že dobivajo diuretike, zlasti tisti, pri katerih je bilo nedavno uvedeno zdravljenje z diuretiki, lahko pri dodajanju lizinoprila občasno doživijo čezmerno znižanje krvnega tlaka.

Možnost simptomatske hipotenzije z lizinoprilom je mogoče zmanjšati z ukinitvijo diuretika pred začetkom zdravljenja z lizinoprilom (glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.2).

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 z lizinoprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s poslabšanim delovanjem ledvic. Pri sočasni uporabi lizinoprila 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 lizinoprila 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).

Če se lizinopril daje z diuretikom, pri katerem se izgublja kalij, je s tem mogoče izboljšati hipokaliemijo, ki jo povzroča diuretik.

Ciklosporin: Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE in ciklosporina se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Heparin: Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE in heparina se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Litij

Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in toksičnosti. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko poveča tveganje za toksičnost litija in še dodatno poveča že sicer povečano tveganje za toksičnost litija, povezano z zaviralci ACE.

Uporaba lizinopрила z litijem ni priporočljiva, če pa se kombinacija izkaže kot nujno potrebna, je treba skrbno spremljati raven litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno z acetilsalicilno kislino v odmerkih ≥ 3 g/dan

Sočasna uporaba zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil (npr. acetilsalicilna kislina, ki se uporablja v protivnetnem režimu odmerjanja, zaviralci COX-2 in neselektivni NSAID) lahko zmanjša antihipertenzivni učinek. Sočasna uporaba zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z akutno odpovedjo ledvic, in zvišano raven kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodno okvaro ledvic. Ti učinki so običajno reverzibilni. Uporaba te kombinacije zahteva previdnost, zlasti pri starejših bolnikih. V skladu s tem se priporoča ustrezna hidracija bolnika in spremljanje delovanja ledvic na začetku zdravljenja in periodično med zdravljenjem.

Zlato

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

Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki

Sočasna uporaba določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zaviralci ACE lahko povzroči dodatno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.

Antidiabetiki

Epidemiološke študije so pokazale, da lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetikov (inzulinov, peroralnih hipoglikemičnih zdravil) povzroči okrepljen učinek na zmanjševanje glukoze v krvi, s tveganjem za pojav hipoglikemije. Ta pojav je verjetnejši v prvih tednih sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z okvaro ledvic.

Acetilsalicilna kislina, trombolitiki, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, nitrati

Lizinopril se lahko uporablja sočasno z acetilsalicilno kislino (v kardioloških odmerkih), trombolitiki, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in/ali nitrati.

Interakcije, povezane z amlodipinom

Vplivi drugih zdravil na amlodipin

Zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolskimi antimikotiki, makrolidi, kot so eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu, s čimer se lahko poveča tveganje za hipotenzijo. Te farmakokinetične spremembe imajo lahko večji klinični pomen pri starejših. Priporočljivo je klinično spremljanje bolnikov in morda bo potrebna prilagoditev odmerka.

Klaritromicin je zaviralec CYP3A4. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s klaritromicinom in amlodipinom, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo. Pri sočasni uporabi amlodipina in klaritromicina je priporočljivo natančno opazovanje bolnikov.

Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba znanih induktorjev CYP3A4 lahko zmanjša koncentracijo amlodipina v plazmi. Zato je treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka med sočasno uporabo in po njej, zlasti pri močnih induktorjih CYP3A4 (npr. rifampicinu, šentjanževki [*Hypericum perforatum*]).

Sočasno uživanje amlodipina in grenivke ali grenivkinega soka ni priporočljivo, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Dantrolen (infuzija)

Pri živalih so po sočasni uporabi verapamila in intravenske infuzije dantrolena opazili s hiperkaliemijo povezano ventrikularno fibrilacijo s smrtnim izidom in kardiovaskularni kolaps. Zaradi tveganja za pojav hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, dovzetnih za maligno hipertermijo in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Vplivi amlodipina na druga zdravila

Učinki amlodipina na znižanje krvnega tlaka dodatno vplivajo na zniževanje krvnega tlaka drugih antihipertenzivnih zdravil.

Takrolimus

Pri sočasni uporabi amlodipina obstaja tveganje za povečanje ravni takrolimusa v krvi, vendar farmakokinetični mehanizem tega medsebojnega delovanja še ni popolnoma znan. Da bi se izognili toksičnosti takrolimusa pri bolnikih, ki med zdravljenjem s takrolimusom prejemajo amlodipin, je treba spremljati raven takrolimusa v krvi in po potrebi prilagoditi njegov odmerek.

Zaviralci mTOR (tarče rapamicina pri sesalcih)

Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibek zaviralec CYP3A. Sočasna uporaba amlodipina z zaviralci mTOR lahko poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

Ciklosporin

Študije medsebojnega delovanja zdravil s ciklosporinom in amlodipinom na zdravih prostovoljcih ali drugih skupinah bolnikov niso bile izvedene, razen pri bolnikih ledvičnim presadkom, pri katerih je bilo opaziti variabilno povečanje (povprečno 0–40 %) najnižje koncentracije ciklosporina. Pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki se zdravijo z amlodipinom, je treba razmisliti o spremljanju ravni ciklosporina in odmerek ciklosporina po potrebi zmanjšati.

Simvastatin

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov 10 mg amlodipina z 80 mg simvastatina je povzročila 77-odstotno povečanje izpostavljenosti simvastatinu v primerjavi s samim simvastatinom. Pri bolnikih, ki se zdravijo z amlodipinom, je potrebno odmerek simvastatina omejiti na 20 mg dnevno.

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina ali varfarina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zdravila Skopryl Combo v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva, v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti pa je kontraindicirana.

Izkušenj z uporabo lizinopriila in amlodipina pri nosečnicah iz ustrezno nadzorovanih kliničnih študij ni. Vendar pa uporaba tako ene kot druge učinkovine med nosečnostjo ni priporočljiva ali pa je kontraindicirana (za podrobnosti o posamezni učinkovini glejte spodaj).

Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zdravilom Skopryl Combo takoj ukiniti. Po potrebi je treba začeti z alternativnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenja z zdravilom Skopryl Combo se ne sme začeti med nosečnostjo. Če nadaljnjo zdravljenje z zaviralcem ACE ni povsem nujno, je treba pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti.

V povezavi z lizinoprilom

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

Epidemiološki podatki glede teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, niso prepričljivi, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Če nadaljnjo zdravljenje z zaviralcem ACE ni povsem nujno, je treba pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj ukiniti in po potrebi začeti z alternativnim zdravljenjem.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcu ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznelo zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzijo, hiperkaliemijo) (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 jemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

V povezavi z amlodipinom

Varnost uporabe amlodipina med nosečnostjo pri ljudeh ni bila dokazana.

V študijah na živalih so pri velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva le v primeru, ko ni druge varnejše izbire in ko bolezen sama predstavlja večje tveganje za mater in plod.

Dojenje

Podatkov o uporabi lizinopriila med dojenjem ni na voljo.

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3–7 %, največji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan.

Uporaba zdravila Skopryl Combo med dojenjem ni priporočljiva, zato je v tem obdobju priporočljivo

izbrati alternativno zdravljenje z bolj uveljavljenim varnostnim profilom, zlasti med dojenjem novorojenčka ali nedonošenčka.

Plodnost

Izkušeni o učinku lizinopriila in amlodipina na plodnost iz ustrezno nadzorovanih kliničnih študij ni.

V povezavi z amlodipinom

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavi semenčice. Klinični podatki glede možnega učinka amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost samcev (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

V povezavi z lizinoprilom

Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se lahko občasno pojavita omotica ali utrujenost.

V povezavi z amlodipinom

Amlodipin ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri bolnikih, pri katerih se pojavlja omotica, glavobol, utrujenost ali navzea, je možnost reagiranja lahko zmanjšana. Priporočljiva je previdnost, zlasti na začetku zdravljenja.

Na podlagi zgoraj navedenega lahko zdravilo Skopryl Combo vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (zlasti v začetnem obdobju zdravljenja).

4.8 Neželeni učinki

V nadzorovanem kliničnem preskušanju (n = 195) incidenca neželenih učinkov pri preskušancih, ki so sočasno prejeli obe učinkovini, ni bila večja kot pri tistih, ki so prejeli monoterapijo. Neželeni učinki so se ujeli s tistimi, o katerih so predhodno poročali pri amlodipinu in/ali lizinoprilu. Neželeni učinki so bili navadno blagi, prehodni in so bili redko vzrok za prekinitev zdravljenja. Najpogostejši neželeni učinki pri tej kombinaciji so bili glavobol (8 %), kašelj (5 %) in omotica (3 %).

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Med zdravljenjem samo z lizinoprilom ali amlodipinom so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki, povezani z lizinoprilom	Neželeni učinki, povezani z amlodipinom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Redki	Zmanjšana koncentracija hemoglobina, zmanjšana vrednost hematokrita.	
	Zelo redki	Depresija kostnega mozga, agranulocitoza (glejte poglavje 4.4), levkopenija, nevtropenija, trombocitopenija, hemolitična anemija, anemija, limfadenopatija.	Trombocitopenija, levkopenija.
Bolezni imunskega sistema	Zelo redki	Avtoimunske motnje.	Alergijske reakcije.

	Neznana	Anafilaktična/ anafilaktoidna reakcija.	
Bolezni endokrinega sistema	Redki	Neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona (SIADH).	
Presnovne in prehranske motnje	Zelo redki	Hipoglikemija.	Hiperglikemija.
Psihiatrične motnje	Občasni	Spremembe razpoloženja, motnje spanja, halucinacije.	Nespečnost, spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo), depresija.
	Redki	Duševna zmedenost.	Zmedenost.
	Neznana	Depresija.	
Bolezni živčevja	Pogosti	Omotica, glavobol.	Zaspanost, omotica, glavobol (zlasti na začetku zdravljenja).
	Občasni	Vrtoglavica, parestezija, disgevizija.	Sinkopa, tremor, disgevizija, hipestezija, parestezija.
	Redki	Parozmija (moteno zaznavanje vonja).	
	Zelo redki		Hipertonija, periferna nevropatija.
	Neznana	Sinkopa.	Ekstrapiramidne motnje.
Očesne bolezni	Pogosti		Motnje vida (vključno z diplopijo).
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Občasni		Tinitus.
Srčne bolezni	Pogosti		Palpitacije.
	Občasni	Miokardni infarkt, verjetno sekundarno po izraziti hipotenziji pri bolnikih z visokim tveganjem (glejte poglavje 4.4), tahikardija, palpitacije.	Aritmije (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo, atrijsko fibrilacijo).
	Zelo redki		Miokardni infarkt.
Žilne bolezni	Pogosti	Ortostatski učinki (vključno s hipotenzijo).	Rdečica.
	Občasni	Cerebrovaskularni insult, verjetno sekundarno po izraziti hipotenziji pri bolnikih z visokim tveganjem (glejte poglavje 4.4), Raynaudov fenomen.	Hipotenzija.
	Zelo redki		Vaskulitis.
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	Kašelj.	Dispneja.
	Občasni	Rinitis.	Kašelj, rinitis.
	Zelo redki	Bronhospazem,	

		alergijski alveolitis/ eozinofilna pljučnica, sinusitis.	
Bolezni prebavil	Pogosti	Diareja, bruhanje.	Bolečine v trebuhu, navzea, dispepsija, spremembe pri odvajanju blata (diareja in zaprtje).
	Občasni	Bolečine v trebuhu, navzea, prebavne motnje.	Bruhanje, suha usta.
	Redki	Suha usta.	
	Zelo redki	Pankreatitis, intestinalni angioedem.	Pankreatitis, gastritis, gingivalna hiperplazija.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zelo redki	Hepatitis – hepatocelularni ali holestatski, zlatenica, odpoved jeter (glejte poglavje 4.4).	Hepatitis, zlatenica, zvečana koncentracija jetrnih encimov**.
Bolezni kože in podkožja	Občasni	Izpuščaj, srbenje.	Alopecija, izpuščaj, eksantem, purpura, razbarvanje kože, hiperhidroza, srbečica, koprivnica.
	Redki	Luskavica, urtikarija, alopecija, preobčutljivost/ angionevrotični edem: angionevrotični edem obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.4).	
	Zelo redki	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, pemfigus, hiperhidroza, kožni pseudolimfom*.	Multiformni eritem, angioedem, eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem, fotosenzitivnost.
	Neznana		Toksična epidermalna nekroliza.
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti		Otekanje gležnjev, mišični krči.
	Občasni		Bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, bolečine v hrbtu.
Bolezni sečil	Pogosti	Motnje v delovanju ledvic.	
	Občasni		Težave pri uriniranju, nokturija, povečana pogostnost uriniranja.
	Redki	Akutna insuficienca ledvic, uremija.	
	Zelo redki	Oligurija/anurija.	
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni	Impotenca.	Impotenca,

			ginekomastija.
	Redki	Ginekomastija.	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti		Edem.
	Pogosti		Utrujenost, astenija.
	Občasni	Utrujenost, astenija.	Bolečine v prsnem košu, bolečine, slabo počutje.
Preiskave	Občasni	Zvečana koncentracija sečnine v krvi, zvečana koncentracija kreatinina v serumu, hiperkaliemija, zvečana koncentracija jetrnih encimov.	Zvečanje telesne mase ali zmanjšanje telesne mase.
	Redki	Zvečana koncentracija bilirubina v serumu, hiponatriemija.	

* Poročali so o skupku simptomov, ki lahko vključuje eno ali več od naslednjega: zvišana telesna temperatura, vaskulitis, mialgija, artralgijs/artritis, pozitivna antinuklearna protitelesa (ANA), povečana hitrost sedimentacije eritrocitov (ESR), eozinofilija in levkocitoza, izpuščaj, fotosenzitivnost ali druge oblike kožnih sprememb.

** večinoma povezano s holestazo

Podatki o varnosti iz kliničnih preskušanj so pokazali, da pediatrična populacija s hipertenzijo lizinopril na splošno dobro prenaša, lizinopril pa ima podoben varnostni profil kot pri odraslih.

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

Podatkov o prevelikem odmerjanju zdravila Skopryl Combo pri ljudeh ni.

V povezavi s prevelikim odmerjanjem lizinopрила

Podatki o prevelikem odmerjanju pri ljudeh so omejeni. Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE, lahko vključujejo hipotenzijo, cirkulatorni šok, motnje elektrolitskega ravnovesja, 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 položaj za šok. Če je na voljo, pride v poštev tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenska uporaba kateholaminov. 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.

V povezavi s prevelikim odmerjanjem amlodipina

Izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem pri ljudeh so omejene.

Simptomi

Razpoložljivi podatki kažejo, da bi izrazito preveliko odmerjanje lahko povzročilo obsežno periferno vazodilatacijo in morebitno refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in verjetno dalj časa trajajoči sistemski hipotenziji, ki lahko privede do šoka s smrtnim izidom.

Po prevelikem odmerjanju amlodipina so redko poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki se lahko pojavi kasneje (24 do 48 ur po zaužitju) in zahteva ventilacijsko podporo. Zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca so lahko sprožilni dejavniki.

Zdravljenje

Klinično pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina zahteva aktivno kardiovaskularno podporo, vključno s pogostim nadzorovanjem srčne in dihalne funkcije, namestitvijo okončin v dvignjen položaj in s pozornim spremljanjem volumna tekočin v obtoku in količine izločenega urina.

Pri ponovnem vzpostavljanju žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko pomaga vazokonstriktor, pod pogojem, da za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Pri nevtraliziranju učinkov blokade kalcijevih kanalčkov lahko pomaga intravenski kalcijev glukonat.

V nekaterih primerih bi lahko bilo koristno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja v roku dveh ur po zaužitju 10 mg amlodipina zmanjšala stopnjo njegove absorpcije. Dializa verjetno ne bi koristila, saj je amlodipin v veliki meri vezan na plazemske beljakovine.

Preveliko odmerjanje zdravila Skopryl Combo lahko povzroči čezmerno periferno vazodilatacijo z izrazito hipotenzijo, cirkulatorni šok, motnje elektrolitskega ravnovesja, odpoved ledvic, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, anksioznost in kašelj. Priporoča se simptomatsko zdravljenje (bolnik naj leži na hrbtu, spremljanje (in po potrebi podpora) srčne in dihalne funkcije, krvnega tlaka, ravnovesja tekočin in elektrolitov ter koncentracije kreatinina). Če se pojavi huda hipotenzija, je treba spodnje okončine namestiti v dvignjen položaj, in v primeru, da intravensko dajanje tekočine ne bi sprožilo zadostnega odziva, bo morda potrebno podporno zdravljenje z uporabo perifernih vazokonstriktorjev, če za njih ni kontraindikacij. Če je na voljo, pride v poštev tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II. Pri nevtraliziranju učinkov blokade kalcijevih kanalčkov lahko pomaga intravenski kalcijev glukonat.

Lizinopril je mogoče iz telesnega obtoka odstraniti s hemodializo. Med dializo se je treba izogibati uporabi visokopretočnih poliakrilonitrilnih membran.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze in zaviralci kalcijevih kanalčkov; lizinopril in amlodipin, oznaka ATC: C09BB03

Zdravilo Skopryl Combo je fiksna kombinacija odmerkov, ki vsebuje učinkovini lizinopril in amlodipin.

Lizinopril

Mehanizem delovanja

Lizinopril je zaviralec peptidil dipeptidaze. Zavira encim angiotenzinsko konvertazo (ACE), ki katalizira pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktorski peptid angiotenzin II. Angiotenzin II spodbuja tudi izločanje aldosterona iz skorje nadledvične žleze. Zaviranje ACE znižuje koncentracijo angiotenzina II, kar ima za posledico zmanjšano vazokonstriktorsko delovanje in zmanjšano izločanje aldosterona. Zmanjšano izločanje aldosterona lahko povzroči porast koncentracije kalija v serumu.

Farmakodinamični učinki

Čeprav velja, da je primarni mehanizem, preko katerega lizinopril znižuje krvni tlak, zavrtje sistema renin-angiotenzin-aldosteron, pa lizinopril deluje antihipertenzivno tudi pri bolnikih s hipertenzijo z nizko ravno renina. ACE je podoben kininazi, encimu, ki razgrajuje bradikinin. Ali zvečanje koncentracije bradikinina, peptida z močnim vazodilatatornim delovanjem, vpliva na terapevtsko delovanje lizinopriila, bo potrebno še ugotoviti.

Klinična učinkovitost in varnost

Vpliv lizinopriila na umrljivost in obolevnost pri srčnem popuščanju so preučevali s primerjavo velikih (32,5 mg ali 35 mg enkrat dnevno) in majhnih (2,5 mg ali 5 mg enkrat dnevno) odmerkov. V študiji s 3.164 bolniki, z medianim 46-mesečnim obdobjem spremljanja preživelih bolnikov, je velik odmerek lizinopriila v primerjavi z majhnim odmerkom za 12 % zmanjšal tveganje za sestavljeni opazovani dogodek, sestavljen iz umrljivosti zaradi vseh vzrokov in hospitalizacije zaradi vseh vzrokov ($p = 0,002$), in za 8 % tveganje za umrljivost zaradi vseh vzrokov in za hospitalizacijo zaradi kardiovaskularnih vzrokov ($p = 0,036$). Opazili so zmanjšanje tveganja za umrljivost zaradi vseh vzrokov (8 %; $p = 0,128$) in umrljivost zaradi kardiovaskularnih vzrokov (10 %; $p = 0,073$). *Post hoc* analiza je pri bolnikih, zdravljenih z velikim odmerkom lizinopriila, pokazala za 24 % ($p = 0,002$) manj hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja kot pri bolnikih, zdravljenih z majhnim odmerkom. Simptomatske koristi so bile podobne tako pri bolnikih, ki so se zdravili z velikimi odmerki lizinopriila, kot pri tistih, ki so se zdravili z majhnimi odmerki.

Rezultati študije so pokazali, da sta bili tako narava kot število neželenih dogodkov podobni med skupinama bolnikov z velikimi oziroma majhnimi odmerki. Predvidljivi dogodki, ki so posledica zaviranja ACE, kot sta hipotenzija ali spremenjeno delovanje ledvic, so bili obvladljivi in so redko privedli do prekinitve zdravljenja. Do kašlja je redkeje prihajalo pri bolnikih, ki so prejeli velike odmerke lizinopriila, kot pri tistih, ki so prejeli majhne odmerke.

V preskušanju GISSI-3 so z dvofaktorskim (2 x 2) modelom opazovali učinke 6-tedenske uporabe lizinopriila in gliceriltrinitrata samostojno ali v kombinaciji v primerjavi s kontrolo pri 19.394 bolnikov, ki so prejeli zdravljenje v 24 urah po akutnem miokardnem infarktu. Lizinopril je statistično značilno zmanjšal tveganje za umrljivost za 11 % v primerjavi s kontrolo ($2p = 0,03$). Gliceriltrinitrat ni statistično značilno zmanjšal tveganja, kombinacija lizinopriila in gliceriltrinitrata pa je statistično značilno zmanjšala tveganje za umrljivost za 17 % v primerjavi s kontrolo ($2p = 0,02$). Pri podskupinah starejših bolnikov (starost > 70 let) in žensk, ki so jih vnaprej opredelili kot bolnice z velikim tveganjem za umrljivost, so opažali pomemben učinek na sestavljeni opazovani dogodek, sestavljen iz umrljivosti in delovanja srca. Sestavljeni opazovani dogodek za vse bolnike, kot tudi za podskupine z velikim tveganjem, je po 6 mesecih pokazal značilno korist tudi pri bolnikih, ki so 6 tednov jemali lizinopril ali lizinopril in gliceriltrinitrat, kar kaže na preventivni učinek lizinopriila. Kot je mogoče pričakovati pri zdravljenju s katerim koli vazodilatatorjem, je pri uporabi lizinopriila prišlo do povečane incidence hipotenzije in nepravilnega delovanja ledvic, vendar pa pri tem ni prišlo do sorazmernega povečanja umrljivosti.

V dvojno slepem, randomiziranem, multicentričnem preskušanju, v katerem so primerjali lizinopril z zaviralcem kalcijevih kanalčkov pri 335 hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in začetno nefropatijo, opredeljeno z mikroalbuminurijo, je 12-mesečna uporaba 10 mg ali 20 mg lizinopriila enkrat dnevno znižala sistolični krvni tlak za 13 mmHg, diastoličnega za 10 mmHg in delež izločanja albumina

z urinom za 40 %. V primerjavi z zaviralcem kalcijevih kanalčkov, ki je povzročil podobno znižanje krvnega tlaka, je pri bolnikih, ki so prejeli lizinopril, prišlo do bolj izrazitega zmanjšanja stopnje izločanja albumina z urinom, kar dokazuje, da lizinopril z zaviranjem ACE zmanjša mikroalbuminurijo z neposrednim učinkom na ledvična tkiva, poleg učinka na znižanje krvnega tlaka.

Zdravljenje z lizinoprilom ne vpliva na urejenost glikemije, kar se je izkazalo z odsotnostjo značilnega vpliva na raven glikozilirane hemoglobina (HbA_{1c}).

Učinkovine, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem

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 kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste 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, 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 pomembni neželeni učinki in resni neželeni dogodki (hiperkaliemija, hipotenzija in okvarjeno delovanje ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Pediatrična populacija

V klinični študiji, ki je vključevala 115 pediatričnih bolnikov s hipertenzijo, starih od 6 do 16 let, so bolniki s telesno maso manj kot 50 kg prejeli 0,625 mg, 2,5 mg ali 20 mg lizinopriila enkrat na dan, bolniki s telesno maso 50 kg ali več pa so prejeli 1,25 mg, 5 mg ali 40 mg lizinopriila enkrat na dan. Po koncu 2 tednov je lizinopril, uporabljen enkrat na dan, od odmerka odvisno znižal najnižji krvni tlak, dosledna antihipertenzivna učinkovitost pa je bila dokazana z odmerki, večjimi od 1,25 mg.

Ta učinek so potrdili v odtegnitveni fazi, med katero se je diastolični tlak bolnikom, randomiziranim na placebo, zvišal za približno 9 mmHg več kot bolnikom, randomiziranim na nadaljnjo prejetje srednjega in velikega odmerka lizinopriila. Od odmerka odvisni antihipertenzivni učinek lizinopriila je bil prisoten tudi pri različnih demografskih podskupinah: starost, stopnja po Tannerju, spol in rasa.

Amlodipin

Amlodipin je zaviralec dotoka kalcijevih ionov iz skupine dihidropiridinov (zaviralec počasnih kanalčkov oziroma antagonist kalcijevih ionov) in zavira dotok kalcijevih ionov preko membrane v srčno in gladko mišičje žil.

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na gladko mišičje žil.

Natančen mehanizem, preko katerega amlodipin olajša angino pectoris, še ni v celoti poznan, vendar pa je znano, da amlodipin zmanjša skupno ishemično obremenitev z naslednjima učinkoma:

- Amlodipin širi periferne arteriole in s tem zmanjša skupni periferni upor (*afterload*), ki ga mora

pri svojem delovanju premagovati srce. Ker srčni utrip ostaja stabilen, taka razbremenitev srca zmanjša miokardno porabo energije in potrebo po kisiku.

- Mehanizem delovanja amlodipina verjetno vključuje tudi širitev glavnih koronarnih arterij in koronarnih arteriol, tako v normalnih kot v ishemičnih področjih. Ta širitev poveča dovod kisika v srčno mišico pri bolnikih s spazmom koronarne arterije (Prinzmetalova ali variantna angina pectoris).

Pri bolnikih s hipertenzijo odmerjanje enkrat na dan privede do klinično pomembnega znižanja krvnega tlaka v 24-urnem časovnem obdobju, tako v ležečem kot v stoječem položaju. Zaradi počasnega začetka delovanja jemanje amlodipina ne povzroča akutne hipotenzije.

Pri bolnikih z angino pectoris odmerjanje amlodipina enkrat na dan podaljša skupni čas telesne dejavnosti, čas do začetka pojava angine pectoris in čas, v katerem pride do depresije segmenta ST za 1 mm, ter zmanjša tako pogostnost napadov angine pectoris kot porabo tablet nitroglicerina.

Amlodipin ni bil povezan z nobenim presnovnim neželenim učinkom ali s spremembo ravni lipidov v plazmi in je primeren za uporabo pri bolnikih z astmo, sladkorno boleznijo in protinom.

Srčno popuščanje

Hemodinamske študije in na telesni dejavnosti temelječa nadzorovana klinična preskušanja pri bolnikih s srčnim popuščanjem razreda II–IV po NYHA so pokazala, da amlodipin ni privedel do kliničnega poslabšanja, merjenega s sposobnostjo prenašanja telesne dejavnosti, iztisnim deležem levega prekata in klinično simptomatologijo.

S placebom nadzorovana študija (PRAISE) pri bolnikih s srčnim popuščanjem razreda III–IV po NYHA, ki so prejeli digoksin, diuretike in zaviralce ACE, je pokazala, da amlodipin ni privedel do povečanega tveganja za smrtni izid ali do višje ravni združene obolevnosti in umrljivosti pri srčnem popuščanju.

V nadaljevalni, dolgoročni, s placebom nadzorovani študiji (PRAISE-2) uporabe amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem razreda III–IV po NYHA brez kliničnih simptomov ali potrjene diagnoze ishemične srčne bolezni, ki so sočasno z amlodipinom jemali ustaljene odmerke zaviralcev ACE, digitalisovih glikozidov in diuretikov, amlodipin ni imel nikakršnega vpliva na skupno kardiovaskularno umrljivost. Pri isti populaciji so uporabo amlodipina povezali s pogostejšimi poročili o pojavu pljučnega edema.

Preskušanje z antihipertenzivnim zdravljenjem in zniževanjem lipidov za preprečevanje srčne kapi (ALLHAT)

Za primerjavo učinkov novejših zdravil, amlodipina v odmerku 2,5–10 mg na dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopriila v odmerku 10–40 mg na dan (zaviralec angiotenzinske konvertaze), ki sta bila uporabljena kot zdravilo prve izbire, z učinki tiazidnega diuretika klortalidona v odmerku 12,5–25 mg na dan pri blagi do zmerni hipertenziji, so opravili randomizirano, dvojno slepo študijo ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), v kateri so ugotavljali obolevnost oziroma umrljivost.

Randomizirali so 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, ki so jih spremljali v povprečju 4,9 leta. Bolniki so imeli vsaj en dodaten dejavnik tveganja za pojav koronarne srčne bolezni, kot so: predhodni miokardni infarkt ali možganska kap (> kot 6 mesecev pred vključitvijo) ali potrjena druga aterosklerotična kardiovaskularna bolezen (skupno 51,5 %), sladkorna bolezen tipa 2 (36,1 %), holesterol HDL < 35 mg/dl (11,6 %), hipertrofija levega prekata, ugotovljena z elektrokardiogramom ali ehokardiografijo (20,9 %), kajenje v času raziskave (21,9 %).

Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen iz koronarne srčne bolezni s smrtnim izidom ali miokardnega infarkta brez smrtnega izida. Pri primarnem opazovanem dogodku ni bilo pomembne razlike med zdravljenjem na osnovi amlodipina in zdravljenjem na osnovi klortalidona: relativno tveganje 0,98; 95-% IZ: 0,90–1,07; $p = 0,65$. Med sekundarnimi opazovanimi dogodki je bila pogostnost pojavljanja srčnega popuščanja (element sestavljenega kombiniranega kardiovaskularnega opazovanega dogodka) pomembno večja v skupini z amlodipinom kot v skupini s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %; relativno tveganje: 1,38; 95-% IZ: 1,25–1,52; $p < 0,001$). Vendar pa med zdravljenjem na osnovi amlodipina in zdravljenjem na osnovi klortalidona ni bilo pomembne razlike v umrljivosti zaradi vseh vzrokov: relativno tveganje 0,96; 95-% IZ: 0,89–1,02; $p = 0,20$.

Pediatrična populacija (6 let ali več)

V študiji, ki je vključevala 268 otrok, starih 6–17 let, ki so imeli večinoma sekundarno hipertenzijo, je primerjava odmerkov 2,5 mg in 5,0 mg amlodipina s placebom pokazala, da sta oba odmerka v pomembno večjem obsegu zmanjšala sistolični krvni tlak v primerjavi s placebom. Razlika med tema odmerkoma ni bila statistično pomembna.

Dolgoročnih vplivov amlodipina na rast, puberteto in splošni razvoj niso preučevali. Prav tako niso dokazali dolgoročne učinkovitosti zdravljenja z amlodipinom v otroštvu na zmanjšanje kardiovaskularne obolevnosti in umrljivosti v obdobju odraslosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Lizinopril

Lizinopril je peroralno aktiven zaviralec ACE, ki ne vsebuje sulfhidrilne skupine.

Absorpcija

Po peroralnem vnosu doseže lizinopril največjo koncentracijo v serumu v približno 7 urah, vendar pa so pri bolnikih po akutnem miokardnem infarktu opazili manjšo zakasnitev pri doseganju največje koncentracije v serumu. Glede na pojavljanje v urinu je povprečni delež absorpcije lizinoprila približno 25 %, variabilnost med bolniki v raziskanem razponu odmerkov (5–80 mg) pa je 6–60 %. Absolutna biološka uporabnost je pri bolnikih s srčnim popuščanjem zmanjšana za približno 16 %. Prisotnost hrane ne vpliva na absorpcijo lizinoprila.

Porazdelitev

Kot kaže, se lizinopril ne veže na plazemske beljakovine, razen na cirkulirajoči encim angiotenzinsko konvertazo. Študije na podganah kažejo, da lizinopril slabo prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

Izločanje

Lizinopril se ne presnavlja in se v nespremenjeni obliki izloča z urinom. Po večkratnih odmerkih je učinkovit razpolovni čas kopičenja 12,6 ure. Pri zdravih osebah znaša očistek lizinoprila približno 50 ml/min. Upadajoče koncentracije v serumu kažejo podaljšano terminalno fazo, ki pa ne prispeva h kopičenju zdravila. Ta terminalna faza verjetno predstavlja zasičenost vezave na ACE in ni sorazmerna z odmerkom.

Farmakokinetične lastnosti pri posebnih populacijah

Okvara jeter

Zaradi oslabiljenega delovanja jeter pri bolnikih s cirozo je bila absorpcija lizinoprila manjša (za približno 30 %, ugotovljeno na podlagi pojavljanja v urinu), izpostavljenost učinkovini pa zaradi manjšega očistka večja (za približno 50 %) v primerjavi z zdravimi osebami.

Okvara ledvic

Zaradi oslabiljenega delovanja ledvic se zmanjša izločanje lizinoprila, ki se izloča preko ledvic, vendar to znižanje postane klinično pomembno šele, ko je hitrost glomerulne filtracije manjša od 30 ml/min.

Pri blagi do zmerni okvari ledvic (očistek kreatinina od 30 do 80 ml/min) se je povprečna AUC povečala samo za 13 %, medtem ko so pri hudi okvari ledvic (očistek kreatinina med 5 in 30 ml/min) opazili 4,5-kratno povečanje povprečne AUC. Lizinopril je mogoče odstraniti z dializo. V 4 urah hemodialize so se plazemske koncentracije lizinopрила v povprečju zmanjšale za 60 %, pri čemer je bil očistek med dializo med 40 in 55 ml/min.

Srčno popuščanje

Izpostavljenost lizinoprilu je pri bolnikih s srčnim popuščanjem večja kot pri zdravih osebah (v povprečju je AUC povečan za 125 %), na podlagi pojavljanja lizinopрила v urinu pa se absorpcija pri takih bolnikih zmanjša za približno 16 % v primerjavi z zdravimi osebami.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične lastnosti lizinopрила so preučevali pri 29 pediatričnih hipertenzivnih bolnikih, starih med 6 in 16 let, s hitrostjo glomerulne filtracije nad 30 ml/min/1,73 m². Po odmerkih od 0,1 do 0,2 mg/kg se je največja plazemska koncentracija lizinopрила v stanju dinamičnega ravnovesja pojavila v 6 urah, obseg absorpcije, določen na podlagi pojavljanja v urinu, pa je znašal približno 28 %. Te vrednosti so podobne tistim, ki so jih predhodno pridobili pri odraslih.

Vrednosti AUC in C_{max} pri otrocih v tej študiji so se skladale z vrednostmi, ki so jih opazili pri odraslih.

Starejši

Starejši bolniki imajo v primerjavi z mlajšimi osebami večje koncentracije v krvi in večje vrednosti površin pod krivuljo časovnih sprememb koncentracije v plazmi (večje za približno 60 %).

Amlodipin

Absorpcija, porazdelitev in vezava na plazemske beljakovine

Po peroralni uporabi se amlodipin dobro absorbira in doseže največje plazemske koncentracije od 6 do 12 ur po uporabi odmerka. Absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije *in vitro* so pokazale, da se približno 97,5 % amlodipina v obtoku veže na plazemske beljakovine.

Hrana ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

Biotransformacija in izločanje

Končni razpolovni čas izločanja iz plazme znaša približno 35–50 ur in je konsistenten pri odmerjanju enkrat na dan. Amlodipin se v jetrih obsežno presnavlja v neaktivne presnovke, pri čemer se 10 % osnovne učinkovine in 60 % presnovkov izloči z urinom.

Farmakokinetične lastnosti pri posebnih populacijah

Okvara jeter

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Bolniki z insuficienco jeter imajo zmanjšan očistek amlodipina, kar se odraža v daljšem razpolovnem času in zvečanju AUC za približno 40–60 %.

Starejši

Čas za doseg največjih koncentracij amlodipina v plazmi je pri mlajših in starejših osebah podoben. Očistek amlodipina je pri starejših bolnikih pogosto zmanjšan, kar se odraža v zvečanju AUC in podaljšanju razpolovnega časa izločanja. Zvečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je bilo skladno s pričakovanji za preučevano starostno skupino bolnikov.

Pediatrična populacija

Pri 74 otrocih s hipertenzijo, starih od 12 mesecev do 17 let (34 bolnikov, starih od 6 do 12 let, in 28 bolnikov, starih od 13 do 17 let), ki so amlodipin prejeli v odmerku od 1,25 mg do 20 mg enkrat ali

dvakrat na dan, je bila izvedena populacijska študija farmakokinetike. Pri otrocih, starih od 6 do 12 let, in mladostnikih, starih od 13 do 17 let, je značilen očistek po peroralni uporabi (CL/F) znašal 22,5 oziroma 27,4 l/h pri osebah moškega spola ter 16,4 oziroma 21,3 l/h pri osebah ženskega spola. Med posamezniki so opazili veliko variabilnost v izpostavljenosti. Podatki pri otrocih, mlajših od 6 let, so omejeni.

Fiksna kombinacija odmerkov

Med učinkovinama zdravila Skopryl Combo niso opisali farmakokinetičnih interakcij. Farmakokinetični parametri (AUC, C_{max} , t_{max} , razpolovni čas) se niso razlikovali od parametrov, ki so jih ugotovili po uporabi posameznih učinkovin.

Hrana ne vpliva na gastrointestinalno absorpcijo učinkovin zdravila Skopryl Combo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije za kombinacijo lizinopriila in amlodipina niso bile izvedene.

Lizinopril

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

Za celotno skupino zaviralcev ACE se je izkazalo, da imajo neželene učinke na pozni razvoj ploda, kar je privedlo do smrti ploda ter prirojenih napak, zlasti na lobanji. Poročali so tudi o fetotoksičnosti, intrauterini upočasnitvi rasti in odprtem arterioznem duktusu. Te razvojne nepravilnosti so domnevno deloma posledica neposrednega delovanja zaviralcev ACE na plodov sistem renin-angiotenzin, deloma pa ishemijske, ki nastane zaradi hipotenzije pri materi, in zmanjšanega fetoplacentalnega pretoka krvi ter oskrbe ploda s kisikom in hranili.

Amlodipin

Reproduktivna toksičnost

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in miših so pokazale poznejši datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od v mg/kg izraženega največjega priporočenega odmerka za ljudi.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni in samicam 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* v mg/m² izraženega največjega priporočenega odmerka 10 mg na dan za ljudi), niso opazili nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerku, ki je bil v mg/kg primerljiv z odmerkom za ljudi, so opazili zmanjšano raven folikle stimulirajočega hormona (FSH) in testosterona v plazmi ter zmanjšanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je bil ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg na dan, pri podganah pa je predstavljal dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z učinkovino povezanih učinkov, niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

kalcijev hidrogenfosfat
manitol
predgelirani koruzni škrob
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Skopryl Combo 10 mg/5 mg tablete:

Tablete so pakirane v pretisne omote iz PVC/PVDC/aluminija.
Kartonska škatla vsebuje 20, 30, 60 ali 90 tablet v pretisnih omotih in navodilo za uporabo.

Skopryl Combo 20 mg/10 mg tablete:

Tablete so pakirane v pretisne omote iz PVC/PVDC/aluminija.
Kartonska škatla vsebuje 20, 30, 60 ali 90 tablet v pretisnih omotih in navodilo za uporabo.

Skopryl Combo 20 mg/5 mg tablete:

Tablete so pakirane v pretisne omote iz PVC/PVDC/aluminija.
Kartonska škatla vsebuje 20, 30, 60 ali 90 tablet v pretisnih omotih in navodilo za uporabo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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-mail: info@alkaloid.si

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

H/20/02759/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. 11. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13. 8. 2023