SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

SKOPRYL PLUS

20 mg/12,5 mg tableta

20 mg/25 mg tableta

*lizinopril, hidrohlorotiazid*

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Skopryl plus20 mg/12,5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 20 mg lizinoprila (21,78 mg u obliku dihidrata) i 12,5 mg hidrohlorotiazida.

Skopryl plus20 mg/25 mg tablete

Jedna tableta sadrži 20 mg lizinoprila (21,78 mg u obliku dihidrata) i 25 mg hidrohlorotiazida.

Za puni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

\* tableta

Skopryl plus20 mg/12,5 mg tablete

Svijetloljubičaste, okrugle, bikonveksne tablete sa prelomnom crtom na jednoj strani.

Skopryl plus20 mg/25 mg tablete

Krem-roze, okrugle, bikonveksne tablete sa prelomnom crtom na jednoj strani.

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1. Terapijske indikacije**

Skopryl plus je namijenjen za terapiju hipertenzije lake do srednje jačine kod pacijenata koji su već bili stabilizovani na posebne komponente lijeka u istim proporcijama.

* 1. **Doziranje i način primjene**

**Odrasli**

Esencijalna hipertenzija: Uobičajeno doziranje je jedna tableta na dan. Ako je potrebno, doziranje može da se poveća na dvije tablete jednom dnevno (pogledati dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 4.6).

Doziranje kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom

Tiazidi nisu efikasni diuretici kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom i vrijednosti klirensa kreatinina 30 ml/min ili još manjeg (umjerena ili teška renalna insuficijencija).

Skopryl plus se ne smije upotrebljavati kao inicijalna terapija kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom.

Kod pacijenata sa klirensom kreatinina većim od 30 ml/min i manjim od 80 ml/min, Skopryl plus se može primijeniti, ali nakon titracije individualnih komponenata.

Preporučena početna doza lizinoprila, kod blagog zatajenja bubrega, ako se koristi sam, je 5 do 10 mg.

Prethodna terapija diureticima

Nakon inicijalne doze tablete Skopyl plus može doći do simptomatske hipotenzije, češće kod pacijenata koji su izgubili dosta tečnosti i/ili so, kao rezultat prethodne terapije diureticima. Ako je moguće, potrebno je terapiju diuretikom prekinuti na dva do tri dana, a prije započinjanje terapije sa tabletama Skopryl plus. Ukoliko to nije moguće, terapiju početi lizinoprilom kao monoterapiju u dozi od 5 mg.

**Pedijatrijska primjena**

Efikasnost i bezbjednost ovog lijeka kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina još nije utvrđena.

**Primjena kod starijih pacijenata**

Lizinopril, u dozama između 20 i 80 mg je bio jednako efikasan kod starijih pacijenata (65 godina i stariji) i kod odraslih hipertenzivnih pacijenata. Kod starijih hipertenzivnih pacijenata, monoterapija lizinoprilom je bila jednako efikasna u snižavanju dijastolnog krvnog pritiska kao i monoterapija hidrohlorotiazidom ili atenololom. U kliničkim ispitivanjima, uzrast pacijenta nije uticala na podnošljivost lizinoprila.

U kliničkim ispitivanjima izvedenim kod starijih i mlađih pacijenata dokazano je da istovremena primjena lizinoprila i hidrohlorotiazida ima sličnu efikasnost i podnošljivost kod obje populacione grupe.

Način primjene:

Kroz usta.

* 1. **Kontraindikacije**
* preosjetljivost na aktivne sastojke ili druge sastojke lijeka navedene u dijelu 6.1,
* anamnestički podatak o angioneurotskom edemu prilikom davanja ACE inhibitora,
* hereditarni ili idiopatski angioedem,
* preosjetljivost na druge sulfonamidne diuretike,
* anurija,
* teška bubrežna insuficijencija sa klirensom kreatinina ispod 30 ml/min,
* teška hepatalna insuficijencija,
* drugi ili treći trimestar trudnoće (pogledati dijelove 4.4 i 4.6),
* istovremena primjena sa aliskirenom kod pacijenata sa dijabetesom ili sa oštećenjem bubrežne funkcije (GFR < 60 ml/min/1.73 m2 )(pogledati dijelove 4.5 i 5.1),
* istovremena upotreba sa sakubritil/valsartan terapijom. Skopryl plus se ne smije davati unutar 36 sati od posljednje doze sakubitril/valsartan. Nemojte primjenjivati lijek Skopryl plus unutar 36 sati od prelaska na ili sa sakubitril/valsartana, lijeka koji sadrži inhibitor neprilizina (pogledati dijelove 4.4 i 4.5).

**4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

**Simptomatska hipotenzija**

Kao i kod svih antihipertenzivnih terapija, kod nekih pacijenata se može pojaviti simptomatska hipotenzija. Simptomatska hipotenzija rijetko se može vidjeti kod nekomplikovanih hipertenzivnih pacijenata, a češće se javlja kod pacijenata sa disbalansom tečnosti ili elektrolita, kao na primjer: hipovolemija, hiponatremija, hipohloremična alkaloza, hipomagnezemija ili hipokalemija, kao posljedica terapije diureticima, dijeta sa ograničenim unosom soli, dijaliza, proliv ili povraćanje. Kod ovih pacijenata potrebno je obavljati redovno određivanje serumskih elektrolita u odgovarajućim vremenskim razmacima.

Poseban oprez potreban je za pacijente sa ishemijom srca ili cerebrovaskularnim bolestima, jer pretjerani pad krvnog pritiska može dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog inzulta.

Ako se hipotenzija dogodi, pacijenta bi trebalo postaviti u ležeći položaj i, ako je potrebno, treba primiti intravensku infuziju fiziološkog rastvora. Prolazna hipotenzivna reakcija nije kontraindikacija za dalje doze. Nakon obnove efektivnog volumena krvi i pritiska, ponovno liječenje sa smanjenem doze može biti moguće; ili se bilo koja od komponenata može koristiti na odgovarajući način sama.

Kod nekih pacijenata sa srčanom slabošću, a koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, dodatno sniženje krvnog pritiska se može javiti nakon primjene lizinoprila. Ovaj efekat je očekivan i obično nije razlog za prekid terapije. Ukoliko hipotenzija postane simptomatska, može biti neophodno smanjenje doze ili prekid terapije lizinopril-hidrohlorotiazidom.

**Stenoza aorte i stenoza mitralne valvule/hipertrofijska kardiomiopatija**

Kao i kod drugih ACE inhibitora, lizinopril treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata sa stenozom mitralne valvule i opstrukcijom ejekcionih struktura lijevog ventrikula, kao što su aortalna stenoza ili hipertrofijska kardiomiopatija.

**Oštećenje bubrežne funkcije**

Tiazidi mogu biti neprikladni diuretici za upotrebu kod pacijenata sa oštećenjem bubrega i neefikasni ako su vrijednosti klirensa kreatinina 30 ml/min ili ispod (što odgovara umjerenoj ili teškoj bubrežnoj insuficijenciji).

Lizinopril-hidrohlorotiazid se ne smije davati pacijentima sa bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina manji ili jednak 80 ml/min) dok se titracija pojedinih komponenata lijeka ne pokaže da je prikladna dozi prisutnoj u kombinaciji, u skladu sa individualnim potrebama.

Kod pacijenata sa srčanom slabošću, pojava hipotenzije na početku terapije ACE inhibitorom može dovesti do nekih dopunskih oštećenja bubrežne funkcije. Primijećena je pojava akutne renalne insuficijencije, obično reverzibilne.

Kod nekih hipertenzivnih pacijenata sa obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije u prisustvu samo jednog bubrega, koji su bili tretirani sa inhibitorom angiotenzin konvertujućeg enzima, javilo se povećanje uree u krvi i kreatinina u serumu, obično reverzibilno nakon prestanka uzimanja terapije. To je naročito vjerovatno kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Ako takođe postoji renovaskularna hipertenzija, povećan je rizik od teške hipotenzije i bubrežne insuficijencije. Kod ovih pacijenata, liječenje treba početi pod strogim ljekarskim nadzorom sa niskim dozama i pažljivo titrirati doze. Budući da liječenje diureticima može uzrokovati gorepomenuto, funkciju bubrega treba pratiti tokom prvih nekoliko sedmica terapije lizinopril-hidrohlorotiazidom.

Neki hipertenzivni pacijenti bez prethodno postojećih bolesti bubrega su razvili obično manje i prolazno povećanje uree u krvi i kreatinina u serumu kada je lizinopril primjenjivan istovremeno sa diuretikom. Češće se javlja kod pacijenata sa prethodno postojećim oštećenjem bubrežne funkcije. Moguća je pojava potrebe za smanjenem doze i/ili prekid terapije diuretikom i/ili lizinoprilom.

**Prethodna terapija diureticima**

Terapiju diuretikom treba prekinuti dva do tri dana prije početka terapije sa lizinopril-hidrohlorotiazidom. Ako to nije moguće, liječenje treba početi samo sa lizinoprilom od 5 mg.

**Transplantacija bubrega**

Skopryl plus se ne bi trebalo koristiti, budući da nema iskustava kod pacijenata nakon nedavne transplantacije bubrega.

**Bolesti jetre**

Tiazide treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa oštećenjem jetrene funkcije ili progresivnom bolešću jetre, budući da manje promjene balans tečnosti i elektrolita mogu izazvati jetrenu komu (pogledati dio 4.3). Rijetko, ACE inhibitori su povezani sa sindromom koji počinje sa holestatskom žuticom ili hepatitisom i napreduje do fulminantne nekroze i (ponekad) smrti. Mehanizam ovog sindroma je nepoznat. Pacijenti koji primaju lizinopril-hidrohlorotiazid i koji razvijaju žuticu ili značajno povišenje jetrenih enzima treba da prekinu terapiju i primijene odgovarajući medicinski nadzor.

**Hirurška intervencija/anestezija**

Kod pacijenata podvrgnutih velikoj hirurškoj intervenciji ili tokom anestezije pomoću lijekova koji uzrokuju hipotenziju, lizinopril blokira stvaranje angiotenzina II, koji sekundarno dovodi do kompenzatornog oslobađanja renina. To može dovesti do hipotenzije koja se koriguje ekspanzijom volumena.

**Metabolički i endokrini efekti**.

Kod pacijenata sa dijabetesom liječenim oralnim antidijabeticima ili insulinom, vrijednosti glikemije treba pažljivo pratiti tokom prvog mjeseca liječenja ACE inhibitorom. Terapija tiazidnim diureticima može uticati na toleranciju glukoze. Zbog toga može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika, uključujući i insulin (pogledati dio 4.5).

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcijuma i mogu izazvati povremeni i blagi porast serumskog kalcijuma. Značajna hiperkalcijemija može biti dokaz skrivenog hiperparatiroidizma. Prije sprovođenja testova za paratiroidnu funkciju treba prekinuti sa primjenom tiazidima .

Povećanje holesterola i triglicerida može biti povezano sa liječenjem tiazidnim diureticima.Tiazidna terapija može uzrokovati hiperurikemiju i/ili giht kod nekih pacijenata. Međutim, lizinopril može povećati izlučivanje mokraćne kiseline urinom i time ublažiti hiperurikemični efekat hidrohlorotiazida.

**Dijabetes**

Kod pacijenata sa dijabetesom koji su na terapiji oralnim antidijabeticima ili insulinom, nivo glukoze je potrebno pažljivo pratiti tokom prvog mjeseca terapije ACE inhibitorom (pogledati dio 4.5).

**Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)**

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (pogledati dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se provoditi samo pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

**Hidro-elektrolitička ravnoteža**

Svi pacijenti koji primaju terapiju diuretikom treba da obave povremeno određivanje serumskih elektrolita u odgovarajućim intervalima.

Tiazidi, uključujući i hidrohlorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tečnosti ili elektrolita (hipokalijemiju, hiponatrijemiju i hipohloremičnu alkalozu). Upozoravajući znakovi neravnoteže tečnosti ili elektrolita su suvoća usta, žeđ, slabost, letargija, pospanost, bol u mišićima ili grčevi, umor mišića, hipotenzija, oligurija, tahikardija i probavni poremećaji, kao što su mučnina ili povraćanje. Diluciona hiponatrijemija se može pojaviti kod pacijenata sa otocima prilikom toplog vremena. Deficit hlorida je uglavnom blag i ne zahtijeva liječenje.

Tiazidi mogu da povećaju izlučivanje magnezijuma urinom, što može uzrokovati hipomagnezijemiju.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcijuma i mogu izazvati povremeni i blagi porast serumskog kalcijuma. Značajna hiperkalcijemija može biti dokaz skrivenog hiperparatiroidizma. Sa tiazidima treba prekinuti prije sprovođenja testova za paratiroidnu funkciju.

**Preosjetljivost/angioedem**Primjećene su rijetke pojave angioedema lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa se javlja kod pacijenata liječenih sa inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima, uključujući i lizinopril. To se može dogoditi u bilo koje vrijeme tokom liječenja. U takvim slučajevima, lizinopril treba prekinuti odmah, te treba preduzeti odgovarajući tretman i praćenje da bi se obezbijedilo potpuno nestajanje simptoma prije otpuštanja pacijenta kući. Čak i u onim slučajevima gdje se javilo samo oticanje jezika, bez respiratornog distresa, pacijenti mogu zahtijevati dugotrajno posmatranje jer liječenje sa antihistaminicima i kortikosteroidima može biti nedovoljno.

Vrlo rijetko, prijavljeni su smrtni ishodi zbog angioedema povezanog sa laringealnim edemom ili edemom jezika. Pacijeni koji imaju reakcije koje uključuju jezik, glotis i grkljan, vjerovatno doživljavaju znakove opstrukcije disajnih puteva, posebno oni pacijenti sa anamnezom operacije disajnih puteva. U takvim slučajevima terapiju hitne pomoći treba primijeniti odmah. To može uključivati primjenu adrenalina i/ili održavanje prohodnosti disajnih puteva. Pacijent bi trebalo da bude pod strogim ljekarskim nadzorom do potpunog i održivog rješavanja simptoma.

Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima uzrokuju veću stopu angioedema kod pacijenata crne rase nego kod pacijenata ostalih rasa.

Pacijenti sa anamnezom angioedema koji nije povezan sa terapijom sa ACE inhibitorima mogu biti pod povećanim rizikom od angioedema, kada primaju ACE inhibitore (pogledati dio 4.3).

Istovremena upotreba ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindikovana zbog povišenog rizika od angioedema.Terapija sa sakubitril/valsartan ne smije se započeti prije isteka 36 sati od posljednje doze lizinopril/hidrohlorotiazida. Lizinopril/hidrohlorotiazid se ne smije davati prije isteka 36 sati od posljednje doze sakubitril/valsartan (pogledati odjeljak 4.3 i 4.5).

Istovremena upotreba ACE inhibitora i racecadotrila, mTOR inhibitora (engl. *mammalian target of rapamycin inhibitor*, inhibitor ciljnog enzima za rapamicin u sisara) (npr, sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptina mogu dovesti do povećanog rizika za angioedem (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez otežanog disanja) (vidi odjeljak 4.5). Treba biti na oprezu kada se počinje sa terapijom racecadotril, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptin kod pacijenata koji vec koriste ACE inhibitore.

Kod pacijenata koji primaju tiazide, reakcije preosjetljivosti mogu se pojaviti kod pacijenata sa anamnezom za alergije ili bronhijalnu astmu ili bez nje. Pogoršanje ili aktiviranje sistemskog lupus eritematosusa može se javiti tokom upotrebe tiazida.

**Anafilaktičke reakcije tokom desenzibilizacije na toksine himenoptera**

Rijetko su kod pacijenata koji primaju ACE inhibitore tokom desenzibilizacije na toksine himenoptere (npr. otrov od pčela ili osa) zabilježane anafilaktičke reakcije koje ugrožavaju život. Te reakcije mogu se izbjeći privremenim prekidom terapije ACE inhibitorima prije svake desenzibilizacije.

**Anafilaktičke reakcije kod pacijenata na hemodijalizi**

Upotreba lizinopril-hidrohlorotiazida nije preporučena kod pacijenata koji zahtijevaju dijalizu zbog insuficijencije bubrega (pogledati dio 4.2).

Zabilježena je visoka incidencija pojave anafilaktičke reakcija kod pacijenata koji prolaze kroz različite postupke hemodijalize (npr. sa visokopropusnim membranama, npr. AN69) koji su takođe primali terapiju sa ACE inhibitorima. Kod ovih pacijenata treba procijeniti upotrebu neke druge vrste dijalizne membrane ili upotrijebiti antihipertenzivni lijek iz druge klase.

**Anafilaktičke reakcije tokom LDL afereze**

Rijetko su kod pacijenata koji primaju ACE inhibitore tokom afereze sa lipoproteinima sa niskom gustinom (LDL) sa dekstran-sulfatom primijećene anafilaktičke reakcije koje ugrožavaju život. Ove reakcije mogu se izbjeći privremenim prekidom terapije ACE inhibitorima prije svake afereze.

**Serumski kalijum**

ACE inhibitori mogu izazvati hiperkalijemiju jer inhibiraju oslobadjanje aldosterona. Posljedica ovoga uobičajeno nije značajna kod pacijenata sa normalnom renalnom funkcijom. Medjutim, kod pacijenata sa oslabljenom bubrežnom funkcijom, dijabetes melitusom i/ili kod pacijenata koji koriste suplemente kalijuma (uključujući zamjene za so), diuretike koji štede kalijum, heparin, trimetoprim ili kotrimoksazol takođe poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol i naročito antagoniste aldosterona ili blokatore angitenzin receptora, hiperkalijemija se može pojaviti (pogledati dio 4.5).

Diuretici koji štede kalijum i blokatori angiotenzin receptora trebaju da se koriste sa oprezom kod pacijenata koji koriste ACE inhibitore i potrebno je pratiti funkciju bubrega i nivo kalijuma u serumu (pogledati dio 4.5).

Ako se istovremena upotreba gorenavedenih agenasa smatra opravdanom, preporučuje se redovno praćenje nivoa kalijuma u serumu (pogledati dio 4.5).

**Neutropenija/agranulocitoza**Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija prijavljeni su kod pacijenata koji su primali ACE inhibitore. Neutropenija se rijetko javlja kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom i bez drugih komplikujućih faktora. Neutropenija i agranulocitoza su reverzibilni nakon prestanka uzimanja ACE inhibitora. Lizinopril treba koristiti sa velikim oprezom kod pacijenata sa kolagenom vaskularnom bolešću, pacijenata na liječenju imunosupresivima, alopurinolom ili prokainamidom ili onima sa kombinacijom tih komplikujućih faktora, posebno ako već postoji oslabljena funkcija bubrega. Neki od tih pacijenata razvili su ozbiljne infekcije, otporne na intenzivnu terapiju antibioticima. Ako se lizinopril koristi kod takvih pacijenata, savjetuje se periodično praćenje broja bijelih krvnih ćelija i pacijenta treba upozoriti da obavijesti svog ljekara ukoliko primijeti pojavu bilo kakvog znaka infekcije.

**Rasa**Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima uzrokuju veću stopu angioedema kod pacijenata crne rase nego kod ostalih rasa.

Kao i kod drugih ACE inhibitora, lizinopril može biti manje efikasan u smanjivanju krvnog pritiska kod pacijenata crne rase nego kod pacijenata ostalih rasa, vjerovatno zbog veće učestalosti stanja niskog renina među hipertenzivnom populacijom crne rase.

**Kašalj**Kašalj je prijavljen uz upotrebu ACE inhibitora. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, uporan i nestaje nakon prestanka uzimanja terapije. Kašalj indikovan ACE inhibitorima treba smatrati kao dio diferencijalne dijagnoze za kašalj.

**Litijum**   
Kombinacija ACE inhibitora i litijuma uglavnom se ne preporučuje (pogledati dio 4.5).

**Antidoping test**

Hidrohlorotiazid sadržan u ovom lijeku mogao bi proizvesti pozitivan analitički rezultat u antidoping testu.  
  
**Trudnoća i dojenje**

Terapiju ACE inhibitorima ne bi trebalo početi tokom trudnoće. Ako se smatra da je terapija ACE inhibitorima nužna, terapija pacijentkinja koje planiraju trudnoću treba biti promijenjena na antihipertenzivne lijekove koji su dokazano sigurni u trudnoći. Kada je trudnoća potvrđena, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti, a ako je potrebno, treba početi alternativnu terapiju (pogledati dijelove 4.3 i 4.6).

Ne preporučuje se korištenje lijeka Skopryl plus tokom dojenja.

**Horoidalni izliv, akutna miopija (kratkovidnost) i sekundarni glaukom zatvorenog ugla:** sulfonamidi ili sulfonamidni derivati mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja rezultira horoidalnim izlivom sa oštećenjem vidnog polja, prolaznom kratkovidnošću i akutnim glaukomom zatvorenog ugla. Simptomi uključuju akutni početak smanjene oštrine vida ili bola u oku i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do nedelja od početka uzimanja lijeka. Neliječeni glaukom sa akutnim zatvaranjem ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarna terapija je prekid uzimanja lijeka što je brže moguće. Možda će biti potrebno razmotriti hitne medicinske ili hirurške tretmane ukoliko se intraokularni pritisak ne stavi pod kontrolu. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog ugla mogu da uključe alergiju na sulfonamid ili penicilin u anamnezi.

**Nemelanomski karcinom kože**

Povećan rizik od nemelanomskog karcinoma kože (engl. *non-melanoma skin cancer, NMSC*) [bazocelularni karcinom (engl. *basal cell carcinoma, BCC*) i planocelularni karcinom (engl. *squamous cell carcinoma, SCC*)] kod povećane kumulativne izloženosti hidrohlorotiazidu zabilježen je u dvije epidemiološke studije zasnovane na Nacionalnom registru malignih oboljenja Danske.

Fotosenzitivno dejstvo hidrohlorotiazida može da predstavlja mogući mehanizam za nastanak NMSC.

Pacijente koji uzimaju hidrohlorotiazid potrebno je informisati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovno provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije i da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Pacijente treba posavjetovati o mogućim preventivnim mjerama kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zracima i, u slučaju izloženosti, korišćenje odgovarajuće zaštite kako bi se smanjio rizik od karcinoma kože. Sumnjive lezije na koži treba hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobijenog biopsijom. Takođe, kod pacijenata koji su prethodno imali NMSC možda je potrebno razmotriti opravdanost upotrebe hidrohlorotiazida (takođe pogledati dio 4.8).

**4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

**Diuretici koji štede kalijum, dodaci kalijuma ili zamjenske soli koji sadrže kalijum**

Iako nivo kalijuma u serumu obično ostaje u normalnim nivoima, hiperkalijemija se može pojaviti kod nekih pacijenata koji koriste lizinopril/hidrohlorotiazid. Efekat gubitka kalijuma zbog tiazidnih diuretika obično je oslabljen od strane efekta očuvanja kalijuma zbog lizinoprila. Diuretici koji štede kalijum (npr. spironolactone, triamterene, ili amiloride), dodaci kalijuma, ili nadomjestaka za so koji sadrže kalijum, naročito kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili dijabetes melitusom, mogu dovesti do značajnog porasta serumskog kalijuma. Takodje sa oprezom treba primjenjivati lizinopril/hidrohlorotiazid zajedno sa drugim lijekovima koji povećavaju serumski kalijum kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je poznato da trimetoprim djeluje kao diuretik koji štedi kalijum kao što je amilorid. Zbog toga istovremena upotreba gorenavedenih lijekova i lijeka Skopryl plus nije preporučljiva. Ako je potrebna, istovremena primjena treba je primijeniti oprezno i sa čestim praćenjem serumskog kalijuma (pogledati dio 4.4).

**Ciclosporin**

Hiperkalijemija se može primjetiti tokom istovremene upotrebe lijeka Skopryl plus sa ciklosporinima. Preporučeno je praćenje serumskog kalijuma.

**Heparin**

Hiperkalijemija se može primjetiti tokom istovremene upotrebe lijeka Skopryl plus sa heparinom. Preporučeno je praćenje serumskog kalijuma

**Litijum**Reverzibilno povećanje koncentracije litijuma u serumu i toksičnosti zabilježani su tokom istovremene primjene litijuma sa ACE inhibitorima. Diuretici i ACE inhibitori smanjuju bubrežni klirens litijuma i predstavljaju visok rizik od toksičnosti litijuma. Zbog toga se kombinacija lizinopril-hidrohlorotiazida sa litijumom ne preporučuje i potrebno je pažljivo praćenje serumskih vrijednosti litijuma ako se dokaže da je kombinacija potrebna (pogledati dio 4.4). Prije upotrebe ovih proizvoda treba potražiti uputstvo za upotrebu unutar ambalaže za kosultacije za upotrebu lijeka sa lijekovima koji sadrže litijum.

**Lijekovi koji indukuju *torsades* *de pointes***

Zbog rizika od hipokalijemije, istovremenu primjenu hidrohlorotiazida i medicinskih proizvoda koji izazivaju *torsades de pointes*, npr. neki antiaritmici, neki antipsihotici i drugi lijekovi za koje se zna da izazivaju *torsades* *de pointes*, treba koristiti sa oprezom.

**Antidijabetici**

Epidemiološka ispitivanja pokazuju da istovremena primjena ovih lijekova sa ACE inhibitorima (insulin, oralni hipoglikemici) može uzrokovati povećanje hipoglikemičnog efekta, pa postoji rizik od hipoglikemije. Ovo se više javlja tokom prvih sedmica kombinovane terapije i kod pacijenata sa oštećenjem bubrega. Dugotrajna kontrolisana klinička ispitivanja lizinoprilom to ne potvrđuju i ne isključuju lizinopril od upotrebe kod pacijenata sa dijabetesom. Ali ipak, ove pacijente treba kontrolisati.

**Nesteroidni antiinflamatorni/antireumatski lijekovi (NSAIL) uključujući acetilsalicilnu kiselinu**Hronična primjena NSAIL-a (uključujući selektivne COX-2 inhibitore) može smanjiti antihipertenzivni efekat ACE inhibitora. NSAIL i ACE inhibitori pokazuju zbirni efekat porasta serumskog kalijuma i mogu uzrokovati pogoršanje bubrežne funkcije. Ovaj efekat je obično reverzibilan. Rijetko se može pojaviti akutna insuficijencija bubrega, naročito kod pacijenata sa poremećenom funkcijom bubrega, kao što su stariji i dehidrirani pacijenti.

**Triciklični antidepresivi/antipsihotici/anestetici**

Istovremena primjena određenih lijekova anestetika, tricikličkih antidepresiva i antipsihotika sa ACE inhibitorima može dovesti do još većeg snižavanja krvnog pritiska (pogledati dio 4.4).

**Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)**

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana sa većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (pogledati dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

**Lijekovi koji povećavaju rizik angioedema**

Istovremena upotreba ACE inhibitora sa sakubitril/valsartan je kontraindikovana jer povećava rizik od angioedema (pogledati dio 4.3 i 4.4).

Istovremena upotreba ACE inhibitora sa racecadotril, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptin mogu dovesti dopovećan rizik za angioedem (pogledati dio 4.4).

**Zlato**

Primjećene su rijetke nitritoidne reakcije (simptomi vazodilatacije sa rumenilom, gađenjem, vrtoglavicom i hipotenzijom koja može biti vrlo jaka) nakon injektiranja preparata zlata (primjer natrijum-aurotiomalata) češće su prijavljene kod pacijenata koji primaju terapiju ACE inhibitora.

**Simpatomimetici**

Simpatomimetici mogu redukovati antihipertenzivni efekat ACE inhibitora.

**Drugi antihipertenzivi**

Istovremena primjena ovih lijekova može pojačati hipotenzivni efekat lizinopril-hidrohlorotiazida. Istovremena primjena glicerol-trinitrata i drugih nitrata ili vazodilatatora može još više sniziti krvni pritisak.

**Amfotericin B (parenteralni), karbenoksolon, kortikosteroidi, kortikotropin (ACTH) ili stimulantni laksativi**

Hidrohlorotiazid može pojačati neravnotežu elektrolita, posebno hipokalijemiju.

**Soli kalcijuma**

Povećane vrijednosti serumskog kalcijuma zbog smanjenog izlučivanja mogu doći kada se primjenjuje istovremeno sa tiazidnim diureticima.

**Kardijačni glikozidi**

Istovremena upotreba može dovesti do povećanja rizika toksičnosti digitalisa zbog hipokalijemije uzrokovane tiazidima.

**Holesteramin i holestipol**

Ovi lijekovi mogu odgoditi ili redukovati apsorpciju hidrohlorotiazida. Zato, sulfonamidni diuretici treba da budu primijenjeni bar sat vremena prije ili četiri do šest sati poslije uzimanja ovih preparata.

**Nedepolarizantni mišićni relaksanti (primjer tubokurarin-hlorid)**

Efekat ovih lijekova može se potencirati sa strane hidrohlorotiazida.

**Sotalol**

Hipokalijemija uzrokovana tiazidima može povećati rizik od aritmije indukovane sotalolom.

**Alopurinol**

Istovremena upotreba ACE inhibitora sa alopurinolom može dovesti do povećanja rizika od renalnog oštećenja i leukopenije.

**Citostatici, imunosupresivi, prokainamid**

Istovremena upotreba sa ACE inhibitorima može dovesti do povećanja rizika od leukopenije (pogledati dio 4.4).

**Alkohol**

Alkohol može da poveća hipotenzivni efekat svih antihipertenzivnih lijekova.

**Antacidi**

Izazivaju smanjenu bioraspoloživost ACE inhibitora.

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

Istovremena upotreba može dovesti do mogućeg smanjenja odgovora presornih amina, ali ne toliko značajno da se isključi njihova upotreba.

**Barbiturati ili narkotici**

Može doći do potenciranja ortostatske hipotenzije.

**Druge supstance**

Indometacin može smanjiti antihipertenzivni efekat tableta Skopryl plus tokom njihove istovremene upotrebe. Antihipertenzivni efekat tableta Skopryl plus se može potencirati tokom istovremene upotrebe supstancijama koje izazivaju posturalnu hipotenziju.

**4.6. Trudnoća i dojenje**

*Trudnoća*

ACE inhibitori:

Ne preporučuje se upotreba ACE inhibitora u toku prvog trimestra trudnoće (pogledati dio 4.4). Primjena ACE inhibitora je kontraindikovana u toku drugog i trećeg trimestra trudnoće (pogledati dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološka evidencija za teratogeni rizik poslije primjene ACE inhibitora u toku prvog trimestra trudnoće nije dala konačni zaključak; međutim malo povećanje rizika ne može da se isključi. Ako se smatra da je nastavak liječenja sa ACE inhibitorima neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba da promijene antihipertenzivnu terapiju sa lijekovima koji imaju sigurniji profil u trudnoći. Ako je dijagnostikovana trudnoća, terapiju sa ACE inhibitorima treba odmah prekinuti, i ako je potrebno, treba početi sa alternativnom terapijom.

Poznato je da primjena ACE inhibitora u toku drugog i trećeg trimestra uzrokuje humanu fetotoksičnost (opadanje renalnih funkcija, oligohidramnion, odlaganje osifikacije na kostima glave) i neonatalnu toksičnost (renalna insuficijenijca, hipotenzija, hiperkalijemija), (pogledati dio 5.3). Ako su se ACE inhibitori primjenjivali od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se praćenje renalnih funkcija i kostiju glave ploda pomoću ulrazvuka. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pratiti zbog mogućnosti hipotenzije (pogledati dijelove 4.3 i 4.4).

Hidrohlorotiazid:

Postoji ograničeno iskustvo sa hidrohlorotiazidom tokom trudnoće, naročito tokom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama su nedovoljna.

Hidrohlorotiazid prelazi placentu. Na osnovu farmakološkog mehanizma djelovanja hidrohlorotiazida, njegova upotreba u drugom i trećem tromjesečju može ugroziti fetoplacentarnu perfuziju i može uzrokovati fetalne i neonatalne efekte, kao što su žutica, poremećaj ravnoteže elektrolita i trombocitopenija.

Hidrohlorotiazid se ne smije koristiti za gestacijski edem, gestacijsku hipertenziju ili preeklampsiju zbog rizika od smanja volumena plazme i placentarne hipoperfuzije, bez korisnog efekta na tok bolesti.

Hidrohlorotiazid se ne smije koristiti za esencijalnu hipertenziju kod trudnica, osim u rijetkim situacijama u kojima nema drugih tretmana koji bi se mogli koristiti.

*Dojenje*

ACE inhibitori:

Zbog toga što nema dovoljnih informacija za upotrebu lisinopril/hidrohlorotiazida u toku dojenja, ne preporučuje se upotreba tableta Skopryl plus, već se preporučuje upotreba nekog drugog alternativnog lijeka koji ima sigurniji profil u toku dojenja, posebno ako je riječ o prematurnim bebama.

Hidrohlorotiazid:

Hidrohlorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Tiazidi u visokim dozama izazivaju intenzivnu diurezu koja može inhibirati stvaranje mlijeka. Upotreba lisinopril/hidrohlorotiazida tokom dojenja se ne preporučuje. Ukoliko se lisinopril/hidrohlorotiazida koristi tokom dojenja, doze treba da budu niske koliko je to moguće.

**4.7. Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Kao i kod drugih antihipertenziva, kombinacija lizinopril-hidrohlorotiazida može imati blagi do umjereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. To je posebno izraženo na početku liječenja ili kada se doza mijenja, te kada se koristi u kombinaciji sa alkoholom, ali sve to zavisi od individualne osjetljivosti.

Tokom vožnje motornih vozila ili rada na mašinama treba imati u obzir da se povremeno mogu javiti vrtoglavica ili zamor (pogledati dio 4.8).

**4.8. Neželjena djelovanja**

Uočena i zabilježena neželjena djelovanja tokom terapije sa lisinopril/hidrohlorotiazidom prikazana su sa učestalošću koja slijedi: vrlo često (≥ 10), često (≥ 1/100 i < 1/10), povremeno (≥ 1/1.000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10.000 i <1/1.000), vrlo rijetko (> 1/10.000); nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz raspoloživih podataka).

Najčešće zabilježena neželjena djelovanja su: kašalj, vrtoglavica, hipotenzija i glavobolja koji se javljaju kod 1% do 10% tretiranih pacijenata. U kliničkim studijama, neželjena djelovanja su uglavnom bila blaga i prolazna, i u većini slučajeva nije bilo potrebno prekidanje terapije.

**Lizinopril**

|  |  |
| --- | --- |
| **Poremećaji krvi i limfnog sistema** | |
| Rijetko: | smanjene vrijednosti hemoglobina, smanjeni hematokrit |
| Vrlo rijetko: | depresija koštane srži, anemija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza (pogledati dio 4.4), hemolitička anemija, limfadenopatija, autoimune bolesti |
| **Endokrini poremećaji** | |
| Rijetko: | sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretičkog hormona (SIADH) |
| **Poremećaji metabolizma i prehrane** | |
| Vrlo rijetko: | hipoglikemija |
| **Poremećaji nervnog sistema i psihijatrijski poremećaji** | |
| Često: | vrtoglavica, glavobolja, sinkopa |
| Povremeno: | parestezije, vertigo, poremećaj ukusa, poremećaj spavanja, promjena raspoloženja |
| Rijetko: | mentalna konfuzija |
| Nepoznato: | depresivni simptomi |
| **Srčani poremećaji i vaskularni poremećaji** | |
| Često: | ortostatski efekti (uključujući i ortostatsku hipotenziju). |
| Povremeno: | infarkt miokarda i cerebrovaskularni napadi, možda kao posljedica teške hipotenzije kod pacijenata sa visokim rizikom (pogledati dio 4.4), palpitacije, tahikardija, Rejnaudov fenomen |
| Nepoznato: | napad rumenila |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | |
| Često: | kašalj (pogledati dio 4.4) |
| Povremeno: | rinit |
| Vrlo rijetko: | bronhospazam, sinusitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija |
| **Gastrointestinalni poremećaji** | |
| Često: | dijareja, povraćanje |
| Povremeno: | nauzeja, abdominalni bolovi i poremećaji probave |
| Rijetko: | sušenje usta |
| Vrlo rijetko: | pankreatitis, intestinalni angioedem |
| **Hepatobilijarni poremećaji** | |
| Povremeno: | povišene vrijednosti hepatalnih enzima ili bilirubin |
| Vrlo rijetko: | hepatitis – hepatocelularni ili holestatski, žutica i jetrena insuficijencija (pogledati dio 4.4)\* |
| **Poremećaji kože i potkožnog tkiva** | |
| Povremeno: | kožni osip, pruritus |
| Rijetko: | preosjetljivost/angioneurotski edem: angioneurotski edem na licu, udovima, usnama, jeziku, glotisu i/ili grkljanu (pogledati dio 4.4); urtikarija, alopecija, psorijatične promjene na koži |
| Vrlo rijetko: | znojenje, pemfigus, toksična epidermalna nekroza, Stivens–Džonsonov sindrom, eritema multiforme, kutan pseudolimfom\*\* |
| **Poremećaji bubrega i urinarnog sistema** | |
| Često: | renalna disfunkcija |
| Rijetko: | uremija, akutna renalna insuficijencija |
| Vrlo rijetko: | oligurija/anurija |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki | |
| Povremeno: | impotencija |
| Rijetko: | ginekomastija |
| **Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene** | |
| Povremeno: | astenija, umor |
| **Pretrage** | |
| Povremeno: | povećanje uree u krvi, povećanje kreatinina u serumu, hiperkalijemija |
| Rijetko: | hiponatrijemija |

\* Vrlo rijetko, prijavljeni su slučajevi razvoja hepatitisa koji je napredovao do jetrene insuficijencije. Pacijenti na terapiji sa lizinopril-hidrohlorotiazidom koji su dobili žuticu ili povišene hepatalne enzime treba da prekinu kombinaciju lizinopril-hidrohlorotiazida i da budu medicinski praćeni.

\*\* Opisan je kompleks simptoma koji uključuje jedan ili više od sljedećih simptoma: groznica, vaskulitis, mijalgije, artralgija/artritis, pozitivna antinuklearna antitijela (ANA), povećanje sedimentacije eritrocita (ESR), eozinofilija sa leukocitozom, osip, fotosenzitivnost ili ostale dermatološke manifestacije.

**Hidrohlorotiazid** (nepoznata učestalost):

|  |  |
| --- | --- |
| Infekcije i infestacije | Sialodenitis |
| Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe) | Nemelanomski karcinom kože (karcinom bazalnih ćelija i karcinom skvamoznih ćelija)\* |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | leukopenija, neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, hemolitička anemija, depresija koštane srži |
| **Poremećaji metabolizma i prehrane** | anoreksija, hiperglikemija, glikozurija, hiperurikemija, neravnoteža elektrolita (uključujući hiponatrijemiju, hipokalijemiju, hipohloremičnu alkalozu i hipomagnezijemiju), povećanje holesterola i triglicerida, giht |
| **Psihijatrijski poremećaji** | nemir, depresija, poremećaj spavanja |
| **Poremećaji nervnog sistema** | gubitak apetita, parestezija, ošamućenost |
| Poremećaji oka | ksantopsija, prolazno zamućen vid, akutna miopija, akutni glaukom zatvorenog ugla, horoidalni izliv |
| Poremećaji uha i labirinta | vertigo |
| **Srčani poremećaji** | posturalna hipotenzija |
| **Vaskularni poremećaji** | nekrozirajući angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis) |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | respiratorni distres (uključujući pneumonitis i plućni edem) |
| **Gastrointestinalni poremećaji** | iritacija želuca, proliv, zatvor, pankreatitis |
| **Hepatobilijarni poremećaji** | žutica (intrahepatična holestatska žutica) |
| **Poremećaji kože i potkožnog tkiva** | fotosenzitivne reakcije, osip, reakcije slične kožnom lupusu eritematosusu i reaktivacija kožnog lupusa eritematosusa, urtikarija, anafilaktične reakcije, toksična epidermalna nekroliza, purpura |
| **Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva** | grč mišića, slabost mišića |
| **Poremećaji bubrega i urinarnog sistema** | bubrežna disfunkcija, intersticijalni nefritis |
| **Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene** | groznica, slabost |

Opis odabranih neželjenih reakcija

\* Nemelanomski karcinom kože: Na osnovu raspoloživih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlortiazida i NMSC primjećena je povezanost zavisna od kumulativne doze (takođe pogledati dijelove 4.4 i 5.1.

**Preosjetljivost/Angioneurotski edem**

Zabilježeni su rijetki slučajevi angioneurotskog edema lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili grkljana (pogledati dio 4.4). U vrlo rijetkim slučajevima zabilježen je crijevni angioedem sa ACE inhibitorima, uključujući lizinopril.

Prijavljen je simptomatski kompleks koji može uključivati neke ili sve sljedeće efekte: vrućica, vaskulitis, mijalgija, artralgija/artritis, pozitivna ANA, povišena ESR, eozinofilija i leukocitoza. Osip, fotosenzitivnost ili ostale dermatološke pojave.

**Laboratorijski rezultati**

Promjene normalnih laboratorijskih parametara rijetko su bile od kliničke važnosti. Povremeno su primjećene hiperglikemija, hiperurikemija i hiper ili hipokalemija.

Obično su primijećena mala i prolazna povećanja uremije i kreatinina u serumu kod pacijenata bez dokaza o postojećem zatajivanju bubrega. Ako se ova povišenja nastave, obično su reverzibilna prekidom liječenja lizinopril/hidrohlorotiazidom.

Često su zabilježeni mali smanjeni nivo hemoglobina i hematokrita kod hipertenzivnih pacijenata liječenih lizinopril/hidrohlorotiazidom, ali rijetko su bili od kliničkog značaja osim ako nije postojao drugi uzrok anemije. Povišenosti jetrenih enzima i/ili bilirubina u serumu rijetko su se pojavile, ali uzročno-posljedična veza sa lizinopril/hidrohlorotiazidom nije utvrđena.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profile lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

* putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
* putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

**4.9. Predoziranje**

Limitirani su podaci za liječenje predoziranja lizinopril/hidrohlorotiazidom. Liječenje je simptomatsko i podržavajuće. Liječenje lijekom Skopryl plus treba prekinuti, a pacijenta držati pod strogim medicinskim nadzorom.

Simptomi

*Lizinopril*

Najvjerovatnija manifestacija predoziranja će biti hipotenzija. Simptomi predoziranja sa ACE inhibitorima mogu uključivati cirkulatorni šok, elektrolitni poremećaji, renalnu insuficijenciju, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, vrtoglavicu, anksioznost i kašalj.

*Hidrohlorotiazid*

Najčešći znaci i simptomi su oni koji se odnose na iscrpljivanje elektrolita (hipokalijemija, hipohloremija i hiponatremija) i dehidraciju, što je posljedica prekomjerne diureze. Dodatni simptomi predoziranja hidrohlorotiazidom su povećana diureza, depresija svijesti (uključujući komu), konvulzije, pareza, srčane aritmije i insuficijencija bubrega.

Ako je digitalis bio takođe primijenjen, hipokalijemija može pogoršati srčane aritmije.

Liječenje

Kod hipotenzije izazvane lizinoprilom uobičajeni tretman će biti intravenska infuzija fiziološkog rastvora. Ako se javi hipotenzija, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj. Ako je dostupno, liječenje sa infuzijom angiotenzina II i/ili kateholamini može biti od koristi. Ako je ingestija bila nedavno, preduzeti mjere radi otklanjanja lizinoprila (npr. izazvati povraćanje, gastrična lavaža, primjena apsorbenasa i natrijum-sulfata) i ispraviti dehidraciju, neravnoteža i hipotenzija elektrolita utvrđenim metodama.

Lizinopril može biti uklonjen iz opšte cirkulacije hemodijalizom (pogledati dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi, Pacijenti na hemodijalizi). Terapija pejsmejkerom je indikovana za liječenje bradikardije otporne na terapiju. Vitalne znake, serumske elektrolite i koncentracije kreatinina treba često pratiti.

Bradikardija ili opsežne vagalne reakcije liječe se primjenom atropina.

**5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

**5.1. Farmakodinamičke karakteristike**

*Farmakoterapijska grupa*: Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzin sistem; ACE inhibitori i diuretici

*Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC):* C09BA03

Skopryl plus je kombinacija inhibitora enzima koji pretvara angiotenzin (lizinopril) sa diuretikom (hidrohlorotiazid). Ova dva lijeka su korištena izolovano i istovremeno u liječenju hipertenzije.

Skopryl plus je visoko efikasan u liječenju visokog krvnog pritiska i antihipertenzivni efekat obično traje 24 sata. Lizinopril ublažava efekat gubitka kalijuma povezan sa hidrohlorotiazidom. Visoki postotak hipertenzivnih pacijenata bolje reagira na lizinopril/hidrohlorotiazid nego na bilo koji od njegovih sastojaka koji se daju sami.

Lizinopril i hidrohlorotiazid imaju sličan raspored doziranja. Stoga je formulacija lijeka Skopryl plus pogodna za istovremenu primjenu ova dva lijeka.

**Mehanizam djelovanja**

**Lizinopril**

Angiotenzin kovertujućeg enzima (ACE) je peptidildipeptidaza koja katalizira konverziju angiotenzina I u vazokonstriktorni peptid angiotenzin II. Nakon apsorpcije lizinopril inhibira ACE. Inhibicija ACE rezultira smanjenjem vazokonstriktorne aktivnosti angiotenzina II u plazmi i smanjenjem sekrecije aldosterona.

ACE je sličan kininazi II, pa lizinopril može blokirati razgradnju bradikinina, moćnog vazodilatatornog peptida. Međutim, ostaje da se razjasni uloga ove akcije u terapijskom djelovanju lizinoprila.

Iako se vjeruje da je mehanizam kojim lizinopril snižava krvni pritisak prvenstveno povezan sa supresijom sistema renin-angiotenzin-aldosteron, koji ima veliku ulogu u regulaciji krvnog pritiska, lizinopril djeluje kao antihipertenziv, čak i kod hipertenzivnih pacijenata sa niskom koncentracijom renina. To je u skladu sa konceptom, opće prihvaćenim, postojanje slaba veza između aktivnosti renina u plazmi i antihipertenzivnog odgovor.

**Lizinopril-hidrohlorotiazid**

Hidrohlorotiazid je diuretik i antihipertenzivni agens. Samostalna upotreba ovog agensa rezultuje povećanjem sekrecije renina. Iako je sam lizinopril antihipertenziv, čak i kod hipertenzivnih pacijenata sa niskom koncentracijom renina, istovremena primjena sa hidrohlorotiazidom rezultuje većom redukcijom krvnog pritiska.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Primjenu kombinacije ACE inhibitora sa blokatorom angiotenzin II receptora ispitivana su u dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (eng. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)).

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno kod pacijenata sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi sa monoterapijom. Obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istovremeno primjenjivati kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji sa ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Nemelanomski karcinom kože: Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloskih ispitivanja, između hidrohlorotiazida (HCTZ) i nemelanomskih malignih tumora (NMSC) primjećena je povezanost zavisna od kumulativne doze. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71.533 slučaja bazocelularnog carcinoma (BCC) i 8.629 slučajeva planocelularnog carcinoma (SCC) koji su bili upoređeni sa kontrolnom populacijom od 1.430.833, odnosno 172.462 odoba. Primjena visokih doza hidrohlorotiazida (≥50.000 mg kumulativno) bila je povezana sa prilagođenim odnosom vjerovatnoće (OR – *odds ratio*) od 1,29 (interval poverenja 95% CI *confidence interval*: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31 ) za SCC. Uočena je povezanost između kumulativne doze odgovora i za BCC i SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izlaganja hidrohlorotiazidu: 633 slučaja karcinoma usana (planocelularni karcinom) upoređeno je sa kontrolnom populacijom od 63.067 osoba, primjenom strategije uzorkovanja na osnovu rizika (engl. *risk-set sampling*). Pokazana je povezanost odgovora i kumulativne doze sa prilagođenim OR od 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) kod pacijenata koji su ikada uzimali lijek, koji se povećao na OR od 3,9 (3,0-4,9) za visoke doze (~25.000 mg) i OR od 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100.000 mg) (pogledati dio 4.4).

**5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

Lizinopril

U kliničkim ispitivanjima, maksimalne serumske koncentracije lizinoprila se pojavljuju između šest i osam sati nakon peroralne primjene. Opadanje serumskih koncentracija upućuje na produženu terminalnu fazu što ne doprinosi akumulaciji lijeka.

Stepen apsorpcije lizinoprila iznosi približno 25%, što se zaključuje na osnovu količine lizinoprila u urinu, dobijeno tokom kliničkih ispitivanja. Na apsorpciju lizinoprila ne utiče prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu.

Lizinopril ne podliježe metabolizmu i izlučuje se u potpunosti nepromijenjen pretežno urinom.

Nakon višekratnog doziranja, lizinopril pokazuje efektivan poluživot akumuliranja od 12 sati.

Hidrohlorotiazid

Hidrohlorotiazid se ne metabolizuje, ali se izlučuje brzo putem bubrega. Kada se nivoi hidrohlorotiazida u plazmi prate najmanje 24 sata, poluživot u plazmi varira između 5,6 i 14,8 sati. Najmanje 61% peroralno uzete doze se eliminiše nepromijenjeno za 24 sata.

Hidrohlorotiazid prolazi placentalnu barijeru, ali ne i krvno-moždanu barijeru.

Lizinopril/hidrohlorotiazid

Istovremeno uzete višestruke doze lizinoprila i hidrohlorotiazida imaju mali ili nikakav efekat na bioraspoloživost tih lijekova. Tableta kombinovanih lijekova je bioekvivalentna sa istovremenom primjenom pojedinih lijekova.

**5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

**Lizinopril**

Predklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija opšte farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenih potencijala, ne ukazuju na posebne rizike prilikom primjene lizinoprila kod ljudi. Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, kao klasa, induciraju neželjena djelovanja na kasni razvoj fetusa, što dovodi do fetalne smrtii urođenim efektima, koji posebno utiču na kosti lobanju. Također je primjećena fetotoksičnost, intrauterini zastoj rasta i otvoreni duktus arteriosus. Smatra se da su ove promjene u razvoju dijelimično posljedica direktnog djelovanja ACE inhibitora na fetalni renin-angiotenzin sistem, a dijelimično usljed ishemije nastale zbog hipotenzije kod majke i smanjenja protoka krvi u placenti i transporta kiseonika/nutritijenata do fetusa.

**Hidrohlorotiazid**

Hidrohlorotiazid je testiran na reproduktivnu i razvojnu toksičnost kod miševa, pacova i zečeva. Hidrohlorotiazid nije pokazao štetne efekte na plodnost, embrionalno-fetalni ili postnatalni razvoj.

Hidrohlorotiazid nije pokazao kancerogene efekte kod pacova oba pola, kao ni kod miševa ženskog pola. Kod muških miševa uočeni su dokazi hepatokarcinogenosti upitne važnosti za kliničku upotrebu. Hidrohlorotiazid je pokazao pozitivne i negativne rezultate u različitim testovima genotoksičnosti.

**Lisinopril - hidrohlorotiazid**

Nije pokazalo da je lizinopril u kombinaciji sa hidrohlorotiazidom bio mutagen u ispitivanju in vivo i in vitro.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Spisak pomoćnih supstanci**

Skopryl plus 20 mg/12,5 mg tablete

Povidon;

Magnezijum-stearat;

Kukuruzni skrob;

Manitol;

Bezvodni kalcijum hidrogen fosfat;

Preželatinizirani skrob;

Boja željezo oksid smeđa 75 E172.

Skopryl plus 20 mg/25 mg tablete

Povidon;

Magnezijum-stearat;

Kukuruzni skrob;

Manitol;

Bezvodni kalcijum hidrogen fosfat;

Preželatinizirani skrob;

Boja željezo oksid crvena 30 E172.

**6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3 Rok trajanja**

Skopryl plus 20 mg/12,5 mg tablete: Tri (3) godine.

Skopryl plus 20 mg/25 mg tablete: Pet (5) godina.

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek čuvati na temperaturi do 25 °C.

**6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Tablete su pakovane u Al/PVC blistere, svaki po 10 tableta.

Kutija sadrži 20 tableta (2 blistera), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

Kutija sadrži 30 tableta (3 blistera), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

* 1. **Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

* 1. **Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. PROIZVOĐAČ**

Alkaloid AD Skopje

Aleksandar Makedonski br. 12

Skopje, Republika Severna Makedonija

tel. +389 2 3104 000

fax. +389 2 3104 021

www.alkaloid.com.mk

**Proizvođač gotovog lijeka**

Alkaloid AD Skopje

Aleksandar Makedonski br. 12

Skopje, Republika Severna Makedonija

tel. +389 2 3104 000

fax. +389 2 3104 021

www.alkaloid.com.mk

**Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

ALKALOID doo Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Skopryl plus 20 mg /12,5 mg tablete x 20 broj: 04-07.3-2-5651/19 od 24.02.2020

Skopryl plus 20 mg /12,5 mg tablete x 30 broj: 04-07.3-1-6526/15 od 27.03.2017.

Skopryl plus 20 mg / 25 mg tablete x 20 broj: 04-07.3-2-7765/15 od 14.08.2017.

Skopryl plus 20 mg / 25 mg tablete x 30 broj: 04-07.3-1-6527/15 od 27.03.2017.

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Jul, 2021.