

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Skopryl plus®/Скоприл® плус 20 mg/12,5 mg таблети
Skopryl plus®/Скоприл® плус 20 mg/25 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 20 mg лизиноприл (21,78 mg во форма на дихидрат) и 12,5 mg хидрохлоротијазид.

Една таблета содржи 20 mg лизиноприл (21,78 mg во форма на дихидрат) и 25 mg хидрохлоротијазид.

За целосната листа на помошните супстанции, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

* Таблета

Скоприл плус 20 mg/12,5 mg таблети се окер виолетови, тркалезни, биконвексни таблети со разделна линија на едната страна. Разделната линија не ја дели таблетата на еднакви дози, туку го олеснува кршењето поради полесно проголтување на таблетата. Скоприл плус 20 mg/25 mg таблети се окер розови, тркалезни, биконвексни таблети со разделна линија на едната страна. Разделната линија не ја дели таблетата на еднакви дози, туку го олеснува кршењето поради полесно проголтување на таблетата.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Скоприл плус е индициран за лекување блага до умерена хипертензија кај пациенти кои се стабилизирани на терапија со индивидуалните компоненти на лекот, дадени во иста пропорција.

4.2. Дозирање и начин на примена

Начин на примена: перорално.

Возрасни

Есенцијална хипертензија: Дозирањето е индивидуално за секој пациент и зависи од фармаколошкиот ефект. Вообичаеното дозирање е една таблета дневно. Доколку не се постигне очекуваниот тераписки ефект за 2 до 4 недели, дозирањето може да се зголеми на две таблети дневно.



Дозирање кај пациенти со бубрежна инсуфициенција

Тијазидите не се соодветни диуретици за пациенти со бубрежна инсуфициенција и не се ефикасни кај пациенти со креатинин клиренс од или под 30 ml/min (т.е. умерена или тешка бубрежна инсуфициенција).

Скоприл плус не треба да се користи како иницијална терапија кај пациенти со ренална инсуфициенција.

Кај пациенти со креатинин клиренс повеќе од 30 и помалку од 80 ml/min, Скоприл плус може да се употребува, но по титрација на индивидуалните компоненти.

Претходна терапија со диуретици

По иницијална доза на Скоприл плус, може да се појави симптоматска хипотензија, повеќе кај пациенти кои изгубиле многу течности и/или соли, како резултат на претходна диуретска терапија. Ако е возможно, терапијата со диуретик треба да се прекине 2 – 3 дена пред да се започне со терапија со лизиноприл, во доза од 5 mg.

Постари лица

Лизиноприл бил еднакво ефикасен кај постарите лица (65-годишни и постари) и кај возрасните хипертензивни пациенти. Кај постари хипертензивни пациенти, монотерапија со лизиноприл била еднакво ефикасна во намалување на дијастолниот крвен притисок како и монотерапијата со хидрохлоротијазид или со атенолол. Во клиничките студии се покажало дека возраста не влијаела на подносливоста на лизиноприлот.

Во клиничките студии изведени на постари и на помлади пациенти е докажано дека истовремената употреба на лизиноприл и хидрохлоротијазид има слична ефикасност и подносливост во двете популациони групи.

Деца

Безбедноста и ефикасноста кај деца не е доволно испитана.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на лизиноприл, на која било помошна состојка на лекот (наведени во делот 6), или на кој било друг инхибитор на ангиотензин конверирачкиот ензим (АКЕ)
- Преосетливост на хидрохлоротијазид или на други лекови со сулфонамидна структура
- Анамнеза за ангиоедем поврзан со претходна примена на АКЕ-инхибитори
- Херeditарен или идиопатски ангиоедем
- Втор или трет триместер од бременоста (видете ги деловите 4.4 и 4.6)
- Тешко оштетување на реналната функција (креатинин клиренс < 30 ml/min)
- Анурија, аортна стеноза или хиперкалиемија
- Тешка хепатална инсуфициенција
- Истовремената примена на Скоприл плус со лекови коишто содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес или со намалена ренална функција (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (видете ги деловите 4.5 и 5.1)
- Истовремена употреба на сакубитрил/валсартан. Со терапијата со Скоприл плус не смее да се започне порано од 36 часа од примена на последната доза сакубитрил/валсартан (исто така видете ги деловите 4.4 и 4.5).



4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Симптоматска хипотензија

Симптоматска хипотензија ретко може да се појави кај пациенти со некомплицирана хипертензија, а почесто се појавува кај пациентите со дисбаланс на течности или на електролити како последица на претходна терапија со диуретици, диети со намалено внесување соли, дијализа, дијареја или повраќање, или кај пациенти кои имаат тешка хипертензија зависна од ренин (видете ги деловите 4.5 и 4.8). Кај овие пациенти потребно е да се врши редовна проверка на серумските електролити во соодветни интервали.

Кај пациентите со зголемен ризик од симптоматска хипотензија, почетната терапија и приспособувањето на дозата треба да е под строг докторски надзор. Неопходна е особена претпазливост кај пациентите со исхемична срцева болест или со цереброваскуларна болест, бидејќи прекумерното снижување на крвниот притисок може да доведе до инфаркт на миокардот или до цереброваскуларен инсулт.

Ако се појави хипотензија, пациентот треба да се постави во легната положба и доколку е неопходно, треба да прими интравенска инфузија на физиолошки раствор. Појавата на транзиторна хипотензија не претставува контраиндикација за понатамошно применување на лекот. По нормализирање на ефективниот крвен волумен и на притисокот, лекувањето може да се продолжи со намалени дози Скоприл плус или со поединечна примена на една од компонентите на лекот.

Кај некои пациенти со срцева слабост кои имаат нормален или низок крвен притисок, може да се појави додатно снижување на крвниот притисок при употреба на лизиноприл. Овој ефект е очекуван и обично не е причина за прекинување на терапијата. Ако хипотензијата постане симптоматска, може да биде неопходно намалување на дозата или прекин на терапијата со лизиноприл-хидрохлоротијазид.

Стеноза на аортата и стеноза на митралната валвула/хипертрофична кардиомиопатија

Како и сите други АКЕ-инхибитори, лизиноприл треба да се дава со претпазливост кај пациенти со стеноза на митралната валвула и со опструкција на ејекционите структури на левиот вентрикул, како што се стеноза на аортата и хипертрофична кардиомиопатија.

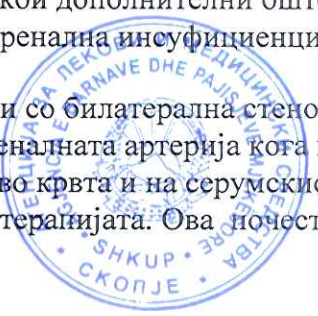
Нарушена ренална функција

Кај пациенти со нарушена ренална функција, тијазидите може да не се соодветни диуретици и тие не се ефективни при вредности на креатинин клиренсот од 30 ml/min или помали (т.е. умерена или тешка ренална инсуфициенција).

Лизиноприл-хидрохлоротијазид не треба да се дава на пациенти со ренална инсуфициенција (креатинин клиренс помал од 80 ml/min) сè додека со постепено зголемување на индивидуалните компоненти на лекот не се достигне дозата со која тие се застапени во комбинираниот лек.

Кај пациенти со срцева слабост, хипотензијата која може да се појави на почетокот на терапијата со АКЕ-инхибитори може да доведе до некои дополнителни оштетувања во бубрежната функција. Забележана е појава на акутна ренална инсуфициенција, обично реверзибилна.

При употреба на АКЕ-инхибитори кај некои пациенти со билатерална стеноза на реналната артерија или со унилатерална стеноза на реналната артерија кога пациентот има еден бубрег, забележано е покачување на уреата во крвта и на серумскиот креатинин, обично реверзибилно по прекинување на терапијата. Ова почесто се јавува



кај пациентите со ренална инсуфицијенција. Ако е присутна и реноваскуларна хипертензија, постои зголемен ризик од тешка хипотензија и од ренална инсуфицијенција. Кај такви пациенти лечењето треба да се почне под строг лекарски надзор, со примена на пониски дози, и дозата треба внимателно да се титрира. Бидејќи лекувањето со диуретици може да доведе до појава на бубрежне инсуфицијенција, се препорачува контрола на функцијата на бубрезите во првите неколку недели од почетокот на терапијата со лизиноприл-хидрохлоротијазид.

Кај некои хипертензивни пациенти, без претходно симптоматско бубрежно заболување, се појавиле минимални и транзиторни покачувања на уреата во крвта и на серумскиот креатинин при истовремена употреба на лизиноприлот со диуретици. Ова почесто се јавува кај пациентите кои претходно имале оштетување на бубрежната функција. Може да се појави потреба од намалување на дозите и/или од прекин на терапијата со диуретик и/или со лизиноприл.

Претходна терапија со диуретици

Терапијата со диуретици треба е да се прекине 2 – 3 дена пред почеток на лекувањето со лизиноприл/хидрохлордијазид. Доколку тоа не е можно, лекувањето треба да почне само со лизиноприл во доза од 5 mg на ден.

Трансплантација на бубрези

Нема искуства за примена на овој лек кај пациенти со неодамна извршена трансплатација на бубрег, така што не треба да се применува кај овие пациенти.

Анафилактоидни реакции кај пациентите на хемодијализа

Употребата на лизиноприл-хидрохлоротијазид не е индицирана кај пациенти на кои им е неопходна дијализа поради ренална инсуфицијенција. Забележана е висока инциденца на анафилактоидни реакции кај пациенти кои подлежат на различни постаки на хемодијализа (на пример со високо пропустливи мембрани AN 69 и афереза на липопротеини со мала густина (LDL) со помош на декстран сулфат) кои истовремено примале терапија со АКЕ-инхибитори. Кај овие пациенти се препорачува употреба на друг тип мембрана за дијализа или употреба на антихипертензивен лек од друга класа.

Анафилактоидни реакции во тек на LDL-афереза

Ретко, кај пациенти кои примаат АКЕ-инхибитори во тек на афереза со липопротеини со мала густина (LDL) со декстран сулфат забележани се животозагрозувачки анафилактоидни реакции. Овие реакции може да се избегнат со привремено прекинување на терапијата со АКЕ-инхибиторите пред секоја афереза.

Болести на црниот дроб

Потребна е претпазливост при употреба на тијазидите кај пациенти со нарушена хепатална функција или со прогресивна црnodробна болест, бидејќи минимални промени во водениот и во електролитниот баланс може да доведат до појава на хепатична кома (видете го делот 4.3). Ретко, АКЕ-инхибиторите биле поврзани со синдромот кој почнува со холестатска жолтица или со хепатитис и прогредира до фулминантна некроза, понекогаш и со смртен исход. Механизмот на овој синдром не е јасен. Кај пациентите кои се лекуваат со лизиноприл-хидрохлоротијазид, а кај кои ќе се развие жолтица или значајно зголемување на хепатичките ензими, треба да се прекине примената на овој лек и тие треба да се стават под соодветен медицински надзор.



Хируршка интервенција/анестезија

Кај пациенти кои се подложуваат на голема хируршка интервенција или во тек на анестезија со средства кои предизвикуваат хипотензија, лизиноприлот може да го блокира формирањето на ангиотензин II кое секундарно води до компензаторно ослободување ренин. Доколку се појави хипотензија како резултат на овој механизам, таа може да се коригира со волуменска експанзија.

Метаболични и ендокрини ефекти

Кај пациенти со дијабетес кои се лекуваат со орални антидијабетици или со инсулин, нивото на гликемијата треба внимателно да се следи во текот на првиот месец од терапијата со АКЕ-инхибитор. Терапијата со тијазиди може да ја наруши толеранцијата на гликоза. Може да биде неопходно приспособување на дозата на антидијабетичните лекови, вклучувајќи го и инсулинот.

Терапијата со тијазидни диуретици може да биде асоцирана со покачување на холестеролот и на триглицеридите.

Терапијата со тијазиди може да предизвика хиперурикемија и/или гихт кај некои пациенти.

Сепак, лизиноприлот може да го покачи излачувањето на уричната киселина во урината и на тој начин да го намали хиперурикемичниот ефект на хидрохлортијазидот.

Дисбаланс на електролити

Периодично одредување на електролите во серумот треба да се прави во соодветни интервали кај пацијентите кои се лекуваат со диуретици.

Тијазидите, вклучувајќи го и хидрохлортијазидот, може да предизвикаат нарушување на рамнотежата на течности или на електролити (хипокалиемија, хипонатриемија, хипохлоремична алкалоза). Знаци кои предупредуваат за нарушување на рамнотежата на течности и на електролита се сува уста, жед, слабост, летаргија, сонливост, бол или грчеви во мускулите, мускулен замор, хипотензија, олигурија, тахикардија и гастроинтестинални нарушувања како што се мачнина или повраќање. Дилуциона хипонатриемија може да се појави кај едематозни пациенти кога е топло. Недостигот на хлориди главно е благ и не бара лекување. Тијазидите можат да го зголемат излачувањето на магнезиум со урината, што може да доведе до хипомагнезијемија.

Тијазидите можат да го намалат излачувањето на калциум со урината и можат да предизвикаат интермитентно и благо зголемување на серумскиот калциум. Значајна хиперкалциемија може да биде доказ за прикриен хиперпаратиреоидизам. Употребата на тијазиди треба да се прекине пред да се прават тестови за проверка на паратиреоидната функција.

Серумски калиум

АКЕ-инхибиторите може да предизвикаат хиперкалиемија бидејќи го инхибираат ослободувањето на алдостерон. Ефектот вообичаено не е сигнификантен кај пациенти со нормална бубрежна функција. Сепак, кај пациентите со нарушена ренална функција, со дијабетес мелитус и/или кај пациентите кои истовремено користат суплементи на калиум (вклучително и замена за соли), диуретици што штетат калиум, хепарин, триметоприм или котримоксазол, исто познат и како триметоприм/сулфаметоксазол, и особено антагонисти на алдостерон или блокатори на рецепторите на ангиотензин, може да настане хиперкалиемија. Диуретиците што штетат калиум и блокаторите на рецепторите на ангиотензин треба да се употребуваат со претпазливост кај пациентите кои примаат АКЕ-инхибитори и потребно е да се следат серумскиот калиум и реналната функција (видете го делот 4.5).

Ако истовремената употреба на горенаведените лекови се смета за оправдана, се препорачува редовно следење на нивото на калиум во серумот (видете го делот 4.5).

Дијабетични пациенти

Кај пациентите со дијабетес кои се на терапија со орални антидијабетици или со инсулин, потребно е внимателно да се следи нивото на гликоза во текот на првиот месец при терапија со АКЕ-инхибитор (видете го делот 4.5).

Двојна блокада на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС)

Постојат докази дека истовремената употреба на АКЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецептори или на алискирен го зголемува ризикот од хипотензија, хиперкалиемија и од намалена бубрежна функција (вклучувајќи акутна ренална инсуфициенција). Поради тоа, двојна блокада на RAAS преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецептори или на алискирен не се препорачува (видете ги деловите 4.5 и 5.1).

Ако терапијата со двојна блокада се смета за апсолутно неопходна, смее да се спроведе само под надзор на доктор специјалист и со внимателно следење на бубрежната функција, електролитите и на крвниот притисок.

АКЕ-инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецептори не смее да се даваат истовремено кај пациентите со дијабетна нефропатија.

Хиперсензитивност/ангионевротски едем

Кај пациенти за време на терапијата со АКЕ-инхибитори, вклучувајќи го и лизиноприлот, ретко се појавува ангионевротски едем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот, глотисот и/или на ларинксот. Ова може да се случи во кое било време во текот на терапијата. Во вакви случаи примената на Скоприл плус треба веднаш да се прекине и треба да се воспостави соодветен мониторинг со цел да се обезбеди комплетно повлекување на симптомите пред пациентот да биде отпуштен од болница. Дури и во оние случаи каде што едем се појавува само на јазик, без респираторен дистрес, потребно е подолго следење на пациентот, бидејќи лекувањето со антихистаминици и со кортикостероиди може да биде недоволно.

Многу ретко, ангионевротски едем асоциран со ларингеален едем може да биде фатален. Во случаи кога се зафатени јазикот, глотисот и ларинксот постои веројатност за опструкција на дишните патишта, особено кај пациентите со анамнеза за хируршка интервенција на дишните патишта. Во ваквите случаи мора веднаш да се примени соодветна терапија (која вклучува примена на адреналин и/или мерки за обезбедување на проодноста на дишните патишта. Пациентот треба да биде под строг медицински надзор до потполно повлекување на симптомите.

Интестинален ангиоедем исто така се забележува многу ретко кај пациентите третирани со АКЕ-инхибитори и треба да биде вклучен во диференцијалната дијагноза кај пациентите со абдоминална болка кои се на терапија со АКЕ-инхибитори.

Забележана е поголема инциденција на ангиоедем кај пациентите од црна раса кои примаат АКЕ-инхибитори во споредба со пациентите од други раси.

Пациентите со анамнеза за ангиоедем кој не е асоциран со АКЕ-инхибитори може да бидат изложени на поголем ризик од појава на ангиоедем додека примаат АКЕ-инхибитори (видете го делот 4.3).

Кај пациенти со или без анамнеза за алергија или бронхијална астма кои примаат тијазиди може да се појават реакции на преосетливост. За време на употребата на тијазиди забележана е егзацербација или активација на системски лупус еритематозус.



Истовремената употреба на АКЕ-инхибитори со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана поради зголемен ризик од појава на ангиоедем. Лекувањето со сакубитрил/валсартан не смее да започне порано од 36 часа по последната примена на лизиноприл/хидрохлоротијазид. Третманот со лизиноприл/хидрохлоротијазид не смее да започне порано од 36 часа по последната примена на сакубитрил/валсартан (видете ги деловите 4.3 и 4.5).

Истовремената примена на рацекадотрил, на mTOR-инхибитори (англиски: mammalian target of rapamycin) (на пример, сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и на вилдаглиптин може да доведе до зголемен ризик од појава на ангиоедем (на пример, појава на оток во дишните патишта или на јазикот, со или без тешкотии при дишењето) (видете го делот 4.5). Треба претпазливост кога се започнува терапија со рацекадотрил, со mTOR-инхибитори (на пример, сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и со вилдаглиптин кај пациенти кои веќе земаат АКЕ-инхибитор.

Десензибилизација

Ретко кај пациенти кои примаат АКЕ-инхибитори во тек на десензибилизација со отров од хименоптера (на пример, отров од пчела или од оса) се забележани анафилактоидни реакции кои го загрозуваат животот. Овие реакции може да се избегнат со привремено прекинување на терапијата со АКЕ-инхибитори пред секоја десензибилизација.

Неутропенија/агранулоцитоза

Неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија и анемија се забележани кај пациентите кои примале АКЕ-инхибитори. Кај пациенти со нормална бубрежна функција и без други компликации, неутропенија се појавува ретко. Неутропенија и агранулоцитоза се реверзibilни по прекин на терапијата со АКЕ-инхибитори.

Лизиноприл треба да се применува со голема претпазливост кај пациентите со колагени васкуларни болести, кај пациентите на имunosупресивна терапија, при лекување со алопуринол или со прокаинамид, или при комбинација на овие отежнувачки фактори, особено ако веќе постои нарушена бубрежна функција. Некои од овие пациенти развиваат тешка инфекција, која во некои случаи не одговара на интензивна антибиотска терапија. Ако лизиноприл се применува кај овие пациенти, се советува периодично следење на бројот на бели крвни зрнца, а пациентите треба да се упатат да пријават кој било знак на инфекција.

Расна припадност

АКЕ-инхибиторите предизвикуваат повисока стапка ангиоедем кај пациентите од црната раса во однос на другите раси.

Како и другите АКЕ-инхибитори, лизиноприлот може да биде помалку ефикасен во снижувањето на крвниот притисок кај пациентите од црната отколку кај припадниците на другите раси, веројатно заради поголемата честота на ниско ниво на ренин кај хипертензивните пациенти од црна раса.

Кашлица

Кашлица е забележана при употреба на АКЕ-инхибитори. Карактеристична е непродуктивна, перзистентна кашлица која се повлекува по прекин на терапијата. При диференцијална дијагноза на кашлица треба да се земе предвид кашлица предизвикана од АКЕ-инхибитори.



Литиум

Комбинација на АКЕ-инхибитори и литиум главно не се препорачува (видете го делот 4.5).

Антидопинг тест

Хидрохлортијазидот кој е содржан во овој лек може да предизвика позитивен аналитички резултат на антидопинг тест.

Бременост

Лекувањето со АКЕ-инхибитори не би требало да се почне во тек на бременост. Пациентките кои планираат да забременат треба да ја заменат терапијата со АКЕ-инхибитори со други антихипертензивни лекови кои имаат докажан безбедоносен профил во бременоста, освен во случај кога терапијата со АКЕ-инхибитори е неопходна. По потврдување на бременоста, терапијата со АКЕ-инхибитори треба веднаш да се прекине и, доколку е можно, треба да се почне со алтернативна терапија (видете ги деловите 4.3 и 4.6).

Хороидален излив, акутна миопија и секундарен глауком со затворен агол

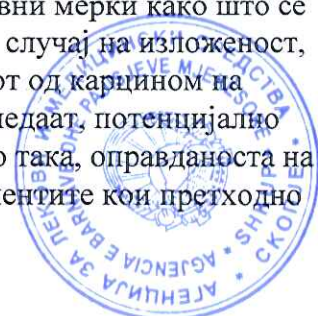
Лековите кои содржат сулфонамид или деривати на сулфонамид може да предизвикаат идиосинкратична реакција која може да резултира со хороидален излив со дефект во видното поле, минлива миопија и акутен глауком со затворен агол. Симптомите вклучуваат акутно намалување на острината на видот или болка во очите и вообичаено може да се појават од неколку часа до неколку недели по земањето на лекот. Нелекувањето на акутниот глауком со затворен агол може да доведе до траен губиток на видот. Примарен третман е да се прекине земањето на лекот што е можно поскоро. Може да се земе предвид и навремен медицински или хируршки третман, доколку очниот притисок не се стави под контрола.

Ризик фактори за развој на акутен глауком со затворен агол може да вклучуваат постоење на анамнеза за алергија на сулфонамиди или пеницилин.

Немеланомски карцином на кожата

Зголемен ризик од немеланомски карцином на кожата (анг. non-melanoma skin cancer, NMSC) [карцином на базалните клетки (BCC) и сквамозен карцином (SCC)] при зголемување на кумулативната доза на изложеност на хидрохлортијазид (HCTZ) е забележан во две епидемиолошки студии според Данскиот национален регистар за карцином. Фотосензибилизирачкото дејство на хидрохлортијазид може да претставува потенцијален механизам за настанување NMSC.

Пациентите кои примаат хидрохлортијазид треба да бидат информирани за ризикот од појава на NMSC и треба да се советуваат редовно да ја проверуваат својата кожа поради можна појава на нови лезии и веднаш да ја пријават секоја сомнителна лезија на кожата. Пациентите треба да се советуваат за можните превентивни мерки како што се ограничена изложеност на сончева светлина и на УВ-зраци и, во случај на изложеност, треба да користат соодветна заштита, со цел да се намали ризикот од карцином на кожата. Сомнителните лезии на кожата треба веднаш да се прегледаат, потенцијално вклучувајќи и хистолошка анализа на биоптиран материјал. Исто така, оправданоста на употребата на хидрохлортијазид треба да се преиспита кај пациентите кои претходно имале NMSC (видете го делот 4.8).



Акутна респираторна токсичност

По земање на хидрохлоротијазид, пријавени се многу ретки тешки случаи на акутна респираторна токсичност, вклучително и акутен респираторен дистрес синдром (АРДС). Белодробниот едем типично се развива во рок од неколку минути до неколку часа по земање на хидрохлоротијазид. На почетокот симптомите вклучуваат диспнеја, треска, влошување на белодробната функција и хипотензија. Ако постои сомнеж за АРДС, лекот Скоприл плус треба да се прекине и да се даде соодветен третман. Хидрохлоротијазид не треба да се дава на пациенти кои претходно имале АРДС како резултат на примена на хидрохлоротијазид.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Литиум

Реверзибилно зголемување на концентрациите на литиум во серумот и токсичност се пријавени во текот на истовремена примена на литиум со АКЕ-инхибитори. Диуретиците и АКЕ-инхибиторите го намалуваат реналниот клиренс на литиумот и го зголемуваат ризикот од неговата токсичност. Зтоа не се препорачува комбинацијата на лизиноприл и хидрохлоротијазид со литиум, и потребно е внимателно следење на нивото на литиум во серумот, ако се покаже дека примената на оваа комбинација е неопходна (видете го делот 4.4).

Диуретици што штедат калиум, додатоци на калиум или замена за соли што содржи калиум

Иако серумскиот калиум вообичаено останува во нормални граници, кај некои пациенти кои се лекуваат со лизиноприл/хидрохлоротијазид може да се појави хиперкалиемија. Ефектот на губење на калиумот предизвикан од тијазидните диуретици се намалува со ефектот на зачувување на калиумот од страна на лизиноприлот. Употребата на диуретици што го штедат калиумот (на пр. спиронолактон, тријамтерен или амилорид), додатоци на калиум, или замена за соли што содржи калиум, особено кај пациенти со нарушена бубрежна функција или со дијабетес мелитус, може да доведе до значително покачување на серумскиот калиум. Треба да се внимава и кога лизиноприл/хидрохлоротијазид се зема истовремено со други лекови што го зголемуваат нивото на серумскиот калиум, како што се триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), бидејќи познато е дека триметопримот може да дејствува како диуретик што штеди калиум, како што е амилоридот. Поради тоа, комбинацијата на лизиноприл/хидрохлоротијазид со гореспоменатите лекови не се препорачува.

Ако е индицирана истовремена употреба, тогаш тие треба да се употребуваат претпазливо и со често контролирање на серумскиот калиум (видете го делот 4.4).

Циклоспорин

Може да се појави хиперкалиемија поради истовремена употреба на АКЕ-инхибитори со циклоспорин. Се препорачува следење на нивото на серумскиот калиум.

Хепарин

Може да се појави хиперкалиемија поради истовремена употреба на АКЕ-инхибитори со хепарин. Се препорачува следење на нивото на серумскиот калиум.



Лекови кои предизвикуваат аритмија од типот Torsades de pointes

Заради ризикот од хипокалиемија особено внимание е потребно при истовремена примена на хидрохлортијазид и лекови кои предизвикуваат аритмија од типот Torsades de pointes, на пр. некои антиаритмици, антипсихотици и други лекови за кои се знае дека предизвикуваат Torsades de pointes.

Трициклични антидепресиви/антипсихотици/анестетици

Истовремената примена на некои анестетици, трициклични антидепресиви и антипсихотици со АКЕ-инхибитори може да предизвика понатамошно снижување на крвниот притисок (видете го делот 4.4).

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), вклучувајќи ацетилсалицилна киселина

Долготрајната примена на НСАИЛ (вклучувајќи селективни циклооксигеназа-2 инхибитори) може да ги намали антихипертензивните и диуретските ефекти на АКЕ-инхибиторите и на тијазидните диуретици. НСАИЛ и АКЕ-инхибиторите имаат адитивен ефект на зголемување на нивото на калиум во серумот и можат да предизвикаат намалување на бубрежната функција. Овие ефекти се обично реверзибилни. Ретко, може да дојде до акутна бубрежна инсуфициенција, особено кај пациентите со нарушена бубрежна функција, како што се постари лица или дехидрирани лица.

Злато

Нитритидни реакции (симптоми на вазодилатација, вклучувајќи црвенило на лицето, мачнина, вртоглавица и хипотензија, кои може да бидат многу тешки) по парентерална примена на злато (на пример, натриум ауротиомалат) почесто се забележуваат кај пациенти кои се лекуваат со АКЕ-инхибитори.

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците можат да го намалат антихипертензивниот ефект на АКЕ-инхибиторите.

Други антихипертензивни лекови

Истовремената примена на други антихипертензивни лекова може го зголеми хипотензивниот ефект на лизиноприл и на хидрохлортијазид. Истовремената примена на нитроглицерин и на други нитрати или други вазодилататори може уште повеќе да го намали крвниот притисок.

Антидијабетици

Епидемиолошките студии покажале дека истовремената примена на АКЕ-инхибиторите и на антидијабетиците (инсулин, орални хипогликемици) може да го зголеми ефектот на снижување на нивото на гликоза во крвта со зголемен ризик од хипогликемија. Ова се случува обично во првите недели од комбинираната терапија и кај пациенти со нарушена бубрежна функција. Долготрајните контролирани клинички студии со лизиноприл не го потврдуваат ова и не го исклучуваат од употреба лизиноприлот кај пациенти со дијабетес. Но, сепак овие пациенти треба да се контролираат (видете подолу за информација која се однесува на антидијабетиците и на тијазидните диуретици).

Двојна блокада на системот ренин-ангиотензин-алдостерон

Податоците од клиничките испитувања покажале дека двојна блокада на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС) со комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, блокатори на рецепторите на ангиотензин II или алискирен е поврзана со поголема честота на штетни појави како што се хипотензија, хиперкалиемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи акутна инсуфициенција на бубрезите) во споредба со употреба на само еден лек кој дејствува на РААС (видете ги деловите 4.3, 4.4 и 5.1).

Амфотерицин В (парентерално), карбеноксолон, кортикостероиди, кортикотропин (АСТН) или стимулантни лаксативи

Хидрохлортијазидот може да го интензивира електролитниот дисбаланс, особено хипокалиемијата.

Соли на калциум

Зголемување на нивото на серумскиот калциум заради намалено излучување може да се појави при истовремена примена со тијазидни диуретици.

Кардиотонични гликозиди

Хипокалиемијата предизвикана од примена на тијазидни диуретици може да го засили токсичниот ефект на дигиталис.

Холестирамин и холестипол

Холестираминот и холестиполот можат да ја одложат или да ја намалат апсорпцијата на хидрохлортијазид. Затоа сулфонамидните диуретици треба да се земаат најмалку 1 час пред или 4 – 6 часа по земањето на овие лекови.

Недеполаризирачки мускулни релаксанти (на пример, тубокурарин хлорид)

Хидрохлортијазидот може да го зголеми ефектот на овие лекови.

Соталол

Хипокалиемијата предизвикана од примена на тијазиди може да го зголеми ризикот од аритмии предизвикани од соталол.

Алопуринол

Истовремената примена на АКЕ-инхибитори со алопуринол може да го зголеми ризикот од оштетување на бубрезите и го зголемува ризикот од леукопенија.

Цитостатици, имуносуопресиви, прокаинамид

Истовремената примена на АКЕ-инхибиторите со овие лекови може да го зголеми ризикот од леукопенија (видете го делот 4.4)

Алкохол

Алкохолот може да го зголеми хипотензивниот ефект на сите антихипертензивни лекови.

Антациди

Предизвикуваат намалена биорасположливост на АКЕ-инхибиторите.



Пресорни амини (на пример, епинефрин [адреналин])

Истовремената употреба може да доведе до можно намалување на одговорот на пресорните амини, но не толку значајно за да се исклучи нивната употреба.

Барбитурати и наркотици

Може да дојде до потенцирање на ортостатската хипотензија.

Лекови што го зголемуваат ризикот од појава на ангиоедем

Истовремената употреба на АКЕ-инхибитори со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана, бидејќи може да се зголеми ризикот од ангиоедем (видете ги деловите 4.3 и 4.4).

Истовремената употреба на АКЕ-инхибитори со рацекадотрил, со mTOR-инхибитори (на пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и со вилдаглиптин може да доведе до зголемен ризик за појава на ангиоедем (видете го делот 4.4).

Други супстанции

Индометацинот може да го намали антихипертензивниот ефект на Скоприл плус при нивна истовремена употреба. Антихипертензивниот ефект на Скоприл плус може да се потенцира при истовремена употреба со супстанции кои предизвикуваат постурална хипотензија.

4.6 Бременост и доене

Бременост

АКЕ-инхибитори

Не се препорачува примена на АКЕ-инхибиторите во текот на првиот триместер од бременоста (видете го делот 4.4.). Примената на АКЕ-инхибитори во текот на вториот и на третиот триместер од бременоста е контраиндицирана (видете ги деловите 4.3. и 4.4.).

Епидемиолошките податоци кои се однесуваат на ризикот од тератогено дејство на АКЕ-инхибиторите во тек на првиот триместер од бременоста не се одлучувачки; меѓутоа, дури и малку зголемен ризик не може да се исклучи. Ако примената на АКЕ-инхибитори во терапијата не е неопходна, пациентките кои планираат да забременат би требало да ја заменат терапијата со АКЕ-инхибитори со други антихипертензивни лекови, кои имаат докажан безбедоносен профил во бременоста.

По утврдувањето на бременост, лекувањето со АКЕ-инхибитори треба веднаш да се прекине и, доколку е можно, треба да се почне со алтернативна терапија.

Познато е дека примената на АКЕ-инхибиторите во текот на вториот и на третиот триместер од бременоста предизвикува хумана фетотоксичност (намалена бубрежна функција, олигохидрамнион, нарушено окостување на черепот) и неонатална токсичност (бубрежна инсуфициенција, хипотензија и хиперкалиемија) (видете го делот 5.3.).

Доколку лекот се применува во вториот триместар од бременоста, се препорачува ултразвучен преглед на бубрежната функција и на черепот. Новороденчињата чии мајки употребувале АКЕ-инхибитори во текот на бременоста треба внимателно да се следат заради можна појава на хипотензија (видете ги деловите 4.3. и 4.4.).



Хидрохлортијазид

Искуствата за примена на хидрохлортијазид во текот на бременоста се ограничени, особено во текот на првиот триместар од бременоста. Испитувањата на животни се недоволни.

Хидрохлортијазидот ја минува плацентата. На основа на фармаколошкиот механизам на дејствување, примена на хидрохлортијазид во текот на вториот и на третиот триместар од бременост може да ја загрози фето-плацентарната перфузија и може да предизвика фетотоксични и неонатални ефекти, како што се: иктерус, нарушена рамнотежа на електролитите и тромбоцитопенија.

Доколку не дејствува поволно на самиот тек на болеста, хидрохлортијазидот не треба да се применува за лекување едеми и хипертензија во бременоста или прееклампсија, заради ризикот од намалување на волуменот на плазмата и хипоперфузија на плацентата.

Хидрохлортијазид не треба да се применува за лекување есенцијална хипертензија кај трудници, освен во ретки случаи кога не може да се примени ниеден друг лек.

Доење

АКЕ-инхибитори

Бидејќи не постојат податоци за примена на лизиноприл и на хидрохлортијазид во периодот на доењето, нивната примена не се препорачува, и потребно е да се примени алтернативен лек со утврдена безбедност, особено при доење новороденчиња или предвреме родени бебиња.

Хидрохлортијазид

Хидрохлортијазидот се излачува во мајчиното млеко во мали количини. Тијазидите во високи дози предизвикуваат интензивна диуреза која може да го инхибира создавањето млеко. Употребата на лекот Скоприл плус во текот на доењето не се препорачува.

Доколку лекот Скоприл плус се користи во текот на доењето, дозите треба да бидат колку што е можно пониски.

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракувањето со машини

Како и другите антихипертензивни лекови кои содржат комбинација на лизиноприл и хидрохлортијазид, така и Скоприл плус може да има благо до умерено дејство врз способноста за управување со моторни возила и за ракување со машини. Тоа се однесува особено на почетокот на терапијата, кога се менува дозата на лекот или ако лекот се применува истовремено со алкохол, но овие ефекти на лекот зависат и од индивидуалната осетливост.

При возење моторни возила или при ракување со машини треба да се има предвид дека повремено може да се појават вртоглавица или замор.

4.8 Несакани дејства

Лизиноприл и/или хидрохлортијазид обично добро се поднесуваат. Во клиничките студии, несаканите дејства обично биле благи и минливи, и во најголем број случаи не е потребно прекинување на терапијата. Несаканите дејства кои биле забележани се ограничени на оние кои претходно се пријавени со лизиноприл или со хидрохлортијазид.

Следните несакани дејства се забележани и се пријавени во текот на лекувањето со лизиноприл и/или со хидрохлортијазид, и тоа според следната честота: многу чести ($\geq$



10 %); чести ($\geq 1\%$, $< 10\%$); не многу чести ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$); ретки ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$); многу ретки ($< 0,01\%$), со непозната честота (честотата на појавување не може да се процени од расположливите податоци).

Најчести пријавени несакани дејства се кашлица, вртоглавица, хипотензија и главоболка, а може да се појават кај 1 до 10 % пациенти.

Лизиноприл

Нарушувања на крвта и на лимфниот систем	
Ретки	намалување на хемоглобинот, намалување на хематокритот
Многу ретки	депресија на коскената срцевина, анемија, тромбоцитопенија, леукопенија, неутропенија, агранулоцитоза (видете го делот 4.4), хемолитична анемија, лимфаденопатија, автоимуно заболување
Метаболични и нутритивни нарушувања	
Многу ретки	хипогликемија
Нарушувања на нервниот систем и психијатриски нарушувања	
Чести	вертоглавица, главоболка, синкопа
Не многу чести	парестезија, вертиго, нарушувања на вкусот, нарушувања на сонот, нарушувања на расположението
Ретки	ментална конфузија
Непозната честота	симптоми на депресија
Кардиоваскуларни и васкуларни нарушувања	
Чести	ортостатски ефекти (вклучувајќи и ортостатска хипотензија)
Не многу чести	инфаркт на миокардот или мозочен удар, секундарно поради изразита хипотензија кај високо ризични пациенти (видете го делот 4.4), палпитации, тахикардија, Рејнов синдром
Непозната честота	зацрвенување
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
Чести	кашлица (видете го делот 4.4)
Не многу чести	ринитис
Многу ретки	бронхоспазма, синуситис, алергиски алвеолит/еозинофилна пневмонија
Гастроинтестинални нарушувања	
Чести	диареја, повраќање
Не многу чести	гадење, болки во стомакот и тешкотии со варењето на храната
Ретки	сува уста
Многу ретки	панкреатитис, интестинален ангиоедем
Хепатобилијарни нарушувања	
Не многу чести	покачување на хепаталните ензими и билирубин
Многу ретки	хепатитис – хепатоцелуларна или холестатска жолтица и хепатална инсуфициенција (видете го делот 4.4)*
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	
Не многу чести	исип на кожата, пруритус
Ретки	хиперсензитивност/ангионевротски едем: ангионевротски едем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот, на глотисот и/или на

	ларинксот (видете го делот 4.4); уртикарија; алопеција; псоријаза
Многу ретки	дијафореза, пемфигус, токсична епидермална некролиза, Стивенс-Джонсон-ов синдром, еритема мултиформе, кутан псевдолимфом**
Ренални и уринарни нарушувања	
Чести	ренална дисфункција
Ретки	уремија, акутна ренална слабост
Многу ретки	олигурија/анурија
Нарушувања на репродуктивниот систем и на градите	
Не многу чести	импотенција
Ретки	гинекомастија
Ендокрини нарушувања	
Ретки	синдром на неадекватна секреција на антидиуретичкиот хормон (SIADH)
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација	
Не многу чести	астенија, замор
Испитувања	
Не многу чести	покачување на уреата во крвта, покачување на креатининот во серумот, хиперкалиемија
Ретки	хипонатриемија

* Многу ретко, кај некои пациенти е забележано напредување на хепатитисот којшто довел до оштетувања на црниот дроб. Ако во текот на лекувањето со комбинацијата лизиноприл и хидрохлортијазид се појави жолтица или значајно зголемување на хепаталните ензими, лекувањето треба да се прекине и треба да се преземат соодветни мерки.

**Опишан е синдром којшто вклучува еден или повеќе од следните симптоми: треска, васкулитис, мијалгија, артралгија/артритис, позитивни антинуклеарни антители (ANA), забрзана седиментација на црвените крвни клетки (ESR), еозинофилија и леукоцитоза, исип, фотосензитивност или други дерматолошки манифестации.

Хидрохлортијазид

Инфекции и инфестации	
Непозната фреквенција	сијалоаденитис
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем	
Непозната фреквенција	леукопенија, неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија, апластична анемија, хемолитична анемија, депресија на коскената срж
Метаболични и нутритивни нарушувања	
Непозната фреквенција	анорексија, хипергликемија, гликозурија, хиперурикемија, нарушена рамнотежа на електролитите (вклучувајќи хипонатриемија, хипокалиемија, хипохлоремична алкалоза и хипомагнезијемија), покачување на холестеролот и на триглицеридите, гихт, губење апетит
Психијатриски нарушувања	
Непозната фреквенција	немир, депресија, нарушувања на спиењето
Нарушувања на нервниот систем	
Непозната фреквенција	парестезија, зашеметеност

Нарушувања на видот	
Непозната фреквенција	ксантопсија, транзиторно заматување на видот, акутна миопија, акутен глауком со затворен агол, хороидален излив
Нарушувања на слухот и на лабиринтот	
Непозната фреквенција	вертиго
Кардиоваскуларни нарушувања	
Непозната фреквенција	постурална хипотензија
Васкуларни нарушувања	
Непозната фреквенција	некротизирачки ангинит (васкулитис, кожен васкулитис)
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
Многу ретки	акутен респираторен дистрес синдром (АРДС) (видете во делот 4.4)
Непозната фреквенција	респираторен дистрес (вклучувајќи пневмонија и белодробен едем)
Гастроинтестинални нарушувања	
Непозната фреквенција	иритација на стомакот, дијареја, констипација, панкреатитис
Хепатобилијарни нарушувања	
Непозната фреквенција	иктерус (интрахепатална холестатска жолтица)
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	
Непозната фреквенција	фотосензитивна реакција, исип, реакции слични на кожна форма на лупус еритематодес и реактивација на кожна форма на лупус еритематодес, уртикарија, анафилактичка реакција, токсична епидермална некролиза, пурпура
Мускулноскелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	
Непозната фреквенција	грчеви во мускулите, мускулна слабост
Ренални и уринарни нарушувања	
Непозната фреквенција	ренална дисфункција, ренална инсуфициенција
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација	
Непозната фреквенција	треска, слабост
Бенигни, малигни и неспецифицирани неоплазми (вклучувајќи цисти и полипи)	
Непозната фреквенција	немеланомски карцином на кожа (карцином на базалните клетки и сквамозен карцином)*

* Немеланомски карцином на кожата: врз основа на достапните податоци од епидемиолошките студии, забележана е поврзаност помеѓу NMSC и хидрохлоротијазид, зависна од кумулативната доза (видете го делот 4.4 и 5.1).

Пријавување несакани дејства

Ако забележите какво било несакано дејство, треба да го известите Вашиот лекар или фармацевт. Тоа го вклучува и секое можно несакано дејство кое не е наведено во ова упатство. Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите и во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства

(ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

Податоците за предозирање кај луѓето се ограничени. Симптоми поврзани со предозирање со АКЕ-инхибитори може да бидат: хипотензија, циркулаторен шок, нарушување на рамнотежата на електролитите, бубрежна инсуфициенција, хипервентилација, тахикардија, палпитации, брадикардија, вртоглавица, анскиозност и кашлица.

За терапија на предозирање се препорачува интравенска инфузија на физиолошки раствор. Ако се појави хипотензија, потребно е пациентот да се стави во лежечка положба. Ако е можно, исто така може да се земе предвид и примена на инфузија ангиотензин II и/или и.в. примена на катехоламини. Ако се реагира брзо по предозирањето, треба да се преземат мерки со цел да се елиминира лизиноприлот, како што се: повраќање, гастрична лаважа, примена на адсорбенти и натриум сулфат. Лизиноприлот може да се отстрани од крвта со хемодијализа (видетете го делот 4.4.). Примена на пејсмејкер е индицирана во случај на брадикардија резистентна на терапија. Се препорачува зачестено следење на виталните знаци, на вредностите на серумските електролити и на концентрацијата на креатининот.

Додатни симптоми на предозирање со хидрохлортијазидот се: зголемена диуреза, бесвесна состојба (на пример кома), конвулзии, пареза, срцева аритмија и бубрежна инсуфициенција.

За третман на брадикардија или на јака реакција на вагус се применува атропин. Доколку се применува и дигиталис, хипокалиемијата може да ја потенцира срцевата аритмија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: АКЕ-инхибитор и диуретик.

АТС код: C09BA03.

Скоприл плус има антихипертензивно и диуретско дејство. Лизиноприл и хидрохлортијазид се употребуваат самостојно или истовремено во терапија на хипертензија каде што нивното дејство е адитивно.

Лизиноприлот е инхибитор на ангиотензин-конвертирачкиот ензим (АКЕ). Резултат на инхибицијата на ангиотензина II е вазодилатација и пад на крвниот притисок.

Хидрохлортијазидот е диуретик и антихипертензив. Неговата самостојна употреба доведува до зголемување на секрецијата на ренин. Иако самиот лизиноприл е антихипертензив, дури и кај хипертензивни пациенти со ниска концентрација на ренин, истовремената примена со хидрохлортијазид резултира со поголемо намалување на крвниот притисок. Лизиноприлот го намалува губењето калиум, асоциран од хидрохлортијазид.

Две големи рандомизирани, контролирани студии (ONTARGET (анг. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (анг. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) ја испитувале примената на комбинацијата АКЕ-инхибитор со блокатор на рецепторите на ангиотензин II.

ONTARGET е студија спроведена кај пациенти кои во анамнезата имале кардиоваскуларна или цереброваскуларна болест, или дијабетес мелитус тип 2 придружено со докази за трајни оштетувања на органите. VA NEPHRON-D е студија спроведена кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и со дијабетичка нефропатија. Овие студии не покажале никаков значаен поволен ефект на бубрежниот и/или на кардиоваскуларниот исход и на смртноста, а во споредба со монотерапија биле воочени зголемен ризик од хиперкалиемија, акутно оштетување на бубрезите и/или хипотензија. Со обзир на нивните слични фармакодинамски својства, овие резултати се релевантни и за другите АКЕ-инхибитори и блокатори на рецепторите на ангиотензин II.

Затоа не смета АКЕ-инхибиторите и блокаторите на рецепторите на ангиотензин II да се употребуваат истовремено кај пациентите со дијабетичка нефропатија. ALTITUDE (анг. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) е студија осмислена за испитување на ползата од додавање алискирен на стандардната терапија со АКЕ-инхибитор или блокатор на рецепторот ангиотензин II кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и со хронична болест на бубрезите, со кардиоваскуларна болест или и со двете. Испитувањето било порано прекинато поради зголемениот ризик од несакан исход. Кардиоваскуларна смрт и мозочен удар биле бројчано почести во групата која примала алискирен отколку во групата која примала плацебо, а несакани настани и сериозни несакани настани од значење (хиперкалиемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) биле почесто забележани во групата која примала алискирен отколку во групата која примала плацебо.

Немеланомски карцином на кожата: врз основа на достапните податоци од епидемиолошките студии, забележана е поврзаност помеѓу NMSC и хидрохлоротијазид, зависна од кумулативната доза. Една студија вклучувала популација од 71 533 случаи на BCC и 8 629 случаи на SCC соодветно на 1 430 833, односно 172 462 контроли во популацијата. Големата употреба на хидрохлоротијазид ($\geq 50\,000$ mg кумулативно) е поврзана со коригиран OR од 1,29 (95 % CI: 1,23 - 1,35) за BCC и 3,98 (95 % CI: 3,68 - 4,31) за SCC. Забележана е јасна поврзаност помеѓу одговорот и кумулативната доза и за BCC и SCC. Друга студија укажува на можна поврзаност помеѓу ракот на усните (SCC) и изложеноста на хидрохлоротијазид: 633 случаи со рак на усните соодветно на 63 067 контроли во популацијата, со користење стратегија на примерок од ризик-групи (анг. risk-set sampling). Поврзаноста помеѓу одговорот и кумулативната доза е докажана со коригиран OR 2,1 (95 % CI: 1,7 - 2,6) со зголемување на OR 3,9 (3,0 - 4,9) за големата употреба на хидрохлоротијазид ($\sim 25\,000$ mg) и OR 7,7 (5,7 - 10,5) за највисоката кумулативна доза ($\sim 100\,000$ mg) (видете го делот 4.4).

5.2 Фармакокинетски својства

Лизиноприл

Во клиничките студии, максимални серумски концентрации на лизиноприл се појавуваат помеѓу 6 и 8 часа по перорална примена на лекот. Опаѓањето на серумските концентрации упатува на продолжена терминална фаза што не придонесува за акумулација на лекот. Оваа терминална фаза веројатно претставува заситено врзување

за АКЕ и не е пропорционална со дозата. Не е најдено дека лизиноприлот се врзува за други протеини во плазмата.

Лизиноприлот не подлежи на значаен метаболизам и се излачува во потполност непроменет, претежно во урината. Степенот на апсорпција на лизиноприл изнесува приближно 25 %, што се заклучува врз основа на количеството лизиноприл во урината добиена во текот на клиничките студии. Присуството на храна во гастроинтестиналниот тракт не дејствува на апсорпцијата на лизиноприлот.

При повеќекратно дозирање, лизиноприлот покажува ефективен полуживот на акумулирање од 12 часа.

Кај пациентите со ренална инсуфицијенција, расположливоста на лизиноприл е слична како и кај пациентите со нормална ренална функција сè додека вредностите на гломеруларната филтрација не изнесуваат 30 ml/min и помалку; по овие вредности максималната и просечната концентрација на лизиноприл во крвта се зголемува, се продолжува времето за постигнување максимални вредности и понекогаш се продолжува времето за постигнување динамичка рамнотежа. Студиите на животни покажуваат дека лизиноприл слабо ја минува крвно-мозочната бариера. Клинички значајни фармакокинетски интеракции не се забележани кога лизиноприл се користи истовремено со пропранолол, дигоксин или со хидрохлортијазид.

Хидрохлортијазид

Кога нивоата на хидрохлортијазид во плазмата се следат најмалку 24 часа, полуживотот во плазмата варира меѓу 5, 6 и 14,8 часа. Хидрохлортијазидот не се метаболизира, но се излачува брзо преку бубрезите. Најмалку 61 % од перорално земената доза се елиминира непроменета за 24 часа. Хидрохлортијазидот ја минува плацентарната бариера, но не и крвно-мозочната бариера.

Истовремено повеќекратно земање на лизиноприл и хидрохлортијазид има малку или никаков ефект на биорасположливоста на овие лекови. Таблетата со комбинирани лекови е биоеквивалентна со истовремена примена на одделните лекови.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Лизиноприл и хидрохлортијазид се лекови со добро етаблирана употреба.

Претклиничките податоци во голема мера се во согласност со клиничкото искуство. За репродуктивната токсичност, видете го делот 4.6.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Скоприл плус 20 mg/12,5 mg таблети

Манитол

Калциум хидроген фосфат, безводен

Пченкарен скроб

Прежелатинизиран скроб

Повидон

Боја 75E 172 (пигмент кафен железно оксид)

Магнезиум стеарат

Скоприл плус 20 mg/25 mg таблети

Манитол

Калциум хидроген фосфат, безводен

Пченкарен скроб

Прежелатинизиран скроб

Повидон

Магнезиум стеарат

Боја 30E 172 (пигмент црвен железо оксид)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3. Рок на употреба

Пет (5) години.

6.4 Начин на чување

Лекот не бара посебни услови за чување.

6.5 Изглед и содржина на пакувањето

Скоприл плус 20 mg/12,5 mg таблетите се спакувани во Al/PVC блистер, секој блистер содржи 10 таблети. Кутијата содржи 20 таблети (2 блистера) и упатство за корисникот. Скоприл плус 20 mg/25 mg таблетите се спакувани во Al/PVC блистер, секој блистер содржи 10 таблети. Кутијата содржи 20 таблети (2 блистера) и упатство за корисникот

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек и при употреба на лекот

Нема посебни барања.

Неискористениот производ или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје

бул. Александар Македонски 12

1 000 Скопје, Република Северна Македонија

тел.: +389 2 31 04 000

факс: +389 2 31 04 021

www.alkaloid.com.mk



8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВАТА НА РЕГИСТРАЦИЈА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Април 2022 г.



