**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA**

**1. IME LIJEKA**

Skopryl Combo, 10 mg/5 mg, tablete

Skopryl Combo, 20 mg/10 mg, tablete

Skopryl Combo, 20 mg/5 mg, tablete

*lizinopril/amlodipin*

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna tableta sadrži 10 mg lizinoprila (u obliku dihidrata) i 5 mg amlodipina (u obliku besilata).

Jedna tableta sadrži 20 mg lizinoprila (u obliku dihidrata) i 10 mg amlodipina (u obliku besilata).

Jedna tableta sadrži 20 mg lizinoprila (u obliku dihidrata) i 5 mg amlodipina (u obliku besilata).

Za listu svih pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta

Skopryl Combo, 10 mg/5 mg, tablete:

Okrugle, bijele do skoro bijele boje, ravne fasetirane tablete, sa podionom linijom sa jedne strane i oznakom "L A" sa druge strane.

Podiona linija služi samo da olakša lomlјenje da bi se lijek lakše progutao, a ne za podjelu na jednake doze.

Skopryl Combo, 20 mg/10 mg, tablete:

Okrugle, bijele do skoro bijele boje, bikonveksne tablete, sa podionom linijom sa jedne strane i oznakom "L A 2" sa druge strane.

Tableta se može podijeliti na jednake doze.

Skopryl Combo, 20 mg/5 mg, tablete:

Okrugle, bijele do skoro bijele boje, bikonveksne tablete, sa podionom linijom sa jedne strane i oznakom "L A 1" sa druge strane.

Podiona linija služi samo da olakša lomlјenje da bi se lijek lakše progutao, a ne za podjelu na jednake doze.

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1. Terapijske indikacije**

Terapija esencijalne hipertenzije kod odraslih.

Lijek Skopryl Combo je indikovan kao supstituciona terapija kod odraslih pacijenata kod kojih je krvni pritisak adekvatno kontrolisan istovremenom primjenom lizinoprila i amlodipina u istim dozama.

**4.2. Doziranje i način primjene**

Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta na dan. Maksimalna dnevna doza je jedna tableta.

Uopšteno, lijekovi koji predstavlјaju fiksne kombinacije nisu pogodni za inicijalnu terapiju. Lijek Skopryl Combo je indikovan samo kod pacijenata kod kojih je optimalna doza održavanja lizinoprilom i amlodipinom titrirana na 10 mg i 5 mg u slučaju primjene lijeka Skopryl Combo jačine 10 mg/5 mg, i na 20 mg i 10 mg u slučaju primjene lijeka Skopryl Combo jačine 20 mg/10 mg i na 20 mg i 5 mg u slučaju primjene lijeka Skopryl Combo jačine 20 mg/5 mg.

Ako je neophodno prilagođavanje doze, može se razmotriti titracija doze sa individualnim komponentama.

*Specijalne populacije*

*Oštećenje funkcije bubrega*

Da bi se utvrdila optimalna početna doza i doza održavanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, kod tih pacijenata treba individualno titrirati dozu pojedinačnim komponentama tj. lizinoprilom i amlodipinom. Tokom terapije lijekom Skopryl Combo potrebno je pratiti funkciju bubrega i koncentraciju kalijuma i natrijuma u serumu.

U slučaju pogoršanja bubrežne funkcije, potrebno je prekinuti terapiju lijekom Skopryl Combo i nastaviti terapiju pojedinačnim komponentama, u prilagođenim dozama. Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

*Oštećenje funkcije jetre*

Preporuke za doziranje nisu ustanovlјene kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre; zato dozu treba izabrati sa oprezom i započeti doziranje najnižom dozom (pogledati dio 4.4 i 5.2). Kako bi se odredila optimalna početna doza i doza održavanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, kod tih pacijenata treba individualno titrirati dozu koristeći pojedinačne komponente lizinoprila i amlodipina. Farmakokinetika amlodipina nije ispitivana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, uvođenje amlodipina treba započeti sa najnižom dozom i polako titrirati dozu.

*Pedijatrijska populacija (djeca mlađa od 18 godina)*

Bezbjednost i efikasnost primjene lijeka Skopryl Combo kod djece mlađe od 18 godina nije ustanovlјena.

*Stariji pacijenti (> 65 godina)*

Starije pacijente treba lečiti sa oprezom.

U kliničkim studijama, tokom primjene amlodipina ili lizinoprila nije zabilježena promjena u efikasnosti i bezbjednosti povezana sa uzrast. Da bi se utvrdila optimalna doza održavanja kod starijih pacijenata potrebno je individualno titrirati dozu koristeći pojedinačne komponente lizinopril i amlodipin.

Način primjene

Oralna upotreba.

Budući da hrana ne utiče na resorpciju lijeka, lijek Skopryl Combo se može uzimati nezavisno od obroka.

**4.3. Kontraindikacije**

*Vezane za lizinopril*

- preosjetlјivost na lizinopril ili na bilo koji drugi inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitor);

- angioedem u anamnezi, povezan sa prethodnom primjenom ACE inhibitora;

- nasljedni ili idiopatski angioedem;

- drugi i treći trimestar trudnoće (pogledati dijelove 4.4 i 4.6);

- istovremena primjena lijeka Skopryl Combo sa lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod pacijenata koji imaju diabetes melitus ili oštećenje funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min/1.73 m2) (pogledati dijelove 4.5 i 5.1)

- istovremena primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Lijek Skopryl Combo se ne smije davati ranije od 36 sati nakon zadnje doze sakubitrila/valsartana (pogledati dijelove 4.4 i 4.5).

*Vezane za amlodipin*

* preosjetlјivost na amlodipin ili na neki drugi derivat dihidropiridina;
* teška hipotenzija;
* šok (uklјučujući i srčani udar);
* opstrukcija izlaznog trakta lijeve komore (aortna stenoza visokog stepena);
* hemodinamska nestabilna srčana insuficijencija nakon akutnog infarkta miokarda.

*Vezane za lijek* Skopryl Combo

Sve prethodno navedene kontraindikacije koje se odnose na pojedinačne komponente se takođe odnose i na fiksnu kombinaciju lijeka Skopryl Combo.

- preosetlјivost na bilo koju od pomoćnih supstanci lijeka navedenih u dijelu 6.1.

**4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi lijeka**

Sva upozorenja opisana u nastavku, koja se odnose na pojedinačne komponente, odnose se takođe na fiksnu kombinaciju lijeka Skopryl Combo.

Vezana za lizinopril

*Simptomatska hipotenzija*

Simptomatska hipotenzija se retko viđa kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom.

Kod hipertenzivnih pacijenata koji su na terapiji lizinoprilom, veća je verovatnoća da će se hipotenzija javiti ako je kod pacijenata smanjen volumen krvi, usljed npr. terapije diuretikom, režima ishrane sa smanjenim unosom soli, dijalize, dijareje ili povraćanja, ili ako imaju tešku renin-zavisnu hipertenziju (pogledati dijelove 4.5 i 4.8). Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom sa ili bez povezane renalne insuficijencije, primjećena je simptomatska hipotenzija. Ovo se najčešće javlјa kod pacijenata koji imaju teži oblik srčane insuficijencije, kao odraz primjene visokih doza diuretika Henleove petlјe, hiponatremiju ili funkcionalno renalno oštećenje. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od simptomatske hipotenzije, uvođenje terapije i prilagođavanje doze treba pratiti pažlјivo. Slično se odnosi i na pacijente sa ishemijskim srčanim ili cerebrovaskularnim obolјenjem kod kojih prekomjeran pad krvnog pritiska može da dovede do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog događaja.

Ako dođe do hipotenzije, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj i ako je neophodno, primjeniti intravensku infuziju fiziološkog rastvora. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za naredne doze, koje se mogu dati uobičajeno, bez problema, kada se krvni pritisak poveća usljed povećanja volumena krvi.

Kod nekih pacijenata sa srčanom insuficijencijom koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, može da se javi dodatno sniženje sistemskog krvnog pritiska pri primjeni lizinoprila. Ovo dejstvo je očekivano i obično nije razlog da se prekine terapija. Ako hipotenzija postane simptomatska, može biti neophodno smanjenje doze lizinoprila ili prekid terapije.

*Hipotenzija kod akutnog infarkta miokarda*

Terapija lizinoprilom ne smije se započinjati kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda koji su u riziku od dalјeg ozbilјnog hemodinamskog pogoršanja poslije terapije vazodilatatorom. Ovo su pacijenti sa sistolnim krvnim pritiskom od 100 mmHg ili nižim, ili oni u kardiogenom šoku. Tokom prva tri dana nakon infarkta, ako je sistolni krvni pritisak 120 mmHg ili niži doza treba da se smanji. Ako je sistolni krvni pritisak 100 mmHg ili niži doza održavanja treba da bude smanjena na 5 mg ili privremeno na 2,5 mg. Ako hipotenzija perzistira (sistolni krvni pritisak je niži od 90 mmHg duže od 1 sata) onda terapiju lizinoprilom treba prekinuti.

*Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, hipertrofična kardiomiopatija*

Kao i druge ACE inhibitore, lizinopril treba oprezno davati pacijentima sa stenozom mitralnog zaliska i opstrukcijom izlaza lijeve komore kao što su aortna stenoza ili hipertrofična kardiomiopatija.

*Oštećenje funkcije bubrega*

U slučajevima oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina <80 ml/min), početna doza lizinoprila treba da bude prilagođena prema klirensu kreatinina pacijenta i nakon toga u zavisnosti od pacijentovog odgovora na terapiju. Rutinsko praćenje koncentracije kalijuma i kreatinina je dio uobičajene medicinske prakse za ove pacijente.

Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, pojava hipotenzije nakon započinjanja terapije sa ACE

inhibitorima može da dovede do dalјeg oštećenja bubrežne funkcije. Akutna bubrežna insuficijencija, obično reverzibilna, prijavlјena je u ovakvim slučajevima.

Kod nekih pacijenata sa bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili sa stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega koji su bili na terapiji inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima, uočeno je povećanje koncentracije uree u krvi i povećanje koncentracije kreatinina u serumu, koji su obično reverzibilni nakon prestanka terapije. Ovo je obično vjerovatnije kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Ako je takođe prisutna renovaskularna hipertenzija, postoji povećani rizik za nastanak teške hipotenzije i renalne insuficijencije.

Kod ovih pacijenata, terapija treba da počne pod strogim medicinskim nadzorom niskim dozama i pažlјivom titracijom doze. S obzirom da terapija diureticima može da doprinese navedenom, treba je prekinuti i renalnu funkciju treba pratiti tokom prvih nekoliko nedelјa terapije lizinoprilom.

Kod nekih hipertenzivnih pacijenata bez očigledne znaci prethodno postojeće renalne vaskularne bolesti, javlјa se obično malo i prolazno povećanje koncentracije uree u krvi i koncentracije kreatinina u serumu, posebno kada se lizinopril daje istovremeno sa diuretikom. Ovo se vjerovatnije javlјa kod pacijenata sa već postojećim renalnim oštećenjem. U tim slučajevima može biti potrebno smanjenje doze i/ili prekid terapije diuretikom i/ili lizinoprilom.

Kod akutnog infarkta miokarda, terapiju lizinoprilom ne treba započinjati kod pacijenata sa dokazanom renalnom disfunkcijom, definisanom koncentracijom kreatinina u serumu većom od 177 micromol/l i/ili proteinurijom većom od 500 mg/24 sata. Ako se disfunkcija bubrega razvije za vrijeme terapije lizinoprilom (koncentracija kreatinina u serumu iznad 265 micromol/ l ili se dvostruko poveća u odnosu na vrijednosti prije započinjanja terapije), ljekar treba da razmotri prekid terapije lizinoprilom.

*Preosetlјivost, angioedem*

Kod pacijenata koji su bili na terapiji ACE inhibitorima, uklјučujući lizinopril zabilježen je „rijetko“ angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa. Ovo može da se javi u bilo kom trenutku tokom terapije. U takvim slučajevima, terapiju lizinoprilom treba odmah obustaviti i sprovesti odgovarajuću terapiju i nadzor, kako bi osigurali potpuno povlačenje svih simptoma, prije otpuštanja pacijenta. Čak i u onim slučajevima gdje se javlјa samo oticanje jezika, bez respiratornog distresa, pacijentima je potrebna produžena opservacija sa obzirom da terapija antihistaminicima i kortikosteroidima možda neće biti dovolјna.

Veoma rijetko, prijavlјeni su i smrtni slučajevi usljed angioedema udruženog sa edemom larinksa ili edemom jezika. Pacijenti kod kojih su zahvaćeni jezik, glotis ili larinks vjerovatnije je da dožive opstrukciju disajnih puteva, posebno oni sa operacijom disajnih puteva u anamnezi. U takvim slučajevima odmah treba primjeniti hitnu terapiju. Ovo može da uklјučuje primjenu adrenalina i/ili održavanje prohodnosti disajnih puteva. Pacijenta treba držati pod strogim medicinskim nadzorom do potpunog i održivog nestanka simptoma.

Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima češće izazivaju angioedem kod pacijenata crne rase u odnosu na pacijente drugih rasa.

Pacijenti sa angioedemom u anamnezi, koji nije povezan sa upotrebom ACE inhibitorima, mogu da budu pod povećanim rizikom za nastanak angioedema dok su na terapiji ACE inhibitorima (pogledati dio 4.3).

Istovremena primjena ACE inhibitora i kombinacije sakubitril/valsartan je kontraidikovana zbog povećanog rizika od pojave angioedema. Terapija kombinacijom sakubitril/valsartan se ne smije započeti ranije od 36 sati nakon posljednje doze lizinoprila. Terapiju lizinoprilom se ne smije započeti ranije od 36 sati nakon posljednje doze kombinacije sakubitril/valsartan (pogledati dio 4.3 i 4.5).

Istovremena primjena ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može povećati rizik od pojave angioedema (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (pogledati dio 4.5).

Potreban je oprez kada se započinje terapija racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom kod pacijenata koji su već na terapiji ACE inhibitorom.

*Anafilaktoidne reakcije kod pacijenata na hemodijalizi*

Zabilježene su anafilaktoidne reakcije kod pacijenata koji su na dijalizi high-flux membranama (membrane visoke propustlјivosti, npr. AN 69) i istovremeno na terapiji nekim ACE inhibitorom. Kod ovih pacijenata treba razmotriti upotrebu drugog tipa membrane za dijalizu ili druge grupe antihipertenzivnih lijekova.

*Anafilaktoidne reakcije u toku afereze lipoproteina male gustine (LDL)*

Kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima, rijetko se javlјaju životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije prilikom afereze lipoproteina male gustine (LDL) sa dekstran sulfatom. Ove reakcije se izbjegavaju privremenom obustavom ACE inhibitora prije svake afereze.

*Desenzitizacija*

Pacijenti koji su na terapiji ACE inhibitorima za vrijeme terapije desenzitizacije (npr. na otrov insekata iz reda opnokrilaca (*Hymenoptera venom*)) imaju produžene anafilaktoidne reakcije. Kod ovih pacijenata, takve reakcije se mogu izbjeći privremenom obustavom terapije ACE inhibitorom, ali se ponovo javlјaju nakon slučajnog ponovnog uzimanja lijeka.

*Insuficijencija jetre*

Veoma rijetko, ACE inhibitori mogu biti povezani sa sindromom koji započinje sa holestatskom žuticom i progredira do fulminantne nekroze i (u nekim slučajevima) smrtnim ishodom. Mehanizam ovog sindroma nije razjašnjen. Kod pacijenata na terapiji lizinoprilom kod kojih se razvije žutica ili značajno povećanje vrijednosti hepatičkih enzima, treba prekinuti terapiju lizinoprilom i redovno ih kontrolisati.

*Neutropenija/agranulocitoza*

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija su zabilježene kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima. Kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega i bez drugih komplikujućih faktora, neutropenija se rijetko javlјa. Neutropenija i agranulocitoza su reverzibilne nakon obustave terapije ACE inhibitorima.

Lizinopril treba veoma oprezno primjenjivati kod pacijenata sa kolagenskom vaskularnom bolešću, pacijenata na terapiji imunosupresivima, alopurinolom ili prokainamidom ili kod pacijenata sa kombinacijom ovih komplikujućih faktora, posebno ukoliko je prisutno i već postojeće oštećenje funkcije bubrega. Kod nekih od ovih pacijenata može se razviti ozbilјna infekcija koja u pojedinim slučajevima ne odgovara na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se lizinopril primjenjuje kod takvih pacijenata, preporuka je da im se periodično kontroliše broj bijelih krvnih zrnaca i takođe ih treba savjetovati da prijave svaki znak infekcije.

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

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od nastanka hipotenzije, hiperkalemije i smanjenja funkcije bubrega (uklјučujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) zbog toga se dvostruka blokada sistema RAAS usled kombinovane primjene ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena ne preporučuje (pogledati dijelove 4.5 i 5.1).

Ukoliko se smatra da je terapija dvostrukom blokadom aposolutno neophodna, ona treba da se primjeni samo pod nadzorom ljekara specijaliste uz često, pažlјivo praćenje funkcije bubrega, koncentracije elektrolita i vrijednosti krvnog pritiska. ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II ne treba istovremeno primjenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

*Rasa*

Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima češće izazivaju angioedeme kod pacijenata crne rase u odnosu na pacijente drugih rasa.

Kao i drugi ACE inhibitori, lizinopril može biti manje efektivan u snižavanju krvnog pritiska kod pacijenata crne rase u odnosu na pacijente drugih rasa, vjerovatno zbog toga što je u populaciji pacijenata crne rase sa hipertenzijom veća prevalenca stanja niskih vrijednosti renina.

*Kašalј*

Prijavlјena je pojava kašlјa prilikom primjene ACE inhibitora. Karakteristično je da je kašalј neproduktivan, perzistentan i prestaje nakon obustave terapije. Kašalј izazvan primjenom ACE inhibitora treba razmotriti prilikom diferencijalne dijagnoze kašlјa.

*Hirurški zahvati/anestezija*

Kod pacijenata koji se podvrgavaju većim hirurškim zahvatima ili tokom opšte anestezije anesteticima koji izazivaju hipotenziju, lizinopril može da blokira stvaranje angiotenzina II, sekundarno kao posljedica kompenzatornog oslobađanja renina. Ako dođe do pojave hipotenzije, i smatra se da je posljedica ovog mehanizma, ona se može korigovati povećanjem volumena tečnosti.

*Serumski kalijum*

ACE inhibitori mogu izazvati hiperkalemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega efekat obično nije značajan. Međutim, hiperkalemija se može javiti kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, kod pacijenata sa dijabetes melitusom i/ili kod pacijenata koji istovremeno koriste suplemente kalijuma (uklјučujući i zamjenu za so), diuretike koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), i druge lijekove koji mogu da povećaju koncentraciju kalijuma u serumu (npr. heparin, trimetoprim i kotrimoksazol, takođe poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol) i posebno antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora. Diuretike koji štede kalijum i blokatore angiotenzinskih receptora treba koristiti sa oprezom kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima i preporučuje se redovno praćenje nivoa kalijuma u krvi i funkcije bubrega (pogledati dio 4.5).

*Pacijenti sa dijabetesom*

Kod pacijenata sa dijabetesom koji su na terapiji oralnim antidijabeticima ili insulinom, potrebno je pažlјivo pratiti vrijednosti glikemije tokom prvog mjeseca terapije ACE inhibitorima (pogledati dio 4.5).

*Litijum*

Kombinacija litijuma i lizinoprila se generalno ne preporučuje (pogledati dio 4.5).

*Trudnoća*

Terapija ACE inhibitorima ne smije da se započinje za vrijeme trudnoće. Osim ukoliko se smatra da je neophodno nastaviti terapiju ACE inhibitorima, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba da pređu na alternativne antihipertenzivne terapije koji imaju utvrđen bezbjednosni profil za primjenu tokom trudnoće.

Kada se utvrdi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ukoliko je potrebno prebaciti se na adekvatnu terapiju (pogledati dijelove 4.3 i 4.6).

*Vezana za amlodipin*

Bezbjednost i efikasnost primjene amlodipina u hipertenzivnoj krizi nije ustanovlјena.

*Srčana insuficijencija*

Pacijente sa srčanom insuficijencijom treba liječiti sa oprezom. U dugotrajnoj, placebo kontrolisanoj studiji kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa III i IV) incidenca prijavlјenih slučajeva plućnog edema bila je veća u grupi koja je bila na terapiji amlodipinom nego u grupi koja je dobijala placebo (pogledati dio 5.1). Blokatore kalcijumskih kanala, uklјučujući amlodipin, treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenta sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, jer mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

*Oštećenje funkcije jetre*

Poluvrijeme eliminacije amlodipina je produženo i vrednosti PIK-a su veće kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, a preporuke za doziranje nisu ustanovlјene. Terapiju amlodipinom zbog toga treba započeti manjim dozama uz oprez, kako kod uvođenja u terapiju, takođe i kod povećanja doze. Sporo titriranje doze i pažlјivi nadzor mogu biti potrebni kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

*Stariji pacijenti*

Kod starijih pacijenata povećanje doze treba vršiti pažlјivo (pogledati dijelove 4.2 i 5.2).

*Oštećenje funkcije bubrega*

Može se primjenjivati uobičajena doza amlodipina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Promjene u koncentracijama amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stepenom oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

**4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

Interakcije povezane sa lizinoprilom

*Antihipertenzivni lijekovi*

Antihipertenzivno dejstvo lizinoprila može se pojačati kada se primjenjuje istovremeno sa drugim antihipertenzivnim lijekovima (npr. gliceriltrinitrat i drugi nitrati, ili drugi vazodilatatori). Podaci iz kliničkih ispitivanja su pokazali da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), usled kombinovane primjene ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena, povezana sa većom učestalošću neželјenih događaja, kao što su hipotenzija, hiperkalemija i oslablјena funkcija bubrega (uklјučujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (pogledati dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

*Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema*

Istovremena primjena ACE inhibitora i kombinacije sakubitril/valsartan je kontraidikovana jer se povećava rizik od pojave angioedema (pogledati dijelove 4.3 i 4.4).

Istovremena primjena ACE inhibitora sa mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ili inhibitorima neutralne endopeptidaze (NEP) (npr. racekadotril), ili aktivatorom tkivnog plazminogena ili vildagliptinom može povećati rizik od pojave angioedema (pogledati dijelove 4.4).

*Diuretici*

Kada se diuretik doda terapiji kod pacijenta koji već prima lizinopril, obično dolazi do aditivnog antihipertenzivnog djelovanja. Pacijenti koji su već na terapiji diureticima, a naročito oni kojima je nedavno uvedena terapija diureticima, mogu povremeno da osjete značajno smanjenje krvnog pritiska nakon uvođenja lizinoprila. Mogućnost simptomatske hipotenzije pri primjeni lizinoprila može da bude minimizirana prekidom terapije diuretikom prije uvođenja terapije lizinoprilom (pogledati dijelove 4.4 i 4.2).

*Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma ili zamjene za so koje sadrže kalijum*

Iako koncentracija kalijuma u serumu obično ostaje u granicama referentnih vrijednosti, hiperkalemija se može javiti kod nekih pacijenata koji su bili na terapiji lizinoprilom.

Prilikom upotrebe diuretici koji štede kalijum (npr.spironolakton, triamteren ili amilorid), suplementi kalijuma ili zamjena za so koja sadrži kalijum može doći do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Oprez je takođe potreban kada se lizinopril istovremeno primjenjuje sa drugim lijekovima koji mogu da povećaju koncentraciju kalijuma u serumu, kao što je trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da djeluje kao diuretik koji štedi kalijum, kao što je amilorid. Zbog toga se ne preporučuje kombinacija lizinoprila sa gore navedenim lijekovima. Ako je istovremena primjena indikovana, treba ih koristiti sa oprezom i čestim praćenjem koncentracije kalijuma u serumu (pogledati dio 4.4).

*Ciklosporin:* Hiperkalemija se može javiti prilikom istovremene upotrebe ACE inhibitora i ciklosporina. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

*Heparin:* Hiperkalemija se može javiti prilikom istovremene upotrebe ACE inhibitora i heparina. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

*Litijum*

Tokom istovremene primjene litijuma sa ACE inhibitorima, prijavlјeni su reverzibilno povećanje koncentracija litijuma u serumu i pojava toksičnosti. Istovremena primjena tiazidnih diuretika može da poveća rizik od toksičnosti litijuma i pojača već povećanu toksičnost litijuma sa ACE inhibitorima. Primjena lizinoprila sa litijumom se ne preporučuje, ali ako se pokaže da je kombinacija neophodna, treba da se sprovodi pažlјivo praćenje koncentracije litijuma u serumu (pogledati dio 4.4).

*Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL) uklјučujući acetilsalicilnu kiselinu u dozi ≥ 3 g/dan*

Kada se ACE inhibitori primjenjuju istovremeno sa nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (kao što je acetilsalicilna kiselina u dozama koje imaju antiinflamatorno dejstvo, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL) može se javiti slablјenje antihipertenzivnog djelovanja. Istovremena primjena ACE inhibitora i NSAIL može dovesti do povećanja rizika od pogoršanja funkcije bubrega, uklјučujući moguću akutnu bubrežnu insuficijenciju, kao i do povećanja koncentracije kalijuma u serumu, naročito kod pacijenata sa već oslablјenom funkcijom bubrega. Ovi efekti su obično reverzibilni. Ovu kombinaciju treba primjenjivati sa oprezom, naročito kod starijih pacijenata. Pacijenti treba da budu adekvatno hidrirani i treba razmotriti praćenje funkcije bubrega nakon započinjanja istovremene terapije, i periodično tokom terapije.

*Zlato*

Nitritoidne reakcije (simptomi vazodilatacije, crvenilo lica, mučninu, vrtoglavicu i hipotenziju, koji mogu biti veoma teški) nakon primjene zlata u injekcionom obliku (npr. natrijum aurotiomalat), prijavlјivane su češće kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima.

*Triciklični antidepresivi/antipsihotici/anestetici*

Istovremena primjena nekih anestetika, tricikličnih antidepresiva i antipsihotika sa ACE inhibitorima može dovesti do dodatnog smanjenja krvnog pritiska (pogledati dio 4.4).

*Simpatomimetici*

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

*Antidijabetici*

Epidemiološke studije ukazuju da istovremena primjena ACE inhibitora i antidijabetika (insulini, oralni hipoglikemici) može izazvati povećano dejstvo na smanjenje koncentracije glukoze u krvi uz rizik od nastanka hipoglikemije. Ovaj fenomen se češće javlјa u toku prvih nedelјa kombinovane terapije i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

*Acetilsalicilna kiselina, trombolitici, beta-blokatori, nitrati*

Lizinopril može da se primjenjuje istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom (u dozama koje imaju kardiološko dejstvo), tromboliticima, beta blokatorima i/ili nitratima.

Interakcije povezane sa amlodipinom

*Djelovanja drugih lijekova na amlodipin*

*Inhibitori CYP3A4*

Istovremena primjena amlodipina sa snažnim ili umjerenim CYP3A4 inhibitorima (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, makrolidi kao što su eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može da dovede do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu što za posljedicu ima povećanje rizika od nastanka hipotenzije. Ova farmakokinetička promjena može imati veći klinički značaj kod starijih osoba. Stoga, se preporučuje kliničko praćenje pacijenata i možda će biti potrebno prilagođavanje doze.

Klaritromicin je inhibitor CYP3A4. Postoji povećan rizik od nastanka hipotenzije kod pacijenata koji istovremeno uzimaju klaritromicin i amlodipinom. Preporučuje se pažlјivo praćenje pacijenata kada se amlodipin primjenjuje istovremeno sa klaritromicinom.

*Induktori CYP3A4*

Istovremena primjena sa poznatim induktorima CYP3A4 može izmjeniti koncentracije amlodipina u plazmi. Krvni pritisak treba stoga pratiti i prilagoditi dozu i tokom i nakon istovremene upotrebe, posebno sa moćnim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, kantarion (lat. *Hypericum perforatum*)).

Primjena amlodipina sa grejpfrutom ili sokom od grejpfruta se ne preporučuje, jer kod nekih pacijenata može da dođe do povećanja bioraspoloživosti amlodipina što može da pojača dejstvo na sniženje krvnog pritiska.

*Dantrolen (infuzija)*

Kod životinja, letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps su uočeni udruženi sa hiperkalemijom, poslije primjene verapamila i intravenske primjene dantrolena. Zbog rizika od nastanka hiperkalemije kod pacijenata podložnih pojavi maligne hipertermije i u toku terapije maligne hipertermije preporučuje se izbjegavanje primjene blokatora kalcijumskih kanala kao što je amlodipin.

*Djelovanja amlodipina na druge lijekove*

Pri primjeni amlodipina i nekog drugog lijeka sa antihipertenzivnim osobinama, dolazi do aditivnog djelovanja na sniženje krvnog pritiska.

*Takrolimus*

Postoji rizik od povećanja koncentracije takrolimusa u krvi kada se primjeni istovremeno sa amlodipinom, ali farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije u potpunosti razjašnjen. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, primjena amlodipina kod pacijenta koji je na terapiji takrolimusom zahtjeva praćenje koncentracije takrolimusa u krvi i po potrebi, prilagođavanje doze takrolimusa.

*mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitori*

mTOR inhibitori kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus su CYP3A supstrati. Amlodipin je slab CYP3A inhibitor. Istovremena primjena amlodipina sa mTOR inhibitorima može povećati izloženost mTOR inhibitora.

*Ciklosporin*

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija sa ciklosporinom i amlodipinom na zdravim ispitanicima ili drugim populacijama, izuzev na pacijentima sa transplantiranim bubregom, kod kojih su uočena varijabilna povećanja koncentracije (u prosjeku 0-40%) ciklosporina. Potrebno je razmotriti praćenje koncentracija ciklosporina kod pacijenata sa transplantiranim bubregom koji su na terapiji amlodipinom, a dozu ciklosporina treba smanjiti po potrebi.

*Simvastatin*

Istovremena primjena višestrukih doza od 10 mg amlodipina sa 80 mg simvastatina dovela je do povećanja izloženosti simvastatinu od 77% u odnosu na pojedinačnu primjenu simvastatina. Potrebno je da se doza simvastatina kod pacijenata koji primaju amlodipin ograniči na 20 mg dnevno.

U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije uticao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

**4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Trudnoća

Primjena lijeka Skopryl Combo se ne preporučuje u toku prvog trimestra trudnoće, a kontraindikovana je u toku drugog i trećeg trimestra trudnoće.

Nema dostupnih podataka iz adekvatno kontrolisanih kliničkih studija vezano za primjenu lizinoprila i amlodipina kod trudnica. Ipak, primjena obje aktivne supstance za vrijeme trudnoće ili se ne preporučuje ili je kontraindikovana (za detalјe vezane za specifičnu supstancu, pogledati tekst u nastavku).

Kada je trudnoća ustanovlјena, terapija lijekom Skopryl Combo treba odmah da bude prekinuta i, ukoliko je neophodno, treba se prebaciti na alternativnu terapiju (pogledati dio 4.4).

Lijek Skopryl Combo ne treba uvoditi tokom trudnoće. Osim ukoliko se smatra da je kontinuirana terapija lijekom Skopryl Combo neophodna, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativne antihipertenzivne terapije koje imaju utvrđen bezbjednosni profil za primjenu tokom trudnoće.

*Vezano za lizinopril*

Primjena ACE inhibitora se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (pogledati dio 4.4).

Primjena ACE inhibitora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (pogledati dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci vezani za rizik od nastanka teratogenosti usljed izloženosti ACE inhibitorima u toku prvog trimestra trudnoće nisu dovolјni za donošenje zaklјučaka, međutim malo povećanje rizika se ne može isklјučiti. Osim ukoliko se nastavak terapije ACE inhibitorima smatra neophodnim, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbjednosni profil za primjenu tokom trudnoće. Kada se utvrdi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i ukoliko je potrebno, treba započeti sa alternativnom terapijom.

Poznato je da izloženost ACE inhibitorima u toku drugog i trećeg trimestra trudnoće kod lјudi izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidroamnion, usporeno okoštavanje lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (pogledati dio 5.3). Ukoliko je do izloženosti ACE inhibitorima došlo od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučna provjera bubrežne funkcije i lobanje fetusa. Potrebno je pažlјivo pratiti odojčad čije su majke uzimale ACE inhibitore tokom trudnoće, zbog pojave hipotenzije (pogledati dijelove 4.3 i 4.4).

*Vezano za amlodipin*

Bezbjednost primjene amlodipina u trudnoći kod lјudi nije ustanovlјena.

U studijama na životinjama, reproduktivna toksičnost je primjećena pri visokim dozama (pogledati dio 5.3). Primjena tokom trudnoće se preporučuje jedino kada ne postoji bezbjednija alternativa i kada obolјenje samo po sebi nosi veći rizik po majku i fetus.

Dojenje

Nema dostupnih podataka vezano za primjenu lizinoprila i amlodipina za vrijeme dojenja. Amlodipin se izlučuje u majčino mlijeko. Prema procjenama, doza resorbovana od strane novorođenčeta je unutar 3-7% interkvartalnog opsega doze majke, ali nije veća od 15%. Efekti amlodipina na dijete nisu poznati.

Ne preporučuje se upotreba lijeka tokom dojenja, a prednost imaju alternativni tretmani sa bolјe utvrđenim bezbjednosnim profilom tokom dojenja, posebno tokom dojenja novorođenčeta ili prijevremeno rođenog djeteta.

Plodnost

Nema dostupnih podataka iz adekvatno kontrolisanih kliničkih studija vezano za dejstvo lizinoprila i amlodipina na plodnost.

*Vezano za amlodipin*

Reverzibilne biohemijske promjene u glavi spermatozoida su prijavlјene kod nekih pacijenata koji su bili na terapiji blokatorima kalcijumskih kanala. Klinički podaci koji se odnose na potencijalni uticaj amlodipina na plodnost su nedovolјni. U jednoj studiji na pacovima, zabilježena su neželјena djelovanja na plodnost kod muških jedinki (pogledati dio 5.3).

**4.7. Uticaj lijeka Skopryl Combona sposobnost upravlјanja vozilima i rukovanja mašinama**

*Vezano za lizinopril*

Kada se upravlјa vozilima ili rukuje mašinama potrebno je uzeti u obzir da se povremeno mogu javiti vrtoglavica ili umor.

*Vezano za amlodipin*

Amlodipin može da ima mali ili umjeren uticaj na sposobnost upravlјanja vozilima i rukovanja mašinama. Kod pacijenata kod kojih se javi vrtoglavica, glavobolјa, umor ili mučnina, sposobnost reagovanja može biti narušena. Preporučuje se oprez, posebno na početku terapije.

Prema navedenom, lijek Skopryl Combo može da utiče na sposobnost upravlјanja vozilima i rukovanja mašinama (posebno tokom inicijalne faze terapije).

**4.8. Neželјena djelovanja**

Incidenca pojave neželјenih reakcija tokom kontrolisane kliničke studije (n=195) nije bila veća kod ispitanika koji su istovremeno primali obje aktivne supstance u odnosu na pacijente na monoterapiji. Neželјene reakcije su bile u skladu sa onim ranije prijavlјenim pri primjeni amlodipina i/ili lizinoprila.

Neželјene reakcije su obično bile blage, prolazne i rijetko su iziskivale obustavu terapije. Najčešće neželјene reakcije pri primjeni ove kombinacije bile su: glavobolјa (8%), kašalј (5%) i vrtoglavica (3%).

Učestalost neželјenih reakcija je definisana na sljedeći način: veoma često (≥1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100), rijetko (≥ 1/10000 do < 1/1000), veoma rijetko (< 1/10000), nepoznato (ne može se procjeniti na osnovu dostupnih podataka). U sklopu svake grupe učestalosti, neželјena djelovanja su prikazana po opadajućem redoslijedu ozbilјnosti.

Sljedeće neželјene reakcije su prijavlјene u toku terapije lizinoprilom i amlodipinom, ponaosob:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Klasa sistema organa** | **Učestalost** | **Neželјena djelovanja lizinoprila** | **Neželјena djelovanja amlodipina** |
| **Poremećaji krvi i****limfnog sistema** | Rijetko | Smanjenje vrednostihemoglobina,Smanjenje vrednosti hematokrita |  |
| Veoma rijetko | Depresija koštane srži,Agranulocitoza (pogledati dio 4.4), Leukopenija,Neutropenija,Trombocitopenija,Hemolitička anemija,Anemija,Limfadenopatija | Trombocitopenija, Leukopenija |
| **Poremećaji imunskog sistema** | Veoma rijetko | Autoimunski poremećaji | Alergijske reakcije |
| Nepoznato | Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije |  |
| **Endokrini poremećaji** | Rijetko | Sindrom neadekvatne sekrecijeantidiuretskog hormona (SIADH) |  |
| **Poremećaji metabolizma i ishrane** | Veoma rijetko | Hipoglikemija | Hiperglikemija |
| **Psihijatrijski poremećaji** | Povremeno | Promjena raspoloženja,Poremećaji spavanja,Halucinacije | Insomnija,Promene raspoloženja(uklјučujući anksioznost),Depresija |
| Rijetko | Mentalna konfuzija | Konfuzija |
| Nepoznato  | Depresija |  |
| **Poremećaji nervnog sistema** | Često | Vrtoglavica,Glavobolјa | Pospanost,Vrtoglavica, Glavobolјa(posebno na početkuterapije)  |
| Povremeno | Vertigo, Parestezija, Disgeuzija | Sinkopa, Tremor,Disgeuzija, Hipoestezija,Parestezija |
| Rijetko | Parosmija (poremećaj osećaja mirisa) |  |
| Veoma rijetko |  | Hipertenzija, Periferna neuropatija |
| Nepoznato | Sinkopa | Ekstarpiramidalni poremećaj |
| **Poremećaji oka** | Često |  | Smetnje u vidu(uklјučujući diplopiju) |
| **Poremećaji uha i labirinta** | Povremeno |  | Tinitus |
| **Kardiološki poremećaji** | Često |  | Palpitacije |
| Povremeno | Infarkt miokarda, moguće sekundarno kao posljedica izrazite hipotenzije kod pacijenata sa visokim rizikom(pogledati dio 4.4), Tahikardija,Palpitacije | Aritmije (uklјučujućibradikardiju, ventrikularnutahikardiju, atrijalnufibrilaciju) |
| Veoma rijetko |  | Infarkt miokarda |
| **Vaskularni poremećaji** | Često | Ortostatska hipotenzija (uklјučujući hipotenziju) | Crvenilo lica |
| Povremeno | Cerebrovaskularni događaj, moguće sekundarno kao posledica izrazitehipotenzije kod pacijenata sa visokim rizikom (pogledati dio 4.4), Raynaud -ov fenomen | Hipotenzija |
| Veoma rijetko |  | Vaskulitis |
| **Respiratorni,****torakalni i****medijastinalni****poremećaji** | Često | Kašalј | Dispneja |
| Povremeno | Rinitis | Kašalј, Rinitis |
| Veoma rijetko | Bronhospazam, Alergijskialveolitis/Eozinofilnapneumonija, Sinuzitis |  |
| **Gastrointestinalni poremećaji** | Često | Dijareja, Povraćanje | Bol u abdomenu,Mučnina, Dispepsija,Promjena u pražnjenjucrijeva (dijareja ikonstipacija)  |
| Povremeno | Bol u abdomenu, Mučnina,Poremećaj varenja | Povraćanje, Suva usta |
| Rijetko | Suva usta |  |
| Veoma rijetko | Pankreatitis, Intestinalniangioedem | Pankreatitis, Gastritis,Gingivalna hiperplazija |
| **Hepatobilijarni poremećaji** | Veoma rijetko | Hepatitis – hepatocelularni iliholestatski, Žutica iinsuficijencija jetre (pogledati dio 4.4) | Hepatitis,Žutica,Povećanje vrednostienzima jetre \*\* |
| **Poremećaji kože i****potkožnog tkiva** | Povremeno | Osip, Pruritus | Alopecija, Osip,Egzantem, Purpura,Promena boje kože,Hiperhidroza, Pruritus,Urtikarija  |
| Rijetko | Psorijaza, Urtikarija, Alopecija,Preosetlјivost/angioneurotski edem:angioneurotski edem lica, ekstremiteta,usana, jezika, glotisa i/ili larinksa(pogledati dio 4.4)  |  |
| Veoma rijetko | Toksična epidermalna nekroliza,Stevens-Johnson -ov sindrom,Erytema multiforme, Pemfigus,Hiperhidroza, Kutani pseudolimfom\*  | Erytema multiforme,Angioedem, Eksfolijativnidermatitis, Stevens-Johnson -ov sindrom,Quincke -ov edem,Fotosenzitivnost |
|  | Nepoznato |  | Toksična epidermalna nekroliza |
| **Poremećaji mišićnokoštanog sistema i****vezivnog tkiva** | Često |  | Oticanje članaka, Grčevi u mišićima |
| Povremeno |  | Artralgija, Mijalgija, Bol u leđima |
| **Poremećaji bubrega i****urinarnog sistema** | Često | Poremečaj funkcije bubrega |  |
| Povremeno |  | Poremećaji uriniranja,Nokturija, Povećanaučestalost uriniranja  |
| Rijetko | Akutna renalna insuficijencija, Uremija |  |
| Veoma retko | Oligurija/Anurija |  |
| **Poremećaji****reproduktivnog****sistema i dojki** | Povremeno | Impotencija | Impotencija, Ginekomastija |
| Rijetko | Ginekomastija |  |
| **Opšti poremećaji i****reakcije na mestu****primjene** | Veoma često |  | Edem |
| Često |  | Umor, Astenija |
| Povremeno | Umor, Astenija | Bol u grudima, Bol, Malaksalost |
| **Ispitivanja** | Povremeno | Povećanje koncentracije uree ukrvi, Povećanje koncentracijekreatinina u serumu,Hiperkalemija, Povećanevrednosti enzima jetre  | Povećanje telesne mase,Smanjenje telesne mase |
| Rijetko | Povećanje koncentracijebilirubina u serumu,Hiponatremija |  |

\* Prijavlјen je kompleks simptoma koji mogu da obuhvate jedan ili više sljedećih simptoma: povišenu tjelesnu temperaturu, vaskulitis, mijalgiju, artralgiju/artritis, pozitivan test na antinuklearna antitela (ANA), povećanu sedimentaciju eritrocita, eozinofiliju i leukocitozu, osip, fotosenzitivnost ili druge dermatološke manifestacije.

\*\*Uglavnom povezano sa holestazom.

Bezbjednosni podaci iz kliničkih studija pokazali su da se lizinopril u pedijatrijskoj populacii sa hipertenzijom generalno dobro podnosi, i ima sličan sigurnosni profil kao i kod odraslih.

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 lijekve: 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**

Nema dostupnih podataka o predoziranju lijekom Skopryl Combo kod lјudi.

*Predoziranje povezano sa lizinoprilom*

Dostupni su ograničeni podaci o predoziranju kod lјudi. Simptomi povezani sa predoziranjem ACE inhibitorima mogu uklјučivati: hipotenziju, cirkulatorni šok, poremećaj elektrolita, insuficijenciju bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, vrtoglavicu, anksioznost i kašalј.

Preporučena terapija predoziranja podrazumeva intravensku infuziju fiziološkog rastvora. Ako se javi hipotenzija, pacijent treba da bude postavlјen u šok poziciju. Ako je dostupno, takođe treba razmotriti terapiju infuzijom angiotenzina II i/ili intravensku primjenu kateholamina. Ukoliko se ingestija desila skoro, potrebno je preduzeti mjere da se lizinopril eliminiše (npr. povraćanje, gastrična lavaža, primjena adsorbenasa i natrijum-sulfata). Lizinopril se može ukloniti iz opšte cirkulacije hemodijalizom (pogledati dio 4.4). Pejsmejker terapija je indikovana za bradikardiju koja je rezistentna na terapiju. Vitalni znaci, serumski elektroliti i koncentracije kreatinina treba da se prate što češće.

*Predoziranje povezan sa amlodipinom*

Kod lјudi, iskustva sa namjernim predoziranjem su ograničena.

Simptomi

Dostupni podaci ukazuju da predoziranje može da rezultira u prekomernoj perifernoj vazodilataciji i mogućoj refleksnoj tahikardiji. Prijavlјena je izražena i moguće produžena sistemska hipotenzija do šoka i uklјučujući je šok sa fatalnim ishodom.

Rijetko je prijavljen nekardiogeni plućni edem kao posljedica predoziranja amlodipinom koji se može manifestovati sa odloženim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtjevati respiratornu podršku. Rane mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tečnošću) za održavanje perfuzije i srčanog minutnog volumena mogu biti precipitirajući faktori.

Terapija

Klinički značajna hipotenzija usljed predoziranja amlodipinom zahtjeva aktivnu potporu kardiovaskularne funkcije, uklјučujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta i obraćanje pažnje na volumen cirkulišuće tečnosti i izlučivanje urina.

Vazokonstriktor može pomoći u uspostavlјanju vaskularnog tonusa i krvnog pritiska, pod uslovom da ne postoje kontraindikacije za njegovu primjenu. Intravenski primjenjen kalcijum-glukonat može da bude koristan u poništavanju djelovanja blokade kalcijumskih kanala.

Gastrična lavaža može biti korisna u nekim slučajevima. Pokazano je da upotreba aktivnog uglјa do 2 sata poslije primjene 10 mg amlodipina kod zdravih ispitanika dovodi do smanjenja stepena resorpcije amlodipina. S obzirom da se amlodipin u velikoj mjeri vezuje za proteine plazme, malo je vjerovatno da bi dijaliza bila od koristi.

*Predoziranje lijekom* Skopryl Combo može da dovede do povećane periferne vazodilatacije sa izraženom hipotenzijom, cirkulatornim šokom, poremećajem elektrolita, bubrežnom insuficijencijom, hiperventilacijom, tahikardijom, palpitacijama, bradikardijom, vrtoglavicom, anksioznošću i kašlјem. Preporučuje se simptomatska terapija (postavlјanje pacijenta u ležeći položaj, praćenje, i kada je to neophodno, potpora srčane i respiratorne funkcije, krvnog pritiska, balansa tečnosti i elektrolita i koncentracije kreatinina). U slučajevima ozbilјne hipotenzije, donje ekstremitete treba podići, a kada intravensko davanje tečnosti ne dovodi do adekvatnog odgovora, može biti neophodna dodatna suportivna terapija davanjem perifernih vazopresornih lijekova, osim ako to nije kontraindikovano. Ukoliko je dostupno, treba razmotriti i terapiju infuzijom angiotenzina II. Intravenska primjena kalcijum glukonata može biti korisna, jer se njime poništavaju djelovanja blokade kalcijumskih kanala.

Lizinopril se iz sistemske cirkulacije može ukloniti hemodijalizom. Prilikom dijalize treba izbjegavati primjenu poliakrilonitrilnih membrana sa visokom propustljivosti.

**5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

**5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** ACE inhibitori i blokatori kalcijumskih kanala, lizinopril i amlodipin

**ATC šifra:** C09BB03

Lijek Skopryl Combo je fiksna kombinacija koja sadrži aktivne supstance lizinopril i amlodipin.

Lizinopril

*Mehanizam djelovanja*

Lizinopril je inhibitor peptidil-dipeptidaze. On inhibira angiotenzin konvertujući enzim (ACE), koji katalizuje konverziju angiotenzina I u vazokonstriktorni peptid, angiotenzin II. Angiotenzin II takođe stimuliše sekreciju aldosterona iz adrenalnog korteksa. Inhibicija ACE rezultira smanjenjem koncentracije angiotenzina II što dovodi do smanjenja vazopresorne aktivnosti i smanjenja sekrecije aldosterona, što može da rezultira povećanjem koncentracije kalijuma u serumu.

*Farmakodinamska djelovanja*

Dok se smatra da je mehanizam preko kog lizinopril smanjuje krvni pritisak primarna supresija renin-angiotenzin-aldosteron sistema, lizinopril djeluje kao antihipertenziv čak i kod hipertenzivnih pacijenata sa niskom koncentracijom renina. ACE je identičan kinazi II, enzimu koji razgrađuje bradikinin. Ostaje da se razjasni da li povećane koncentracije bradikinina, potentnog vazodilatatornog peptida, igra ulogu u terapijskim dejstvima lizinoprila.

*Klinička efikasnost i bezbjednost*

Uticaj lizinoprila na mortalitet i morbiditet kod srčane insuficijencije je ispitivan poređenjem velike doze (32,5 mg ili 35 mg jednom dnevno) sa malom dozom (2,5 mg ili 5 mg jednom dnevno). U studiji u kojoj je učestvovalo 3164 pacijenta, sa medijanom perioda praćenja od 46 meseci kod pacijenata koji su preživjeli, velika doza lizinoprila je dovela do smanjenja rizika od 12% za kombinovani parametar praćenja ishoda – mortalitet bez obzira na uzrok i hospitalizaciju bez obzira na uzrok (p=0,002) i smanjenje rizika od 8% za mortalitet bez obzira na uzrok i hospitalizaciju zbog kardiovaskularnih događaja (p=0,036), u poređenju sa malom dozom. Primjećeno je smanjenje rizika od mortaliteta bez obzira na uzrok (8%; p=0,128) i kardiovaskularni mortalitet (10%; p=0,073). U post-hoc analizi, broj hospitalizacija usljed srčane insuficijencije je smanjen za 24% (p=0,002) kod pacijenata koji su primali veliku dozu lizinoprila u poređenju sa malom dozom. Pobolјšanje simptoma je bilo slično kod pacijenata koji su primali velike i male doze lizinoprila.

Rezultati studije su pokazali da je sveukupni profil neželјenih događaja kod pacijenata na terapiji velikim ili malim dozama lizinoprila bio sličan i po prirodi i po broju. Očekivani događaji koji proizilaze iz inhibicije ACE, kao što su hipotenzija ili izmjenjena renalna funkcija, mogli su da se kontrolišu i rijetko su dovodili do prestanka terapije. Kašalј se rjeđe pojavlјivao kod pacijenata koji su dobijali velike doze lizinoprila u odnosu na pacijente koji su dobijali male doze lizinoprila.

U GISSI -3 studiji, koja je koristila 2x2 faktorski dizajn da bi se uporedila djelovanja lizinoprila i gliceriltrinitrata (nitroglicerina) primjenjenih samostalno ili u kombinaciji tokom 6 nedelјa u odnosu na kontrolnu grupu od 19394 pacijenta koji su primali terapiju u toku 24 sata nakon akutnog infarkta miokarda, lizinopril je doveo do statistički značajnog smanjenja rizika od mortaliteta od 11% u odnosu na kontrolnu grupu (2p=0,03). Smanjenje rizika sa gliceriltrinitratom nije bilo značajno ali je kombinovana primjena lizinoprila i gliceril-trinitrata dovela do značajnog smanjenja rizika od mortaliteta od 17% u odnosu na kontrolnu grupu (2p=0,02). U podgrupi starijih pacijenata (starijih od 70 godina) i žena, unapred definisanih kao pacijenti sa visokim rizikom od mortaliteta, značajna korist je primjećena za kombinovani parametar praćenja mortaliteta i srčane funkcije. Kombinovani parametar praćenja ishoda za sve pacijente, kao i visokorizične podgrupe, nakon 6 meseci, takođe je pokazao značajnu korist kod onih koji su dobijali lizinopril ili lizinopril i gliceriltrinitrat tokom 6 nedelјa, ukazujući na preventivno dejstvo lizinoprila. Kao što bi se očekivalo za svaku vazodilatatornu terapiju, povećana incidenca pojave hipotenzije i poremećaja renalne funkcije je bila povezana sa terapijom lizinoprilom, ali nije bila povezana sa proporcionalnim povećanjem mortaliteta.

U duplo slijepoj, randomizovanoj, multicentričnoj studiji koja je poredila dejstvo lizinoprila sa dejstvom blokatora kalcijumskih kanala kod 335 hipertenzivnih ispitanika sa dijabetesom tipa II i početnom nefropatijom koja se odlikuje mikroalbuminurijom, primjenjene doze lizinoprila od 10 mg do 20 mg, jednom dnevno tokom 12 mjeseci, smanjile su sistolni/dijastolni krvni pritisak za 13/10 mmHg i urinarnu ekskreciju albumina za 40%. Kada se uporedi sa dejstvom blokatora kalcijumskih kanala, koji dovode do sličnog smanjenja krvnog pritiska, ispitanici koji su dobijali lizinopril imali su značajno veće smanjenje urinarne ekskrecije albumina, što dokazuje da lizinopril, pored djelovanja na sniženje krvnog pritiska, svojim inhibitornim dejstvom na angiotenzin konvertujući enzim (ACE), dodatno utiče na smanjenje mikroalbuminurije preko direktnog mehanizma djelovanja na renalna tkiva.

Terapija lizinoprilom nema uticaja na kontrolu glikemije što je pokazano izostankom značajnog djelovanja na vrijednosti glikoziliranog hemoglobina (HbA1c).

*Lijekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem (RAS)*

Kombinovana upotreba ACE-inhibitora i blokatora receptora angiotenzina II ispitivana su u dva velika, randomizovana, kontrolisana ispitivanja ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). Studija ONTARGET je sprovedena na pacijentima sa kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim obolјenjem ili sa dijabetes melitusom tipa 2 udruženim sa potvrđenim oštećenjem cilјnih organa u anamnezi. Studija VA NEPHRON-D je sprovedena kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ove studije nisu pokazale značajne korisne efekte na renalni i/ili kardiovaskularni ishod i mortalitet, dok je uočen povećan rizik za nastanak hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. Uzimajući u obzir njihove slične farmakodinamske osobine, ovi rezultati su takođe relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II. Prema tome, ACE-inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II ne treba primjenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Dizajn studije ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) imao je za cilј ispitivanje koristi od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnim obolјenjem bubrega ili kardiovaskularnim obolјenjem ili sa oba obolјenja. Studija je rano prekinuta, jer je uočen povećan rizik od nastanka neželјenih ishoda. Smrtnost usljed kardiovaskularnih događaja i moždani udar bili su češći u grupi koja je dobijala aliskiren u odnosu na grupu koja je dobijala placebo, a neželјeni događaji od značaja i ozbilјni neželјeni događaji (hiperkalemija, hipotenzija i poremećaj renalne funkcije) su takođe češće prijavlјivani u grupi koja je dobijala aliskiren u odnosu na grupu koja je dobijala placebo.

*Pedijatrijska populacija*

U kliničkoj studiji koja je uklјučivala 115 pedijatrijskih pacijenata sa hipertenzijom, uzrasta 6-16 godina, pacijenti čija je telesna masa bila manja od 50 kg, primali su 0,625 mg, 2,5 mg ili 20 mg lizinoprila jednom dnevno, a pacijenti čija je telesna masa bila 50 kg ili veća, primali su 1,25 mg, 5 mg ili 40 mg lizinoprila jednom dnevno. Na kraju druge nedelјe, lizinopril koji je primjenjen jednom dnevno smanjio je krvni pritisak na dozno-zavisan način sa konzistentnom antihipertenzivnom efikasnošću u dozama većim od 1,25 mg.

Ovo dejstvo je potvrđeno u fazi obustave, kada je dijastolni pritisak porastao za oko 9 mmHg više kod pacijenata koji su u postupku randomizacije određeni da dobijaju placebo, u odnosu na pacijente koji su randomizovani da ostanu na srednjim i velikim dozama lizinoprila. Dozno-zavisno antihipertenzivno dejstvo lizinoprila je bilo konzistentno u nekoliko demografskih podgrupa: starost, Tanner stadijum, pol i rasa.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor ulaska kalcijumovih jona (blokator sporih kanala ili antagonista kalcijumovih jona), tipa dihidropiridina. Amlodipin inhibira transmembranski influks kalcijumovih jona u ćelije glatkih mišića miokarda i krvnih sudova.

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina proizilazi iz njegovog direktnog relaksantnog djelovanja na glatke mišiće krvnih sudova.

Tačan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije u potpunosti razjašnjen, ali se zna da amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje na sljedeća dva načina:

- Amlodipin dilatira periferne arteriole i tako smanjuje ukupni periferni otpor (eng. afterload) protiv kojeg srce pumpa krv. S obzirom da srčana frekvenca ostaje stabilna, ovo rasterećenje srca smanjuje potrošnju energije i potrebe za kiseonikom u miokardu.

- Mehanizam djelovanja amlodipina takođe vjerovatno uklјučuje i dilataciju glavnih koronarnih arterija i arteriola, kako u zdravim, tako i u dijelovima zahvaćenim ishemijom. Ova dilatacija povećava dotok kiseonika u miokard kod pacijenata sa spazmom koronarne arterije (Prinzmetal-ova angina)

Kod pacijenata sa hipertenzijom, primjena amlodipina jednom dnevno dovodi do klinički značajnog sniženja krvnog pritiska i u ležećem i u stojećem položaju tokom intervala od 24 sata. Usljed sporog početka djelovanja, akutna hipotenzija se ne javlјa posle primjene amlodipina.

Kod pacijenata sa anginom pektoris, primjena amlodipina jednom dnevno produžava ukupno vrijeme na testu opterećenja, vrijeme do pojave angine ili pojave depresije ST segmenta za 1 mm, i smanjuje kako učestalost napada angine tako i potrebu od uzimanjem tableta gliceriltrinitrata.

Amlodipin nije povezan sa bilo kojim neželјenim metaboličkim dejstvima ili promjenama u vrijednostima lipida u plazmi i pogodan je za primjenu kod pacijenata sa bronhijalnom astmom, dijabetes melitusom i gihtom.

*Srčana insuficijencija*

Hemodinamske studije i kontrolisane kliničke studije zasnovane na testu opterećenja kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom NYHA klase II-IV pokazale su da amlodipin nije doveo do pogoršanja kliničkog stanja pacijenata, što je mjereno testom podnošenja opterećenja, ejekcionom frakcijom lijeve komore i kliničkom simptomatologijom.

U placebo kontrolisanoj studiji (PRAISE) dizajniranoj da procjeni pacijente sa srčanom insuficijencijom NYHA klase III-IV koji su dobijali digoksin, diuretike i ACE inhibitore, pokazano je da amlodipin nije doveo do povećanja rizika od mortaliteta ili kombinovanog rizika od mortaliteta i morbiditeta kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

U dugotrajnoj, placebo-kontrolisanoj studiji (PRAISE-2) sa amlodipinom kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom NYHA klase III-IV bez kliničkih simptoma ili objektivnih nalaza koji ukazuju na postojanje ishemijske bolesti, amlodipin primjenjen sa fiksnim dozama ACE inhibitora, srčanih glikozida i diuretika, nije imao uticaj na ukupan mortalitet ili kardiovaskularni mortalitet. U ovoj istoj populaciji, primjena amlodipina je bila povezana sa povećanom učestalošću prijave pulmonalnog edema.

*Studija antihipertenzivne terapije i smanjenja vrijednosti lipida u prevenciji srčanog udara (ALLHAT))*

Randomizovana, dvostruko slijepa, studija morbiditeta i mortaliteta pod nazivom ALLHAT (engl. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) je sprovedena da bi uporedila novije terapijske opcije: amlodipin 2,5-10 mg/dnevno (blokator kalcijumskih kanala) ili lizinopril 10- 40 mg/dnevno (ACE inhibitor) kao prva linija terapije, u odnosu na tiazidni diuretik, hlortalidon 12,5- 25 mg/dnevno kod blage do umjerene hipertenzije.

Ukupno je 33357 hipertenzivnih pacijenata starosti 55 godina ili više, bilo je randomizovano i praćeno u prosjeku 4,9 godina. Pacijenti su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika za koronarnu bolest srca (KBS) uklјučujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (događaj se desio više od 6 mjeseci prije uklјučenja u studiju) ili dokumentovana druga aterosklerotska kardiovaskularna obolјenja (ukupno 51,5 %), dijabetes tipa 2 (36,1%), HDL-holesterol < 35 mg/dl (11,6%), hipertrofija lijeve komore dijagnostikovana elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), trenutno konzumiranje cigareta (21,9%).

Primarni parametar praćenja ishoda obuhvatao je zbir fatalne KBS ili nefatalnih infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom parametru praćenja ishoda između terapije zasnovane na amlodipinu i terapije zasnovane na hlortalidonu: RR (relativni rizik) 0.98; 95% CI: 0.90-1.07; p=0.65. Među sekundarnim parametrima praćenja ishoda, incidenca srčane insuficijencije (komponenta složenog kombinovanog kardiovaskularnog parametra praćenja) bila je značajno veća u grupi koja je dobijala amlodipin u odnosu na grupu koja je dobijala hlortalidon (10.2% na prema 7.7%; RR: 1.38; 95% CI: 1.25‑1.52; p < 0,001). Međutim, nije bilo značajne razlike u mortalitetu usled svih uzroka između terapije zasnovane na amlodipinu i terapije zasnovane na hlortalidonu: RR 0.96; 95% CI: 0.89-1.02; p=0.20.

Pedijatrijska populacija (uzrast od 6 i više godina)

U studiji koja je uklјučivala 268 djece uzrasta od 6-17 godina sa predominantnom sekundarnom hipertenzijom, koja je upoređivala primjenu amlodipina u dozi od 2,5 mg i 5,0 mg sa placebom, pokazano je da obje doze dovode do značajnog smanjenja sistolnog krvnog pritiska u odnosu na placebo. Razlika između dvije doze nije bila statistički značajna.

Dugotrajno dejstvo amlodipina na rast, pubertet i opšti razvoj nije ispitivano. Takođe, nije utvrđena dugotrajna efikasnost terapije amlodipinom u detinjstvu, u cilјu smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u odraslom dobu.

**5.2. Farmakokinetički podaci**

*Lizinopril*

Lizinopril je oralni aktivni ACE inhibitor koji ne sadrži sulfhidrilnu grupu.

Resorpcija

Nakon oralne primjene lizinoprila, maksimalne koncentracije u serumu se postižu posle otprilike 7 sati, iako kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda to vrijeme može biti malo produženo. Na osnovu količine aktivne supstance izlučene putem urina, srednja vrednost stepena resorpcije lizinoprila je otprilike 25%, sa varijabilnošću između pacijenata od 6-60% u okviru raspona ispitivanih doza (5-80 mg). Apsolutna bioraspoloživost je smanjena za oko 16 % kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Prisustvo hrane ne utiče na resorpciju lizinoprila.

Distribucija

Lizinopril se vjerovatno vezuje samo za cirkulišući angiotenzin konvertujući enzim (ACE), a ne i za druge serumske proteine. Studije na pacovima ukazuju da lizinopril slabo prolazi kroz krvno-moždanu barijeru.

Eliminacija

Lizinopril ne podliježe metabolizmu i izlučuje se u potpunosti u nepromjenjenom obliku putem urina. Kod višestrukog doziranja, lizinopril ima efektivno poluvrijeme kumulacije od 12,6 sati. Klirens lizinoprila kod zdravih ispitanika je oko 50 ml/min. Pad serumskih koncentracija pokazuje produženu terminalnu fazu, koja ne doprinosi kumulaciji lijeka. Ova terminalna faza vjerovatno predstavlјa saturisano vezivanje za ACE i nije proporcionalna dozi.

*Farmkokinetičke karakteristike kod posebnih populacija*

*Oštećenje funkcije jetre*

Oštećenje funkcije jetre kod pacijenata sa cirozom dovodi do smanjenja resorpcije lizinoprila (oko 30%, određeno na osnovu količine aktivne supstance izlučene u urinu), ali povećanja izloženosti (oko 50%) u poređenju sa zdravim ispitanicima, usljed smanjenja klirensa.

*Oštećenje funkcije bubrega*

Oštećenje funkcije bubrega smanjuje eliminaciju lizinoprila, koji se izlučuje putem bubrega, ali je ovo smanjenje klinički značajno samo kada je brzina glomerularne filtracije ispod 30 ml/min. Kod blagog i umjerenog oštećenja renalne funkcije (klirens kreatinina 30 do 80 ml/min), srednja vrednost PIK-a je povećana samo za 13%, dok je 4,5 puta veća srednja vrednost PIK-a zabilježena kod teškog oštećenja renalne funkcije (klirens kreatinina između 5 i 30 ml/min). Lizinopril se može ukloniti dijalizom. Za 4 sata hemodijalize, koncentracije lizinoprila u plazmi smanjuju se u prosjeku za 60%, sa klirensom dijalize između 40 i 55 ml/min.

*Srčana insuficijencija*

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom imaju veću izloženost lizinoprilu u poređenju sa zdravim ispitanicima (povećanje vrednosti PIK u prosjeku od 125%), ali na osnovu količine lizinoprila izlučene u urinu postoji smanjena resorpcija od oko 16% u poređenju sa zdravim ispitanicima.

*Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetički profil lizinoprila je ispitivan kod 29 pedijatrijskih hipertenzivnih pacijenata, uzrasta od 6 do 16 godina, sa GFR iznad 30 ml/min/1,73 m2. Poslije doze od 0,1 do 0,2 mg/kg, maksimalne koncentracije lizinoprila u plazmi u stanju ravnoteže se javlјaju u roku od 6 sati, i stepen resorpcije zasnovan na količini lijeka izlučenoj putem urina bio je oko 28%. Ove vrijednosti su slične prethodno dobijenim vrednostima kod odraslih. Vrednosti PIK-a i Cmax kod djece u ovoj studiji su konzistentne sa onima koje su zabilježene kod odraslih.

*Stariji pacijenti*

Stariji pacijenti imaju veće koncentracije u krvi i veće vrednosti PIK-a (povećanje od oko 60%) u poređenju sa mlađim ispitanicima.

*Amlodipin*

Resorpcija, distribucija i vezivanje za proteine plazme

Nakon oralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro resorbuje, pri čemu se maksimalna koncentracija u plazmi postiže 6-12 sati posle unošenja doze. Apsolutna bioraspoloživost je između 64 i 80%. Volumen distribucije iznosi približno 21 l/kg. U in vitro studijama je pokazano da je otprilike 97,5% amlodipina u cirkulaciji vezano za proteine plazme.

Hrana ne utiče na bioraspoloživost amlodipina.

Biotransformacija i eliminacija

Terminalno poluvrijeme eliminacije iz plazme je oko 35-50 sati i konzistentno je sa doziranjem jednom

dnevno. Amlodipin se obimno metaboliše u jetri do inaktivnih metabolita, pri čemu se urinom izlučuje 10% aktivne supstance u nepromjenjenom obliku i 60% metabolita.

*Farmakokinetičke karakteristike kod posebnih populacija*

*Oštećenje funkcije jetre*

Dostupni su veoma ograničeni klinički podaci vezani za primjenu amlodipina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Pacijenti sa insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina što dovodi do dužeg poluvremena eliminacije i povećanja vrednosti PIK-a za otprilike 40-60%.

*Stariji pacijenti*

Vrijeme potrebno da se postigne maksimalna koncentracija amlodipina u plazmi slično je kod starijih i mlađih ispitanika. Klirens amlodipina ima tendenciju da se smanji, što dovodi do povećanja vrednosti PIK i produžavanja poluvremena eliminacije kod starijih pacijenata.

Povećanje vrednosti PIK-a i poluvremena eliminacije kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom je bilo u skladu sa očekivanim za ispitivanu starosnu grupu pacijenata.

*Pedijatrijska populacija*

Populaciona farmakokinetička studija je sprovedena kod 74 hipertenzivna djeteta uzrasta od 12 meseci do 17 godina (34 pacijenta uzrasta od 6 do 12 godina i 28 pacijenata uzrasta od 13 do 17 godina) koja su dobijala amlodipin u dozi između 1,25 mg i 20 mg, jednom ili dva puta dnevno. Kod djece uzrasta 6 – 12 godina uobičajena vrednost oralnog klirensa (CL/F) je iznosila 22,5 l/h kod dječaka i 16,4 l/h kod djevojčica, dok su vrijednosti kod adolescenata uzrasta 13 – 17 godina bile 27,4 l/h kod dječaka odnosno 21,3 l/h kod djevojčica. Primjećena je velika varijabilnost u izloženosti između pojedinaca. Podaci zabeleženi kod djece mlađe od 6 godina su ograničeni.

Fiksna kombinacija

Nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije između pojedinačnih aktivnih supstanci lijeka Skopryl Combo. Farmakokinetički parametri (kao što je PIK, Cmax, tmax, poluvrijeme eliminacije) se nisu razlikovali od onih koji su zabilježeni nakon primjene pojedinačnih komponenti odvojeno.

Hrana ne utiče na resorpciju lijeka Skopryl Combo iz gastrointestinalnog trakta.

**5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Pretkliničke studije sa kombinacijom lizinopril/amlodipin nisu sprovođene.

Lizinopril

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija opšte farmakologije, toksičnosti ponovlјenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala, ne ukazuju na posebne rizike pri primjeni lizinoprila kod lјudi. ACE inhibitori, kao grupa lijekova, su pokazali da mogu da izazovu neželјena djelovanja na kasni fetalni razvoj, što dovodi do fetalne smrti i kongenitalnih efekata, posebno na kosti lobanje. Prijavlјeni su slučajevi fetotoksičnosti, usporenog intrauterinog rasta i otvorenog ductus arteriosus-a. Smatra se da ove razvojne anomalije djelimično nastaju usljed direktnog djelovanja ACE inhibitora na fetalni renin-angiotenzin sistem, a djelimično usljed ishemije nastale zbog pojave hipotenzije kod majke i smanjenja protoka krvi u fetalnoj placenti i dotoka kiseonika/nutrijenata do fetusa.

Amlodipin

*Reproduktivna toksičnost*

Studije reproduktivne toksičnosti kod pacova i miševa su pokazale odložen porođaj, produženo trajanje porođaja i smanjeno preživlјavanje mladunaca pri primjeni doza koje su oko 50 puta veće od maksimalnih preporučenih doza za lјude izraženih u mg/kg.

*Uticaj na fertilitet*

Nije bilo uticaja na fertilitet kod pacova tretiranih amlodipinom (mužjaci tokom 64 dana i ženke tokom 14 dana prije parenja) pri dozama do 10 mg/kg/dnevno (8 puta\* većim od maksimalne preporučene doze za lјude od 10 mg/dnevno na osnovu mg/m2). U drugoj studiji na pacovima u kojoj su mužjaci primali amlodipin besilat tokom 30 dana u dozi uporedivoj sa dozom koja se primjenjuje kod lјudi na osnovu mg/kg, uočene su smanjene vrijednosti folikulostimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi, kao i smanjenje gustine sperme i broja zrelih spermatozoida i Sertolijevih ćelija.

*Karcinogeneza, mutageneza*

Kod pacova i miševa koji su dobijali amlodipin putem hrane tokom dvije godine, u koncentracijama izračunatim tako da se postignu dnevne doze od 0,5 mg, 1,25 mg i 2,5 mg/kg/dnevno, nisu uočeni dokazi o kancerogenosti. Najveća doza (za miševe slična, a za pacove dva puta\* veća od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg/dnevno na osnovu mg/m2) je bila blizu maksimalne podnošlјive doze za miševe, ali ne i za pacove. Studije mutagenosti nisu ukazale da postoji dejstvo aktivne supstance ni na nivou gena ni na nivou hromozoma.

\*Procjenjeno u odnosu na tjelesnu masu pacijenta od 50 kg.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1. Spisak pomoćnih supstanci**

Kalcijum - hidrogenfosfat;

Manitol;

Kukuruzni skrob, delimično preželatinizirani;

Natirjum-skrobglikolat tip A;

Magnezijum-stearat.

**6.2. Inkompatibilnost**

Nije primjenjivo.

**6.3. Rok upotrebe**

Tri (3) godine.

**6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju lijeka**

Lijek treba čuvati na temperaturi do 30⁰C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

**6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja**

Skopryl Combo 10 mg/5 mg tablete:

Unutrašnje pakovanje: Blister od PVC/PVDC/aluminijumske folije. Svaki blister sadrži 10 tableta.

Spolјašnje pakovanje: Složiva kartonska kutija koja sadrži 30 ili 90 tableta (3 ili 9 blistera) i Uputstvo za pacijenta.

Skopryl Combo 20 mg/10 mg tablete:

Unutrašnje pakovanje: Blister od PVC/PVDC/aluminijumske folije. Svaki blister sadrži 15 tableta.

Spolјašnje pakovanje: Složiva kartonska kutija koja sadrži 30 ili 90 tableta (2 ili 6 blistera) i Uputstvo za pacijenta.

Skopryl Combo 20 mg/5 mg tablete:

Unutrašnje pakovanje: Blister od PVC/PVDC/aluminijumske folije. Svaki blister sadrži 15 tableta.

Spolјašnje pakovanje: Složiva kartonska kutija koja sadrži 30 ili 90 tableta (2 ili 6 blistera) i Uputstvo za pacijenta.

**6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka**

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

**6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. PROIZVOĐAČ**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12,

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12,

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ALKALOID d.o.o. Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

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

Skopryl Combo, 10 mg/5 mg, tablete,30 tableta: 04-07.3-1-613/20 od 02.04.2021.

Skopryl Combo, 10 mg/5 mg, tablete, 90 tableta: 04-07.3-1-611/20 od 02.04.2021.

Skopryl Combo, 20 mg/10 mg, tablete, 30 tableta: 04-07.3-1-608/20 od 02.04.2021.

Skopryl Combo, 20 mg/10 mg, tablete, 90 tableta: 04-07.3-1-609/20 od 02.04.2021.

Skopryl Combo, 20 mg/5 mg, tablete, 30 tableta: 04-07.3-1-612/20 od 02.04.2021.

Skopryl Combo, 20 mg/5 mg, tablete, 90 tableta: 04-07.3-1-610/20 od 02.04.2021.

**9. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Oktobar, 2023.