

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОДОТ

SKOPRYL®/СКОПРИЛ® 5 mg, 10 mg или 20 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ НА ЛЕКОТ

Една таблета содржи 5 mg лизиноприл (во форма на лизиноприл дихидрат 5,445 mg).

Една таблета содржи 10 mg лизиноприл (во форма на лизиноприл дихидрат 10,890 mg).

Една таблета содржи 20 mg лизиноприл (во форма на лизиноприл дихидрат 21,780 mg).

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

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

* таблета

Скоприл 5 mg таблети: тркалезни, рамни, еднолично бледо жолти таблети со линија на прекршување од едната страна.

Скоприл 10 mg таблети: тркалезни, биконвексни, еднолично бледо жолти таблети со линија на прекршување од едната страна.

Скоприл 20 mg таблети: тркалезни, биконвексни, еднолично окер-розови таблети со линија на прекршување од едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Хипертензија

Терапија на хипертензија.

Срцева слабост

Терапија на симптоматска срцева слабост.

Акутен миокарден инфаркт

Краткотрајна (6-неделна) терапија на хемодинамски стабилни пациенти во тек на 24 часа од акутниот миокарден инфаркт.



Ренални компликации кај пациентите со дијабетес мелитус

Терапија на ренални болести кај хипертензивни пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и со почетна нефропатија (видете го делот 5.1).

4.2 Дозирање и начин на примена

Дозирање

Дозата треба да се приспособи индивидуално според состојбата на пациентот и според вредностите на крвниот притисок (видете го делот 4.4).

Хипертензија

Скоприл може да се употребува како монотерапија или во комбинација со други видови антихипертензивна терапија (видете ги деловите 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Почетна доза

Кај пациентите со хипертензија вообичаената почетна доза изнесува 10 mg еднаш дневно. Кај пациентите со силно изразена активација на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (особено кај реноваскуларна хипертензија, губење соли и течности, срцева декомпензација и тешка хипертензија) може да дојде до значаен пад на крвниот притисок по иницијалната доза. Кај тие пациенти се препорачува почетно дозирање од 2,5 до 5 mg и тоа треба да биде под медицински надзор. Кај пациентите со нарушена бубрежна функција потребна е помала доза (видете ја табелата 1).

Доза на одржување

Вообичаена ефективна доза е 20 mg дневно земена како единечна дневна доза. Ако посакуваниот тераписки ефект не може да се постигне во период од 2 до 4 недели со одреденото ниво на дозата, тогаш дозата може да се зголемува. Максимална препорачана доза е 80 mg дневно.

Пациенти на терапија со диуретици

Можно е да се појави симптоматска хипотензија на почетокот на дозирањето. Оваа појава е поверојатна кога се воведува Скоприл на веќе постоечка терапија со диуретици. Потребно е да се обрне внимание кај овие пациенти, затоа што кај нив може да дојде до губење течности и соли.

Ако е можно, диуретикот треба да се прекине 2 – 3 дена пред започнувањето на терапијата со Скоприл. Кај хипертензивни пациенти кај кои диуретикот не смее да се прекине, терапијата со Скоприл се започнува со доза од 5 mg. Кај овие пациенти потребно е внимателно следење на реналната функција и на нивото на калиум во серумот. Следната доза Скоприл треба да се приспособи според крвниот притисок. Доколку е потребно, диуретикот може повторно да се вклучи во терапијата (видете ги деловите 4.4 и 4.5)

Приспособување на дозата при нарушена бубрежна функција

Кај пациенти со нарушување на бубрежната функција дозата треба да се приспособи врз основа на креатинин-клиренсот, како што е наведено во табелата 1.



Табела 1. Приспособување на дозата при нарушена бубрежна функција

Креатинин-клиренс (ml/min)	Почетна доза (mg/ден)
Под 10 ml/min (вклучувајќи пациенти на дијализа)	2,5 mg*
10 – 30 ml/min	2,5 – 5 mg
31 – 80 ml/min	5 – 10 mg

*Дозата и/или фреквенцијата на аплицирање треба да се приспособи според вредностите на крвниот притисок

Дозата може да се зголемува сè до постигнување на контрола врз крвниот притисок или до максимални 40 mg дневно.

Употреба кај педијатриски пациенти со хипертензија на возраст од 6 до 16 години
Препорачана почетна доза е 2,5 mg еднаш на ден кај пациенти од 20 до < 50 kg, и 5 mg кај пациенти ≥ 50 kg. Дозата треба индивидуално да се приспособи до најмногу 20 mg дневно кај пациенти со тежина од 20 до < 50 kg, и 40 mg кај пациенти ≥ 50 kg. Дозите поголеми од 0,61 mg/kg (или над 40 mg) не се истражувани кај педијатриски пациенти (видете го делот 5.1).

Кај деца со намалена бубрежна функција потребна е помала почетна доза или продолжен интервал.

Срцева слабост

Кај пациентите со симптоматска срцева слабост Скоприл треба да се употребува како адјувантна терапија со диуретици, и каде што е соодветно, со дигиталис или со бета-блокатори. Скоприл може да се воведо со доза од 2,5 mg еднаш дневно, под медицински надзор, за да се детерминира почетниот ефект врз крвниот притисок. Дозата Скоприл треба да се зголемува:

- преку покачувања не поголеми од 10 mg;
- во интервали не пократки од две недели;
- до највисока доза која пациентот ја толерира, а која изнесува максимум 35 mg еднаш дневно.

Приспособување на дозата се базира на индивидуалниот одговор на пациентот.

Кај пациентите со висок ризик од развој на симптоматска хипотензија, на пр. пациенти кај кои постои губење соли со или без хипонатриемија, пациенти со хиповолемија, пациенти кои примаат диуретици со силно дејство, доколку е можно, треба да се направи корекција на овие состојби пред започнувањето на терапија со Скоприл. Неопходно е редовно следење на бубрежната функција и на калиумот во серумот (видете го делот 4.4).

Акутен инфаркт на миокардот

Пациентите треба да добијат соодветна стандардна препорачана терапија, со тромболитици, аспирин и со бета-блокатори. Интравенската или трансдермалната употреба на глицерил тринитрат е компатибилна со Скоприлот.

Почетна доза (првите три дена по настанување на инфарктот)

Терапијата со Скоприл може да започне во текот на 24 часа од појавата на симптомите. Со терапија не треба да се започнува доколку систолниот крвен притисок е под 100 mm Hg. Првата доза Скоприл е 5 mg орално, по што следат уште 5 mg по 24 часа, 10 mg по 48 часа и понатаму по 10 mg еднаш дневно. Кај



пациентите со низок систолен крвен притисок (120 mm Hg или понизок) треба да се даде пониска доза – 2,5 mg орално (видете го делот 4.4).

Кај случаи на нарушена бубрежна функција (креатинин клиренс < 80 ml/min), почетната доза Скоприл треба да се приспособи според вредностите на креатинин клиренсот (видете ја табелата 1).

Доза на одржување

Дозата на одржување изнесува 10 mg дневно. При појава на хипотензија (систолен крвен притисок 100 mm Hg или понизок) дневната доза на одржување од 5 mg, ако има потреба, може да биде привремено намалена на 2,5 mg. При појава на пролонгирана хипотензија (систолен крвен притисок понизок од 90 mm Hg подолго од 1 час), Скоприлот треба да се прекине.

Дозирањето кај пациенти со акутен инфаркт на миокардот треба да трае 6 недели, а потоа се прави повторна евалуација. Кај пациентите кои развиле симптоми на срцева слабост треба да се продолжи со Скоприл.

Ренални компликации кај дијабетес

Кај хипертензивни пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и со почетна нефропатија, дозата изнесува 10 mg еднаш дневно. Дозата Скоприл може да биде зголемена до 20 mg еднаш дневно, ако е неопходно, за да се постигне дијастолен крвен притисок под 90 mm Hg при седење.

Кај случаи на нарушена бубрежна функција (креатинин клиренс < 80 ml/min), почетната доза Скоприл треба да се приспособи според вредностите на креатинин-клиренсот (видете ја табелата 1).

Педијатриска популација

Постои ограничено искуство за ефикасноста и безбедноста од примена на лекот кај хипертензивни деца над 6-годишна возраст, но нема искуство од примена на лекот кај другите индикации (видете го делот 5.1).

Скоприл не се препорачува кај деца при други индикации, освен при хипертензија. Скоприл не се препорачува кај деца под 6-годишна возраст ниту кај деца со тешка бубрежна инсуфициенција (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (видете го делот 5.2).

Постари лица

Во клиничките студии не постојат докази дека возраста влијае на ефикасноста и на безбедносниот профил на лекот. Доколку возраста е поврзана со намалување на реналната функција, треба да се следат насоките дадени во табелата 1 за да се одреди почетната доза на Скоприл. Дозата треба да биде приспособена во зависност од постигнатиот ефект на крвниот притисок.

Употреба кај пациенти по трансплатација на бубрег

Нема искуства за примена на лизиноприл кај пациенти со неодамна извршена трансплатација на бубрег. Затоа, употребата на Скоприл кај овие пациенти не се препорачува.

Начин на примена

Таблетите Скоприл се наменети за орална употреба и може да се употребуваат пред оброк, во тек на оброкот или по оброк.



Скоприл треба да се применува како единечна дневна доза. Како и другите лекови што се применуваат во единечна дневна доза, така и лекот Скоприл треба да се зема во приближно исто време секој ден.

4.3 Контраиндикации

- преосетливост на лизиноприл нанекоја друга состојка на лекот (наведени во делот 6.1), како и преосетливост на кој било друг инхибитор на ангиотензин-конвертирачкиот ензим (АКЕ);
- ангионевротски едем поврзан со претходна примена на АКЕ-инхибитори во анамнеза;
- херeditарен или идиопатски ангиоедем;
- втор и трет триместар на бременост (видете ги деловите 4.4 и 4.6);
- истовремената примена на лекот Скоприл со лекови што содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес мелитус или со намалена бубрежна функција ($\text{ГФР} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (видете ги деловите 4.5 и 5.1);
- истовремена употреба на сакубитрил/валсартан. Со терапијата со Скоприл 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 е забележана ретко кај некомплицирани хипертензивни пациенти. Кај пациентите со хипертензија кои примаат лизиноприл, поверојатно е до ова да дојде кај пациенти кај кои дошло до губење течности предизвикано од терапијата со диуретици, диета со ограничен внес на соли, дијализа, дијареја или повраќање или ако пациентот има сериозна ренин-зависна хипертензија (видете ги деловите 4.5 и 4.8).

Кај пациентите со срцева слабост кои придружно имале или немале бубрежна инсуфициенција, забележена е симптоматска хипотензија. Тоа најверојатно се манифестира кај пациентите со срцева слабост од повисок степен, што се покажува со употребата на високи дози диуретици на Хенлеовата петелка, хипонатриемија или оштетување на бубрежната функција. Кај пациентите кои имаат зголемен ризик за симптоматска хипотензија треба внимателно да се следи започнувањето на терапијата и приспособувањето на дозата. Исто така, внимателно и со чест надзор лекот треба да се применува и кај пациенти со исхемично срцево и цереброваскуларно заболување кај кои изразитата хипотензија може да доведе до инфаркт на миокардот или до цереброваскуларен инсулт.

Ако настане хипотензија, пациентот треба да се смести во легната положба и, доколку е потребно, треба да се даде интравенска инфузија со физиолошки раствор натриум хлорид. Минливиот хипотензивен одговор не претставува контраиндикација за понатамошните дози кои може да бидат дадени, вообичаено, по зголемувањето на крвниот притисок со волумен експандери.

Кај некои пациенти со срцева болест кои имаат нормален или низок крвен притисок може да дојде до дополнително намалување на систолниот крвен притисок при употреба на лизиноприл. Овој ефект се очекува и обично не е причина за прекин на терапијата. Доколку хипотензијата стане симптоматска, може да биде неопходно намалување на дозата или прекин на терапијата со лизиноприл.



Хипотензија при акутен инфаркт на миокардот

Терапијата со лизиноприл не смее да се започне кај пациенти со акутен инфаркт на миокардот кои се под ризик од понатамошно сериозно хемодинамиско влошување по третманот со вазодилататори. Тоа се пациенти со систолен крвен притисок 100 mm Hg или понизок, или со кардиоген шок. Во текот на првите 3 дена по инфарктот дозата треба да се намали ако систолниот крвен притисок е 120 mm Hg или понизок. Дозите на одржување треба да се намалат на 5 mg или привремено на 2,5 mg ако систолниот крвен притисок е 100 mmHg или понизок. Ако хипотензијата перзистира (систолен крвен притисок под 90 mm Hg подолго од 1 час) тогаш употребата на лизиноприл треба да се прекине.

Аортна и митрална валвуларна стеноза/хипертрофична кардиомиопатија

Како и другите АКЕ-инхибитори, лизиноприл треба да се дава со претпазливост кај пациентите со митрална валвуларна стеноза и со опструкција во ежекционата фракција на левата комора, како аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатија.

Нарушена бубрежна функција

Во случај на бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс < 80 ml/min) почетната доза лизиноприл треба да се приспособи во согласност со постојниот креатинин клиренс на пациентот (видете ја табелата 1 во делот 4.2.). Рутинското мониторирање на калиумот и на креатининот е дел од нормалната медицинска пракса кај овие пациенти.

Кај пациентите со срцева слабост, хипотензијата која следи при започнувањето со терапија со АКЕ-инхибитори може да доведе до дополнително нарушување на реналната функција. Како пријавена манифестација во ваков случај се наведува акутната ренална инсуфициенција, вообичаено реверзибилна.

Кај некои пациенти со билатерална стеноза на реналната артерија или кај пациенти со стеноза на артеријата кои имаат еден бубрег, кои се третирани со инхибитори на ангиотензин-конвертирачкиот ензим, забележано е покачување на уреата во крвта и креатининот во серумот, кои обично се реверзибилни по прекин на терапијата. Ова посебно е вообичаено кај пациенти со ренална инсуфициенција. Доколку е присутна и реноваскуларна хипертензија, постои зголемен ризик од тешка хипотензија и од бубрежна инсуфициенција. Кај овие пациенти лекувањето треба да се започне под строг медицински надзор, со ниски дози и со внимателно титрирање на дозата.

Бидејќи терапијата со диуретици може да биде фактор кој придонесува за наведеното, таа треба да се прекине и внимателно да се следи бубрежната функција во текот на првите недели од лекувањето со Скоприл.

Кај некои хипертензивни пациенти без преегзистирачка очигледна ренална васкуларна болест е забележано покачување на уреата во крвта и на серумскиот креатинин, што вообичаено е минорно и минливо, особено кога лизиноприл се дава во комбинација со диуретик. Ова е поверојатно да се појави кај пациенти со преегзистирачко нарушување на реналната функција. Можно е да се појави потреба од намалување на дозата и/или прекинување на диуретикот и/или лизиноприлот.

При акутен инфаркт на миокардот терапијата со лизиноприл не треба да се започне кај пациенти со манифестна ренална дисфункција кај кои концентрацијата на серумскиот креатинин надминува 177 micromol/l и/или протеинурија која надминува 500 mg/24 h. Во случај на развој на ренална инсуфициенција во текот на терапијата со лизиноприл (ако концентрацијата на серумскиот креатинин надминува 265



micromol/l или дуплирање на вредностите во однос на почетните), тогаш докторот треба да размислува за прекин на терапијата со Скоприл.

Хиперсензитивност/ангиоедем

Ангиоедем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот, глотисот и/или на ларинксот се пријавени ретко при употреба на инхибитори на ангиотензин-конвертирачкиот ензим, вклучувајќи го и лизиноприлот. Ова може да се случи во кое било време во текот на терапијата. Во вакви случаи лизиноприлот треба веднаш да се прекине и да се обезбеди соодветно лекување и следење на пациентот до комплетно повлекување на симптомите пред неговото отпуштање. Дури и во оние случаи каде е вклучено само отекување на јазикот, без респираторен дистрес, може да биде потребна продолжена опсервација на пациентите бидејќи третманот со антихистаминици и кортикостероиди може да е недоволен.

Многу ретко се пријавени фатални случаи поради ангиоедем поврзан со ларингеален едем или со едем на јазикот. Пациентите кај кои постои зафаќање на јазикот, глотисот или на ларинксот се со најголема веројатност да развијат опструкција на дишните патишта, особено оние пациенти со историја за операција на дишните патишта. Во такви случаи треба веднаш да се употреби соодветна терапија. Ова вклучува употреба на адреналин и/или одржување на проодноста на дишните патишта на пациентот. Пациентот треба да биде под строга лекарска контрола сè до комплетно повлекување на симптомите.

АКЕ-инхибиторите кај пациентите од црната раса предизвикуваат ангиоедем во повисока стапка отколку кај останатите раси.

Пациентите со историја на ангиоедем кој не е поврзан со терапија со АКЕ-инхибитори, спаѓаат во групата пациенти кои се изложени на зголемен ризик од појава на ангиоедем во тек на терапијата со АКЕ-инхибитор (видете го делот 4.3). 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. Третманот со лизиноприл 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 (англиски: mammalian target of rapamycin) инхибитори (на пример, сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и на вилдаглиптин може да доведе до зголемен ризик од појава на ангиоедем (на пример, појава на оток на 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.

Анафилактоидни реакции кај пациенти на хемодијализа

Анафилактоидни реакции се забележани кај пациенти на хемодијализа со високо пропустливи мембрани (пример AN 69) кои истовремено примале терапија со АКЕ-инхибитори. Кај овие пациенти се препорачува или употреба на друг тип мембрана за дијализа или употреба на антихипертензивен лек од друга класа.

Анафилактоидни реакции во тек на афереза на липопротеини со ниска густина (LDL)

Ретко, кај пациенти кои примаат АКЕ-инхибитори во тек на афереза со липопротеини со ниска густина (LDL) со декстран сулфат забележани се анафилактоидни реакции кои го загрозуваат животот. Овие реакции може да се



избегнат со привремено прекинување на терапијата со АКЕ-инхибиторите пред секоја афераза.

Десензибилизација

Кај пациентите кои примаат АКЕ-инхибитори во тек на третманот за десензибилизација (на пр. со хименоптера отров од оса или отров од пчела) се забележани анафилактоидни реакции. Кај нив овие реакции може да се избегнат со привремено прекинување на терапијата со АКЕ-инхибитори пред секоја десензибилизација, но тие може повторно да се појават при случајна повторна употреба на лекот.

Хепатална инсуфициенција

Многу ретко, АКЕ-инхибиторите се асоцирани со синдром кој започнува со холестатска жолтица и прогредира до фулминантна некроза и (понекогаш) смрт. Механизмот на настанување на овој синдром не е познат.

Кај пациентите кои примаат Скоприл и кај кои се развила жолтица или значајно покачување на хепаталните ензими, треба да се прекине терапијата со Скоприл и пациентите да бидат соодветно следени.

Неутропенија/агранулоцитоза

Неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија и анемија се пријавени кај пациенти кои употребуваат АКЕ-инхибитори. Кај пациентите со нормална бубрежна функција и без други отежнувачки фактори, ретко се појавува неутропенија.

Неутропенијата и агранулоцитозата се реверзибилни по прекин на терапијата со АКЕ-инхибитор. Лизиноприл треба да се употребува со особена претпазливост кај пациентите со колагено васкуларно заболување, имunosупресивна терапија со алопуринол или со прокаинамид или комбинација од овие отежнувачки фактори, особено ако постои претходно нарушена ренална функција. Некои од овие пациенти развиваат сериозни инфекции, кои во некои случаи не одговараат на интензивната антибиотска терапија. Ако лизиноприл се употребува кај овие пациенти, се советува периодично мониторирање на белите крвни клетки и на пациентите им се посочува да ја пријават евентуалната појава на каков било знак за инфекција.

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

Постојат докази дека истовремена употреба на АКЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецептори или алискирен го зголемуваат ризикот од хипотензија, хиперкалиемија и 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 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 крвниот притисок.

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

Раса

АКЕ-инхибиторите кај пациентите од црната раса предизвикуваат ангиосдем во повисока стапка отколку кај 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 поради поголемата честота на ниско ниво на ренин кај хипертензивните пациенти од црната раса.

Кашлица

Забележана е при употреба на АКЕ-инхибитори. Карактеристична е непродуктивна перзистентна кашлица која се повлекува по прекин на терапијата.

Кашлицата предизвикана од АКЕ-инхибитори треба да се земе предвид при диференцијална дијагноза на друг тип кашлица.

Хируршка интервенција/анестезија

Кај пациенти кои се подложуваат на голема хируршка интервенција или во тек на анестезија со средства кои предизвикуваат хипотензија, лизиноприлот 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 волуменот на течностите во организмот.

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, кај пациентите со дијабетес и/или кај оние пациенти кои истовремено употребуваат суплемементи на калиум (вклучително и замена за соли), диуретици што штедат калиум, хепарин, триметоприм или котримоксазол, познати и како триметоприм/сулфаметоксазол и особено антагонисти на алдостерон или блокатори на рецепторите на ангиотензин, може да настане хиперкалиемија. Диуретиците што штедат 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 во делот 4.5).

Ако истовремената употреба на горенаведеното се смета за соодветна, се препорачува редовно мониторирање на калиумот во серумот.

Пациенти со дијабетес

Кај пациентите со дијабетес кои се третирани со орални антидијабетици или со инсулин, потребна е редовна контрола на гликемијата во текот на првиот месец од терапијата со АКЕ-инхибитор (видете го делот 4.5).

Литиум

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

Бременост

Терапија со АКЕ-инхибитори не треба да се започнува во текот на бременоста. Освен ако терапијата со АКЕ-инхибитори се смета за есенцијална, пациентките кои планираат да забременат треба да преминат на друга антихипертензивна терапија, чија безбедност во однос на употребата во текот на бременоста е добро утврдена. Кога ќе се утврди бременост, терапијата со АКЕ-инхибиторите треба веднаш да се



прекине и, ако има можност, треба да се започне со друга терапија (видете ги деловите 4.3 и 4.6).

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Антихипертензивни лекови

Кога лизиноприлот се комбинира во терапијата со други антихипертензивни лекови (како што се глицерил тринитрат и други нитрати, или други вазодилатори), може да дојде до дополнително паѓање на крвниот притисок.

Податоците од клиничките испитувања покажале дека двојна блокада на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС) со комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен поврзана е 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 влијае на РААС (видете ги деловите 4.3, 4.4 и 5.1).

Диуретици

Кога кај пациент кој е на терапија со лизиноприл ќе се вклучи диуретик, антихипертензивниот ефект вообичаено е адитивен.

Кај пациентите кои употребуваат диуретик и особено кај оние пациенти кај кои неодамна е воведена терапија со диуретик, може да дојде до значително намалување на крвниот притисок кога во терапијата ќе се воведат лизиноприл. Појавата на симптоматска хипотензија може да се минимизира со прекинување на терапијата со диуретик пред започнување на терапијата со лизиноприл (видете ги деловите 4.4 и 4.2).

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

И покрај тоа што во клиничките испитувања серумскиот калиум вообичаено се движи во нормални граници, кај некои пациенти кои биле лекувани со лизиноприл е забележана појава на хиперкалиемија. Употребата на диуретици што штедат калиум (на пр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), суплементи на калиум или замена за соли што содржи калиум, особено кај пациентите со нарушување на реналната функција, може да доведе до значајно покачување на калиумот во серумот. Треба да се внимава и кога лизиноприл 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 со гореспоменатите лекови не се препорачува. Ако е индицирана истовремена употреба, треба да се земаат со внимание и потребно е често следење на нивото на серумскиот калиум. Во случај кога лизиноприл се комбинира со диуретици кои доведуваат до губење калиум, хипокалиемијата која е индуцирана со диуретикот се ублажува.

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.

Литиум

Реверзибилно зголемување на серумските концентрации и на токсичноста на литиумот се пријавени при истовремена употреба на литиум со АКЕ-инхибитори. Истовремената употреба на тиазидни диуретици може да го зголеми ризикот од литиумска токсичност и да ја подобри веќе зголемената токсичност на литиумот со АКЕ-инхибиторите. Истовремена употреба на Скоприл и литиум не се препорачува, но доколку оваа комбинација е неопходна, потребно е внимателно следење на нивото на литиум во серумот (видете го делот 4.4).

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) вклучувајќи ја и ацетилсалицилната киселина ≥ 3 g/ден

Кога АКЕ-инхибитори се употребуваат истовремено со нестероидни антиинфламаторни лекови (на пр. ацетилсалицилна киселина во антиинфламаторен дозен режим, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСАИЛ), може да дојде до слабеење на антихипертензивниот ефект. Истовремената употреба на АКЕ-инхибитори и НСАИЛ може да го зголеми ризикот од влошување на бубрежната функција, вклучувајќи можен развој на акутна бубрежна инсуфициенција и зголемено ниво на калиум во серумот, особено кај пациентите со веќе постоечко нарушување на бубрежната функција. Овие појави вообичаено се реверзибилни. Ваквата комбинација треба да се употребува со претпазливост, особено кај постарите лица. При започнување на истовремената употреба, пациентите треба соодветно да се хидрираат и неопходно е внимателно следење на бубрежната функција, како и нејзино периодично следење во понатамошниот период.

Соли на злато

Често, кај пациентите кои се на терапија со АКЕ-инхибитори, по инјектирање соли на злато (на пр. натриум ауротиомалат) се забележани нитритоидни реакции (симптоми на вазодилатација, вклучувајќи црвенило, гадење, вртоглавица и хипотензија).

Трициклични антидепресиви/антипсихотици/анестетици

Истовремената употреба на некои анестетици, трициклични антидепресиви и антипсихотици со АКЕ-инхибитори може да доведе до понатамошно намалување на крвниот притисок (видете го делот 4.4).

Симпатомиметици

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

Антидијабетици

Епидемиолошките студии покажале дека истовремената примена на АКЕ-инхибиторите и антидијабетици (инсулин, орални хипогликемици) може да предизвика зголемен ризик од хипогликемија. Ова изгледа дека се случува обично во првите недели од комбинираната терапија и кај пациенти со нарушена бубрежна функција.



Ацетилсалицилна киселина, тромболитици, бета-блокатори, нитрати
Скоприл може да се употребува истовремено со ацетилсалицилна киселина (во кардиолошки дози), тромболитици, бета-блокатори и/или со нитрати.

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 инхибитори на таргет ензим за рапамицин кај цицачи mTOR-инхибитори (на пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус), со вилдаглиптин или со ткивен плазминоген активатор може да го зголеми ризикот од ангиоедем (видете го делот 4.4).

4.6 Бременост и доење

Бременост

Примената на АКЕ-инхибитори во првото тримесечје на бременоста не се препорачува (видете ги делот 4.4). Примената на АКЕ-инхибитори е контраиндицирана во текот на второто и на третото тримесечје на бременоста (видете ги деловите 4.3 и 4.4).

Иако епидемиолошките докази во врска со постоењето ризик од тератогеност по експозиција на АКЕ-инхибитори во тек на првото тримесечје на бременоста не даваат дефинитивни заклучоци, сепак не може да се исклучи постоење на мало зголемување на ризикот. Освен ако терапијата со АКЕ-инхибитори се смета за есенцијална, пациентките кои планираат да забременат треба да преминат на друга антихипертензивна терапија чија безбедност во однос на употребата во текот на бременоста е добро утврдена. Кога ќе се утврди бременост, терапијата со АКЕ-инхибиторите треба веднаш да се прекине и, ако има можност, треба да се започне со друга терапија.

Експозицијата на АКЕ-инхибитори во текот на второто и на третото тримесечје кај луѓе е познато дека предизвикува фетотоксичност (намалена ренална функција, олигохидрамнион, заостанување во осификацијата на черепот) и неонатална токсичност (ренална инсуфициенција, хипотензија, хиперкалиемија) (видете го делот 5.3).

Ако експозицијата на АКЕ-инхибиторот настанала од второто тримесечје на бременоста, понатаму се препорачува ултразвучен преглед на реналната функција и на черепот. Доенчињата чии мајки примале АКЕ-инхибитори треба да се следат бидејќи може и кај нив да се појави хипотензија (видете ги деловите 4.3 и 4.4).

Доење

Бидејќи нема достапни информации за примената на лизиноприл во текот на бременоста, не се препорачува да се применува Скоприл, но се преферира употреба на друга терапија, со добро утврден безбедносен профил за примена во текот на лактација, особено при доење новородено или предвремено родено бебе.

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

При управување моторни возила или ракување со машини треба да се има предвид дека повремено можно е да се појават вртоглавица или замор.



4.8 Несакани дејства

Следните несакани дејства се пријавени при терапија со лизиноприл и други АКЕ-инхибитори. Нивната фреквенција на појавување се дефинира како: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); не многу чести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); многу ретки ($< 1/10\ 000$); непознати (фреквенцијата на појавување не може да биде проценета од достапните податоци).

Нарушувања на крвта и на лимфниот систем

Ретко:	намалени вредности на хемоглобин и на хематокрит
Многу ретко:	депресија на коскената срцевина, анемија, тромбоцитопенија, леукопенија, неутропенија, агранулоцитоза (видете го делот 4.4), хемолитичка анемија, лимфаденопатија, автоимунa болест

Нарушувања на имунолошкиот систем

Непознато:	анафилактична/анафилactoидна реакција
------------	---------------------------------------

Нарушувања на метаболизмот и на исхраната

Многу ретко:	хипогликемија
--------------	---------------

Нарушувања на нервниот систем и психијатриски нарушувања

Често:	зашеметеност, главоболка
Не многу често:	промени во расположението, парестезии, вертиго, нарушување на осетот за вкус, нарушување на сонот, халуцинации
Ретко:	ментална конфузија, нарушување на сетилото за мирис
Непознато:	симптоми на депресија, синкопа

Срцеви и васкуларни нарушувања

Често:	ортостатски ефекти (вклучително и ортостатска хипотензија)
Не многу често:	миокарден или цереброваскуларен инфаркт, веројатно како резултат на голем пад на крвниот притисок кај пациенти со висок ризик (видете го делот 4.4), палпитации, тахикардија, Рејнов феномен

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Често:	кашлица
Не многу често:	ринитис
Многу ретко:	бронхоспазма, синуситис, алергиски алвеолитис/еозинофилна пнеумонија

Гастроинтестинални нарушувања

Често:	дијареја, повраќање
Не многу често:	гадење, абдоминална болка, нарушено варење
Ретко:	сува уста
Многу ретко:	панкреатитис, интестинален ангиоедем, хепатитис (холестатски или



хепатоцелуларен), жолтица и хепатална инсуфициенција (видете го делот 4.4)

Нарушувања на кожата и на поткожните ткива

Не многу често: кожен исип, пруритус

Ретко: уртикарија, алопеција, псоријаза, хиперсензитивност/ангионевротски едем: ангионевротски едем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот, глотисот и/или ларингсот (видете го делот 4.4)

Многу ретко: потење, пемфигус, токсична епидермална некролиза, Stevens-Johnson-ов синдром, еритема мултиформе, кутан псевдолимфом

Забележана е појава на комплекс симптоми кои може да вклучат една или неколку од следните состојби: треска, васкулитис, мијалгија, артралгија/артритис, позитивни антинуклеарни антитела (АНА), забрзана седиментација, еозинофилија и леукоцитоза, исип, фотосензитивност или други дерматолошки манифестации.

Нарушувања на бубрезите и на уринарниот тракт

Често: ренална дисфункција

Ретко: уремија, акутна бубрежна инсуфициенција

Многу ретко: олигурија/анурија

Нарушувања на ендокриниот систем

Ретко: синдром на несоодветна секреција на антидиуретичниот хормон

Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките

Не многу често: импотенција

Ретко: гинекомастија

Општи нарушувања и промени на местото на апликација

Не многу често: замор, астенија

Испитувања

Не многу често: зголемени вредности на уреа во крвта, зголемени вредности на серумскиот креатинин, покачени вредности на хепаталните ензими, хиперкалиемија

Ретко: покачени вредности на билирубинот, хипонатриемија

Податоците од клиничките испитувања за безбедноста на лекот укажуваат дека лизиноприлот генерално добро се поднесува кај хипертензивни педијатриски пациенти и дека безбедносниот профил во оваа возрасна група пациенти е сличен со оној кај возрасните.

Пријавување несакани дејства

Несаканите реакции од лековите можете да ги пријавите 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-страницата на Агенцијата – <http://malmed.gov.mk/>.



4.9 Предозирање

Постојат ограничени податоци за предозирање кај луѓето. Симптоми на предозирање со АКЕ-инхибитори може да бидат хипотензија, која вообичаено се третира со интравенска инфузија на физиолошки раствор, циркулаторен шок, електролитен дисбаланс, ренална инсуфициенција, хипервентилација, тахикардија, палпитации, брадикардија, зашеметеност, анксиозност и кашлица.

Вообичаената терапија при предозирање вклучува интравенска инфузија со физиолошки раствор. Доколку настапи хипотензија, пациентот треба да се постави во лежечка позиција. Може да се примени интравенска инфузија со ангиотензин II или со катехоламини. Ако предозирањето настане непосредно, треба да се преземат мерки за елиминирање на лизиноприлот (на пр. иницирано повраќање, гастрична лаважа, употреба на атсорбенси како што е натриум сулфат). Лизиноприлот може да се отстрани од циркулацијата со хемодијализа (видете го делот 4.4). Неопходно е поставување пејсмејкер при појава на брадикардија која е резистентна на терапија. Потребно е редовно следење на виталните знаци, на серумските електролити и на креатининот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: АКЕ-инхибитор.
АТС класификација: C09AA03.

Механизам на дејство

Скоприл инхибитор на пептидил дипептидазата. Го инхибира ангиотензин-конвертирачкиот ензим (АКЕ) кој ја катализира конверзијата на ангиотензин I во моќниот вазоконстриктор ангиотензин II. Ангиотензин II исто така ја стимулира алдостеронската секреција од кората на надбубрежната жлезда. Инхибицијата на АКЕ резултира со намалени концентрации на ангиотензин II што доведува до намалување на вазопресорната активност и до намалување на алдостеронската секреција. Тоа може да предизвика зголемени концентрации на калиум во серумот.

Фармакодинамски ефекти

Иако се претпоставува дека основниот механизам со кој лизиноприл примарно го намалува крвниот притисок е супресија на системот ренин-ангиотензин-алдостерон, забележано е дека лизиноприлот дејствува антихипертензивно и кај пациентите со ниска концентрација на ренин.

АКЕ е идентичен на киназа, ензим што го разградува брадикининот.

Инхибирањето на АКЕ доведува до зголемени вредности на брадикинин, моќен вазодепресорен пептид, но дали тој придонесува за терапевтските ефекти на лизиноприлот останува да се расветли.

Клиничка ефикасност и безбедност



Ефикасноста на лизиноприлот на морталитетот и на морбидитетот при срцева слабост бил проучуван со споредување на висока доза (32,5 mg или 35 mg еднаш дневно) со ниска доза (2,5 mg или 5 mg еднаш дневно). Во студија изведена на 3 164 пациенти, во којашто просечен период на следење бил 46 месеци, високата доза лизиноприл предизвикала намалување на ризикот од морталитет и хоспитализација од која било причина за 12 % ($p = 0,002$), како и намалување на ризикот од морталитет од која било причина и хоспитализација поради кардиоваскуларна причина за 8 % ($p = 0,036$) во споредба со ниски дози.

Било утврдено намалување на ризикот од морталитет од која било причина за 8 %; $p = 0,128$ и кардиоваскуларен морталитет за 10 %; $p = 0,073$.

Во *post-hoc* анализа, бројот на хоспитализации поради срцева слабост бил намален за 24 % ($p = 0,002$) кај пациентите лекувани со висока доза лизиноприл во споредба со ниска доза. Бенефитот врзан со манифестација на симптомите бил сличен кај пациентите третирани со висока и со ниска доза.

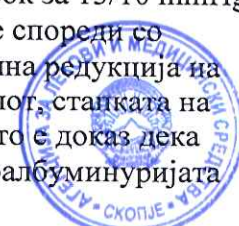
Резултатите од студијата покажале дека профилот на несакани дејства бил сличен и кај пациентите третирани со висока и кај оние третирани со ниска доза и во однос на природата и во однос на бројот на вакви ефекти.

Предвидливите несакани ефекти кои резултираат од АКЕ-инхибицијата, како хипотензијата и нарушената ренална функција, биле менаџирани и ретко биле причина за прекин на терапијата. Кашлица поретко се појавувала кај пациентите третирани со висока и кај оние третирани со ниска доза.

Во GISSI-3 во која се користел 2 x 2 факторијалниот дизајн за да се спореди ефикасноста на лизиноприл и глицерил тринитрат дадени како монотерапија или во комбинација во тек на 6 недели во споредба со контролна група кај 19 394 при што терапијата се давала првите 24 часа по миокарден инфаркт, лизиноприлот предизвикал статистички значајно намалување на ризикот за морталитет од 11 % во споредба со контролната група ($2p = 0,03$). Намалувањето на ризикот по земање глицерил тринитрат не било значајно, но комбинацијата на лизиноприл и глицерил тринитрат предизвикала статистички значајно намалување на ризикот од морталитет од 17 % во споредба со контролната група ($2p = 0,02$).

Во подгрупата на повозрасни пациентки (> 70 години), предефинирани како пациентки со висок ризик од морталитет, сигнификантен бенефит беше опсервиран кога endpoint-от/крајниот исход ги опфаќаше комбинирано морталитетот и срцевата функција. Комбинираниот endpoint за сите пациенти, како и високо ризичните подгрупи по 6 месеци, исто така покажа дека постои бенефит за тие на терапија со лизиноприл и лизиноприл со глицерил тринитрат во тек на 6 недели, што укажуваше на превентивен ефект на лизиноприлот. Како што би се очекувало од која било вазодилататорна терапија, зголемената инциденца на хипотензија и на ренална дисфункција биле асоцирани со терапијата со лизиноприл, но не и со пропорционалното зголемување на морталитетот.

Во двојно слепа рандомизирана мултицентрична студија во која ефикасноста на лизиноприлот била споредувана со калциумски блокатори кај 335 хипертензивни пациенти кои боледувале од тип 2 дијабетес нефропатија придружена со микроалбуминурија, терапијата со лизиноприл 10 mg до 20 mg даван еднаш дневно во тек на 12 месеци, го редуцирал систолниот/дијастолниот притисок за 13/10 mmHg, како и стапката на уринарна екскреција на албумин за 40 %. Ако се спореди со ефектот на калциумскиот блокатор, кој исто така предизвикал слична редукција на крвниот притисок, кај оние пациенти кај кои бил даван лизиноприлот, стапката на уринарна екскреција на албумин била сигнификантно намалена, што е доказ дека инхибиторниот ефект на лизиноприлот врз АКЕ ја намалува микроалбуминуријата



преку директен механизам на реналното ткиво, што е додатно на хипотензивниот ефект.

Терапијата со лизиноприл не дејствува врз гликемиската контрола, што било покажано со недостиг на значаен ефект на гликолизираниот хемоглобин (HbA_{1c}).

Лекови кои дејствуваат на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (РАС)

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 ангиотензин II рецептори.

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 дијабетична нефропатија. Овие студии не покажале никаков значајно поволан ефект на бубрежните и/или на кардиоваскуларните исход и смртност, 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 ангиотензин II рецептори.

Поради тоа не смета истовремено да се употребуваат АКЕ-инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецептори кај пациентите со дијабетична 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 ангиотензин II рецептор 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.

Педијатриска популација

Во клиничка студија во која биле вклучени 115 пациенти со хипертензија, на возраст од 6 до 16 години, пациентите кои биле со тежина под 50 kg добивале 0,625 mg, 2,5 mg или 20 mg лизиноприл еднаш на ден, додека пациентите со тежина 50 kg или повеќе добивале 1,25 mg, 5 mg или 40 mg лизиноприл еднаш на ден. По 2 недели, лизиноприлот кој бил даван еднаш дневно дозно зависно го намалил крвниот притисок со конзистентна антихипертензивна активност при дози поголеми од 1,25 mg.

Овој ефект беше потврден и во фазата на прекин на лекот, при што дијастолниот притисок се покачи за околу 9 mm Hg повеќе кај пациентите кои примале плацебо отколку кај оние рандомизирани да останат на средни или на високи дози лизиноприл. Дозно зависниот антихипертензивен ефект на лизиноприл бил присутен кај сите демографски подгрупи - по возраст, Tanner-стадиум, пол, раса.



5.2 Фармакокинетски својства

Лизиноприл е перорално активен АКЕ-инхибитор кој не содржи сулфидрил.

Апсорпција

По перорална употреба на лизиноприл, максималната концентрација во серумот се постигнува за околу 7 часа, иако постои тенденција кон мало одложување на времето за постигнување максимални концентрации во серумот кај пациентите со акутен инфаркт на миокардот. Засновано на екскреција во урината, средната вредност на апсорпцијата на лизиноприл изнесува околу 25 % со интериндивидуални варијации 6 – 60 % во зависност од распонот на испитуваните дози (5 – 80 mg). Апсолутната биорасположливост е намалена за околу 10 % кај пациентите со срцева слабост. Апсорпцијата на лизиноприл не зависи од присуството на храна во гастроинтестиналниот тракт.

Дистрибуција

Лизиноприлот не се врзува за другите серумски протеини освен за циркулирачкиот ангиотензин-конвертирачки ензим (АКЕ). Испитувањата на стаорци укажуваат дека слабо ја поминува хематоенцефалната бариера.

Метаболизам

Лизиноприлот не подлежи на метаболизирање и целосно се излачува во урината.

Елиминација

По повеќекратно дозирање полувремето на елиминација на лизиноприл изнесува 12,6 часа. Клиренсот на лизиноприл кај здрави лица изнесува приближно 50 ml/min. Опаѓањето на серумските концентрации покажува продолжена терминална фаза, што не придонесува за кумулација на лекот. Оваа завршна фаза веројатно покажува заситено врзување за АКЕ кое не е пропорционално со дозата.

Фармакокинетика кај специјални групи пациенти

Хепатална инсуфициенција

Хепаталната инсуфициенција кај пациентите со цироза доведува до намалување на ресорпцијата на лизиноприл за околу 30 %, но истовремено и до зголемување на експозицијата на пациентите за околу 50 % во споредба со здрави лица, како резултат на намалениот клиренс на лизиноприл.

Ренална инсуфициенција

Бидејќи лизиноприлот се излачува преку бубрезите, нарушената бубрежна функција доведува до намалена елиминација на лизиноприлот, која е клинички значајна само кога вредностите на гломеруларната филтрација се под 30 ml/min. При блага до умерена ренална инсуфициенција (клиренс креатинин од 30 до 80 ml/min), средната вредност за AUC е зголемена за само 13 %, додека при тешка ренална инсуфициенција (клиренс креатинин од 5 до 30 ml/min) забележано е зголемување на средните вредности за AUC за 4,5 пати.

Лизиноприлот може да се елиминира со дијализа. За време на четиричасовна хемодијализа, концентрациите на лизиноприл во плазмата се намалуваат за 60 %, со дијализен клиренс помеѓу 40 и 55 ml/min.



Срцева слабост

Кај пациентите со срцева слабост постои зголемена изложеност на лекот (вредностите на AUC се зголемени просечно за 125 %) во споредба со здрави лица, но ако се земе предвид уринарната екскреција на лизиноприл, постои смалена ресорпција на лизиноприлот за околу 16 % во споредба со здрави лица.

Педијатриска популација

Фармакокинетскиот профил на лизиноприл беше проучуван кај 29 педијатриски хипертензивни пациенти на возраст меѓу 6 и 16 години, со гломеруларна филтрација над 30 ml/min /1,73 m². По дози од 0,1 до 0,2 mg/kg, концентрации на динамичка рамнотежа (*steady state*) се постигнаа по 6 часа, а степенот на апсорпцијата утврден врз основа на количеството утврдено во урината беше околу 28 %. Овие вредности се слични како оние утврдени кај возрасни пациенти.

Вредностите на AUC и на C_{max} кај деца во овие студии беа слични со оние добиени кај возрасни.

Постари лица

Постарите пациенти имаат покачени вредности на концентрацијата на лизиноприл во крвта и AUC вредности (за околу 60 %), во споредба со млади лица.

5.3 Претклинички податоци за безбедност

Претклиничките испитувања базирани на конвенционални студии од доменот на општа фармакологија, токсикологија и карценогенеза не покажаа особен ризик за луѓето.

АКЕ-инхибиторите може да го засегнат феталниот развој што може да доведе и до смрт на фетусот и до конгенитални промени, кои особено го афектираат черепот. Објавени се случаи со фетотоксичност, заостанување на интраутериниот раст и отворен дуктус артериозус. Се смета дека развојните аномалии делумно се должат на директното дејство на АКЕ-инхибиторите на феталниот ренин-ангиотензим-алдостерон систем, но се должат и на исхемијата, резултат од хипотензијата кај мајката, и последователното намалување на фетално-плацентарниот крвен проток и снабдувањето на фетусот со кислород и со хранливи материи.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти:

- манитол;
- калциум хидроген фосфат, безводен;
- пченкарен скроб;
- прежелатинизиран скроб;
- повидон;
- магнезиум стеарат;
- боја (железо оксид, жолт Е 172);
- боја (железо оксид, црвен Е 172), само за 20 mg таблети.



6.2 Инкомпатибилности

Не е апликативно.

6.3 Рок на траење

5 mg таблети: три (3) години.

10 и 20 mg таблети: четири (4) години.

Да не се употребува по истекот на рокот на траење.

6.4 Начин на чување

Лекот не бара посебни услови за чување.

Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца.

6.5 Изглед и содржина на пакувањето

Таблетите се спакувани во Al/PVC блистер, секој содржи по 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

Посебни мерки при употреба не се потребни.

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

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
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. БРОЕВИ НА ОДОБРЕНИЈАТА ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Скоприл 5 mg таблети:
Скоприл 10 mg таблети:
Скоприл 20 mg таблети:



9. ДАТУМ НА ПРВА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Јуни 2019 г.

