

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Skopryl plus 20 mg/12,5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 20 mg lizinopрила u obliku lizinopril dihidrata i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Kremasto-ljubičaste, okrugle, bikonveksne tablete s urezom, promjera približno 9 mm. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Za liječenje blage do umjerene hipertenzije u bolesnika kod kojih su postignute zadovoljavajuće stabilne vrijednosti krvnog tlaka uzimanjem lizinopрила i hidroklorotiazida pojedinačno, u istim dozama.

4.2. Doziranje i način primjene

Odrasli

Esencijalna hipertenzija

Uobičajena doza je 1 tableta primijenjena jednom dnevno. Ako je potrebno, dozu je moguće povisiti na 2 tablete, primijenjene jednom dnevno.

Doziranje kod insuficijencije bubrega

Tiazidi se mogu pokazati kao neodgovarajući diuretici za primjenu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i nisu učinkoviti kod vrijednosti klirensa kreatinina od 30 ml/min ili niže (npr. umjerena ili teža insuficijencija bubrega).

Skopryl plus se ne smije koristiti kao početno liječenje u bolesnika s insuficijencijom bubrega.

U bolesnika s klirensom kreatinina od >30 i <80 ml/min, Skopryl Plus se može koristiti, ali samo nakon titracije individualnih komponenti.

Bolesnici koji su prethodno uzimali diuretike

Simptomatska hipotenzija može se javiti nakon primjene početne doze lijeka Skopryl plus; to je vjerojatnije u bolesnika kod kojih su volumen i/ili sadržaj soli smanjeni kao rezultat prethodnog liječenja diureticima. Liječenje diureticima treba prekinuti 2-3 dana prije početka primjene kombinacije lizinopril/hidroklorotiazida. Ako to nije moguće, liječenje treba započeti primjenom samo lizinopрила, u dozi od 5 mg.

Primjena u starijih osoba

Lizinopril je bio jednako učinkovit u starijih (u dobi od 65 godina ili više) i mlađih bolesnika s hipertenzijom. U starijih bolesnika s hipertenzijom, monoterapija s lizinoprilom bila je jednako

učinkovita u snižavanju dijastoličkog tlaka kao i monoterapija s hidroklorotiazidom ili atenololom. U kliničkim ispitivanjima dob bolesnika nije utjecala na podnošljivost lizinopрила. U kliničkim ispitivanjima djelotvornost i podnošljivost lizinopрила i hidroklorotiazida, primijenjenih istodobno, bila je slična u starijih i mlađih bolesnika s hipertenzijom.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka nisu utvrđene u djece.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na lizinopril ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na bilo koji drugi inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE inhibitor).
- Preosjetljivost na hidroklorotiazid ili druge lijekove derivate sulfonamida.
- Angioedem u anamnezi povezan s prethodnim liječenjem ACE inhibitorom.
- Nasljedni ili idiopatski angioedem.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min).
- Anurija, stenoza aorte ili hiperkalijemija.
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Istodobna primjena Skopryla plus s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1);
- Istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje Skoprlylom plus ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Simptomatska hipotenzija

U slučajevima nekomplikirane hipertenzije, simptomatska hipotenzija se rijetko viđa, ali do hipotenzije češće dolazi u bolesnika s deplecijom volumena, npr. zbog liječenja diureticima, zbog smanjenog unosa soli u prehrani, dijalize, proljeva i povraćanja, ili u slučaju teške o reninu ovisne hipertenzije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). U tih bolesnika potrebno je u odgovarajućim intervalima odrediti elektrolite u serumu. U bolesnika s povećanim rizikom od simptomatske hipotenzije, liječenje treba započeti pod strogim liječničkim nadzorom, a bolesnika treba pažljivo pratiti prilikom svakog prilagođavanja doze. Posebnu pozornost potrebno je posvetiti bolesnicima s ishemijskom bolešću srca ili cerebrovaskularnom bolešću, jer prekomjerni pad krvnog tlaka može dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog inzulta.

Ako se javi hipotenzija, bolesnika je potrebno polegnuti te, ako je potrebno, primijeniti fiziološku otopinu putem intravenske infuzije. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija daljnjem liječenju. Nakon uspostave efektivnog volumena krvi i tlaka, moguće je ponovno uvođenje liječenja u nižim dozama ili se obje komponentne mogu primjenjivati u odgovarajućim dozama kao samostalna terapija.

U nekih bolesnika sa zatajenjem srca koji imaju normalan ili nizak krvni tlak, može doći do dodatnog sniženja krvnog tlaka pri primjeni lizinopрила. Taj je učinak poznat i očekivan te obično nije razlog za prekid liječenja. U slučaju da hipotenzija postane simptomatska, može biti potrebno smanjiti dozu lijeka ili prekinuti liječenje kombinacijom lizinopрила i hidroklorotiazida.

Stenoza aorte i mitralne valvule/hipertrofična kardiomiopatija

Kao i ostale ACE inhibitore, lizinopril treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sa stenozom mitralne valvule i opstrukcijom izlaznog trakta lijevog ventrikula, kao što je slučaj kod aortne stenoze ili hipertrofične kardiomiopatije.

Oštećenje funkcije bubrega

Tiazidi se mogu pokazati kao neodgovarajući diuretici za uporabu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i neučinkoviti su kod vrijednosti klirensa kreatinina od 30 ml/min ili niže (tj. umjerene ili teške insuficijencije bubrega).

Lizinopril/hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u bolesnika s insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina manji ili jednak 80 ml/min) sve dok titracija individualnih komponenti nije pokazala potrebu za dozama prisutnim u kombinaciji u tableti.

U bolesnika sa zatajenjem srca, hipotenzija nakon početka liječenja ACE inhibitorima može prouzročiti daljnje slabljenje funkcije bubrega. Akutno zatajenje bubrega, obično reverzibilno, zabilježeno je u takvim okolnostima.

U nekih bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega, koji su liječeni ACE inhibitorima, može doći do porasta koncentracije ureje u krvi i kreatinina u serumu, koji su obično reverzibilni nakon prekida liječenja.

To je osobito moguće u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Ako je prisutna i renovaskularna hipertenzija, tada postoji povećani rizik od teške hipotenzije i bubrežne insuficijencije. Liječenje takvih bolesnika treba započeti pod strogim medicinskim nadzorom, s niskim dozama i pažljivim titriranjem doze. S obzirom na to da primjena diuretika predstavlja dodatni rizični faktor za opisana stanja, potrebno je pratiti bubrežnu funkciju tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja lizinoprilom/hidroklorotiazidom.

Neki bolesnici s hipertenzijom, bez očitih znakova već postojeće bolesti bubrega, razvili su uglavnom manje i prolazno povišenje ureje u krvi i kreatinina u serumu kada se lizinopril primjenjivao istodobno s diuretikom. To je vjerojatnije u bolesnika s već postojećim oštećenjem funkcije bubrega. Može biti potrebno smanjenje doze i/ili prekid primjene diuretika i/ili lizinopрила.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti 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 tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Prethodno liječenje diureticima

Liječenje diureticima treba prekinuti 2-3 dana prije početka primjene kombinacije lizinopril/hidroklorotiazida. Ako to nije moguće, liječenje treba započeti primjenom samo lizinopрила, u dozi od 5 mg.

Transplantacija bubrega

Kombinacija lizinopril/hidroklorotiazid ne smije se primijeniti u bolesnika s nedavno presađenim bubregom, jer nema iskustava s primjenom lijeka u tih bolesnika.

Anafilaktoidne reakcije u bolesnika na hemodijalizi

Uporaba lijeka Skopryl plus nije indicirana u bolesnika kod kojih je potrebna dijaliza uslijed zatajenja bubrega. Anafilaktoidne reakcije zabilježene su u bolesnika koji su bili podvrgnuti određenim postupcima hemodijalize (npr. kod uporabe visokoprotičnih membrana AN 69 te tijekom LDL afereze s dekstran sulfatom), a koji su istodobno liječeni ACE inhibitorom.

U tih bolesnika potrebno je razmotriti mogućnost uporabe drugog tipa membrane za dijalizu ili druge skupine antihipertenziva.

Anafilaktoidne reakcije tijekom LDL afereze

Rijetko su bolesnici koji su primali ACE inhibitore tijekom LDL afereze s dekstran sulfatom doživjeli anafilaktoidnu reakciju koja im je ugrožavala život. Takve reakcije izbjegnute su privremenim prekidom liječenja ACE inhibitorima prije svake afereze.

Bolesti jetre

Tiazide je potrebno upotrebljavati s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili progresivnom bolešću jetre, budući da manje promjene balansa tjelesnih tekućina i elektrolita mogu dovesti do hepatičke kome (vidjeti dio 4.3).

Liječenje ACE inhibitorima je rijetko bilo povezano sa sindromom koji je započeo kolestatskom žuticom ili hepatitisom, a koji je napredovao do fulminantne nekroze jetre i (ponekad) smrti.

Mehanizam nastanka tog sindroma nije poznat. Bolesnici koji uzimaju lizinopril/hidroklorotiazid, u kojih se pojavi žutica ili se značajno povećaju vrijednosti jetrenih enzima moraju prestati uzimati ACE inhibitore te biti pod odgovarajućim liječničkim nadzorom.

Kirurški zahvati/anestezija

U bolesnika tijekom većih kirurških zahvata ili zbog primjene lijekova koji dovode do hipotenzije tijekom anestezije, lizinopril može blokirati stvaranje angiotenzina II, kao posljedicu kompenzatornog oslobađanja renina. Ako dođe do hipotenzije i smatra se da je nastala uslijed tog mehanizma, moguće ju je ispraviti povećanjem volumena tekućine u tijelu.

Metabolički i endokrini učinci

U bolesnika koji uzimaju oralne antidijabetike ili inzulin, tijekom prvog mjeseca primjene ACE-inhibitora mora se provoditi pažljiva kontrola glikemije. Liječenje tiazidima može umanjiti toleranciju na glukozu. Može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika, uključujući i inzulin.

Povišenje razina kolesterola i triglicerida može biti povezano s liječenjem tiazidskim diureticima.

Liječenje tiazidima može dovesti do hiperuricemije i/ili gihta u nekih bolesnika. Ipak, lizinopril može povećati izlučivanje urične kiseline putem urina te na taj način umanjiti hiperuricemijski učinak hidroklorotiazida.

Neravnoteža elektrolita

Kao i kod svih bolesnika koji primaju diuretsku terapiju, potrebno je periodično, u odgovarajućim vremenskim intervalima, određivati razinu elektrolita u serumu.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu izazvati poremećaj ravnoteže tekućine i elektrolita (hipokalijemiju, hiponatrijemiju, hipokloremijsku alkalozu). Upozoravajući znakovi neravnoteže tekućine i elektrolita su: suhoća usta, žeđ, slabost, letargija, omamljenost, bolovi ili grčevi u mišićima, mišićni umor, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji, kao što su mučnina ili povraćanje. Tijekom vrućina, u bolesnika s edemima može se pojaviti dilucijska hiponatrijemija. Gubitak klorida je općenito blag i ne zahtjeva liječenje. Tiazidi mogu povećati izlučivanje magnezija što može za posljedicu imati hipomagnezijemiju.

Tiazidski diuretici, uključujući hidroklorotiazid, mogu smanjiti izlučivanje kalcija putem urina i mogu izazvati povremeni blagi porast serumskog kalcija. Značajna hiperkalcijemija može biti dokaz skrivenog hiperparatiroidizma. Prije izvođenja testova funkcije paratiroidne žlijezde potrebno je prekinuti liječenje tiazidskim diureticima.

Kalij u serumu

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagonist aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do hiperkalijemije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih

receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5).

Ako se istodobna primjena navedenih lijekova smatra primjerenom, preporučuje se redovito praćenje razine kalija u serumu (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici sa šećernom bolešću

U bolesnika koji uzimaju oralne antidijabetike ili inzulin, tijekom prvog mjeseca primjene ACE-inhibitora mora se provoditi pažljiva kontrola glikemije (vidjeti dio 4.5).

Preosjetljivost/angioneurotski edem

Angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa zabilježeni su manje često u bolesnika koji su primali ACE inhibitore, uključujući i lizinopril. Može se pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja. U takvim slučajevima, uporabu lizinopрила potrebno je odmah prekinuti te uvesti odgovarajuće mjere praćenja bolesnika sve do potpunog povlačenja simptoma. Čak i u slučajevima kada je edem ograničen samo na jezik, bez opstrukcije dišnih puteva, potrebno je pratiti bolesnika duže vrijeme jer liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima možda neće biti dovoljno.

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi smrtnog ishoda kod angioneurotskog edema udruženog s edemom larinksa ili jezika. U bolesnika u kojih su zahvaćeni jezik, glotis ili grkljan može doći do opstrukcije dišnih puteva, osobito u onih koji su ranije imali neki kirurški zahvat u području dišnih puteva. U takvim slučajevima potrebno je odmah primijeniti odgovarajuće liječenje, koje može uključivati primjenu epinefrina (adrenalina) i/ili mjere koje osiguravaju prohodnost dišnih puteva. Bolesnik mora biti pod stalnim liječničkim nadzorom sve dok ne dođe do potpunog povlačenja simptoma.

Vrlo rijetko prijavljeni su i slučajevi intestinalnog angioedema u bolesnika liječenih ACE inhibitorima i to treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi abdominalne boli u bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore.

Zabilježena je veća učestalost angioedema u bolesnika crne rase koji su primali ACE inhibitore u usporedbi s bolesnicima bijele rase.

Bolesnici s anamnezom angioedema koji nije bio povezan s uporabom ACE inhibitora mogu imati povećani rizik za angioedem dok primaju ACE inhibitore (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze lizinopрила. Liječenje lizinoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja dišnih putova ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

U bolesnika koji primaju tiazide, mogu se javiti reakcije preosjetljivosti s ili bez alergija ili bronhalne astme u anamnezi. Pogoršanje ili aktivacija sistemskog lupusa eritematozusa zabilježena je tijekom uporabe tiazida.

Desenzibilizacija

Bolesnici koji primaju ACE inhibitore tijekom desenzibilizacije s otrovom opnokrilaca (npr. otrov pčele ili ose) doživjeli su anafilaktoidne reakcije. Takve reakcije mogu se izbjeći privremenim prekidom liječenja ACE inhibitorima prije svake desenzibilizacije, ali se ponovno pojavljuju prilikom nenamjernog ponovnog izlaganja.

Neutropenija/Agranulocitoza

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija opisane su u bolesnika koji su dobivali ACE-inhibitore. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega bez drugih komplicirajućih čimbenika, neutropenija se javlja rijetko. Neutropenija i agranulocitoza su reverzibilne nakon prekida primjene ACE inhibitora. Lizinopril se mora s posebnim oprezom primjenjivati u bolesnika s kolagenom bolešću krvnih žila, u onih koji dobivaju imunosupresivnu terapiju, odnosno koji su na terapiji alopurinolom ili prokainamidom te u bolesnika koji imaju kombinaciju spomenutih čimbenika rizika, posebno ako je prisutna od prije postojeća oslabljena funkcija bubrega. Neki od spomenutih bolesnika razvili su ozbiljne infekcije, koje u nekoliko slučajeva nisu reagirale na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ako se lizinopril primjenjuje u takvih bolesnika, preporučuje se periodičko praćenje broja leukocita, a bolesnike se mora upozoriti da liječnika obavijeste o svakom znaku moguće infekcije.

Rasa

ACE-inhibitori uzrokuju veću učestalost angioedema u bolesnika crne rase u odnosu na pripadnike drugih rasa.

Kao i ostali ACE-inhibitori, lizinopril može imati manju učinkovitost u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase, možda zbog veće prevalencije hipertenzije povezane s niskom razinom renina u bolesnika crne rase.

Kašalj

Uz uporabu ACE inhibitora zabilježen je kašalj. Karakteristično, kašalj nije produktivan, ustrajan je i nestaje nakon prekida liječenja. Kašalj induciran ACE inhibitorima potrebno je uzeti u obzir prilikom diferencijalne dijagnoze kašlja.

Litij

Ne preporučuje se istodobna primjena lizinoprila i litija (vidjeti dio 4.5).

Anti-doping test

Hidroklorotiazid sadržan u ovom lijeku može dati pozitivan rezultat analize pri anti-doping testiranju.

Trudnoća

Ne smije se započeti liječenje ACE inhibitorima tijekom trudnoće. Osim ako je za zdravlje bolesnica presudan nastavak liječenja ACE-inhibitorom, pri planiranju trudnoće terapiju se mora zamijeniti s nekim drugim antihipertenzivom koji ima potvrđen profil neškodljivosti tijekom primjene u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima se mora odmah prekinuti te prema mogućnosti uvesti zamjensku terapiju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutan nastup smanjene oštine vida ili boli u očima, a obično se pojavljuju unutar nekoliko sati do tjedana od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje obuhvaća prekid primjene hidroklorotiazida što je prije moguće. Potrebno je razmotriti žurno medicinsko ili kirurško liječenje, ako intraokularni tlak ostaje nekontroliran. Čimbenici rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili na penicilin.

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Skopryl plus i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Litij

Tijekom istodobne primjene litija i ACE inhibitora zabilježeni su slučajevi prolaznog povećanja koncentracije litija u serumu i posljedične toksičnosti. Diuretici i ACE inhibitori smanjuju bubrežni klirens litija što dovodi do povećanja rizika od toksičnosti litija. Istodobna primjena kombinacije lizinopril+hidroklorotiazida i litija se stoga ne preporučuje, međutim, ako je ona neophodna, potrebna je pažljiva kontrola razine litija u serumu (vidjeti dio 4.4).

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih lizinoprilom može se javiti hiperkalijemija. Gubitak kalija koji nastaje tijekom liječenja tiazidskim diureticima obično je ublažen učinkom lizinoprila da štedi kalij. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij, mogu značajno povisiti vrijednosti kalija u serumu, osobito u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega. Potreban je oprez i kada se lizinopril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija lizinoprila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu. (vidjeti dio 4.4).

Ciklosporin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Heparin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Lijekovi koji mogu uzrokovati *torsades de pointes*

Zbog rizika od hipokalijemije, potreban je oprez kada se hidroklorotiazid primjenjuje istodobno s lijekovima koji induciraju pojavu *torsades de pointes*, npr. s nekim antiaritmikima, nekim antipsihoticima i drugim lijekovima za koje je poznato da mogu uzrokovati *torsades de pointes*.

Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetiци

Istodobna primjena nekih anestetika, tricikličkih antidepresiva ili antipsihotika s ACE-inhibitorima može imati za posljedicu još veće sniženje vrijednosti krvnog tlaka (vidjeti

dio 4.4.).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), uključujući acetilsalicilatnu kiselinu

Kronična primjena NSAIL-a (uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2) može smanjiti antihipertenzivno djelovanje ACE inhibitora. NSAIL-i i ACE inhibitori imaju aditivni učinak što može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije. Ti su učinci obično reverzibilni. Rijetko se može pojaviti akutno zatajenje bubrega, posebno u bolesnika s narušenom bubrežnom funkcijom, kao što su starije osobe ili dehidrirani bolesnici.

Zlato

Nitritoidne reakcije (simptomi vazodilatacije, uključujući crvenilo lica, mučninu, omaglicu i hipotenziju, koji mogu biti vrlo teški) nakon injekcije zlata (npr. natrijev aurotiomalat) češće su zabilježene u bolesnika koji uzimaju ACE-inhibitore.

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora.

Ostali antihipertenzivi

Istodobna primjena tih lijekova može pojačati hipotenzivni učinak lizinopрила. Istodobna primjena gliceriltrinitrata kao i drugih nitrata ili drugih vazodilatatora može još više sniziti krvni tlak.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s 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 (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Antidijabetici

Epidemiološka ispitivanja pokazuju da istodobna primjena ACE inhibitora i antidijabetičkih lijekova (inzulin, oralni hipoglikemici) može dovesti do povećanog učinka smanjenja glukoze u krvi te rizika od hipoglikemije. Čini se da je vjerojatnije da će doći do pojave ovog fenomena tijekom prvih nekoliko tjedana kombiniranog liječenja i u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Dugoročna klinička ispitivanja s lizinoprilom nisu potvrdila ove nalaze i ne isključuju primjenu lizinopрила kod dijabetičara. No, preporučuje se praćenje ovih bolesnika. (Vidjeti niže u tekstu informacije koje se odnose na istodobnu primjenu antidijabetika i tiazidskih diuretika).

Amfotericin B (primijenjen parenteralno), karbenoksolon, kortikosteroidi, kortikotropin (ACTH) ili stimulirajući laksativi

Hidroklorotiazid može pojačati poremećaj ravnoteže elektrolita, posebno hipokalijemiju.

Soli kalcija

Kad se soli kalcija primjenjuju istodobno s tiazidima, može doći do povišenja razine kalcija u serumu zbog smanjenog izlučivanja.

Srčani glikozidi

Postoji povećani rizik od toksičnosti digitalisa povezane s hipokalijemijom izazvane tiazidima.

Kolestiramin i kolestipol

Mogu odgoditi ili smanjiti apsorpciju hidroklorotiazida. Stoga se sulfonamidski diuretici trebaju uzimati najmanje 1 sat prije ili 4-6 sati poslije uzimanja ovih lijekova.

Nedepolarizirajući mišićni relaksansi (npr. tubokurarinklorid)

Učinci ovih lijekova mogu biti potencirani hidroklorotiazidom.

Sotalol

Hipokalijemija izazvana tiazidima može povećati rizik od nastanka aritmije izazvane sotalolom.

Alopurinol

Istodobna primjena ACE inhibitora i alopurinola povećava rizik od oštećenja funkcije bubrega te može povećati rizik od leukopenije.

Citostatici, imunosupresivi, prokainamid

Istodobna primjena s ACE-inhibitorima može dovesti do povećanog rizika od leukopenije (vidjeti dio 4.4).

Alkohol

Alkohol može pojačati hipotenzivni učinak bilo kojeg antihipertenziva.

Antacidi

Smanjuju bioraspoloživost ACE inhibitora.

Presorni amini (npr. epinefrin (adrenalin))

Moguće je smanjen odgovor na presorne amine, ali ne toliko da bi se trebali prestati koristiti.

Barbiturati ili narkotici

Može doći do potenciranja ortostatske hipotenzije.

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4).

Drugi lijekovi

Indometacin može umanjiti antihipertenzivni učinak istodobno primijenjenog lijeka Skopryl plus. Antihipertenzivni učinak lijeka Skopryl plus može biti potenciran kada se primijeni istodobno s drugim lijekovima koji mogu uzrokovati posturalnu hipotenziju.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**Trudnoća**ACE-inhibitori

Ne preporučuje se primjena ACE-inhibitora tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4).

Kontraindicirana je primjena ACE-inhibitora tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Nije moguće donijeti konačne zaključke epidemioloških podataka vezanih povezanih s rizikom od teratogenosti nakon izloženosti ACE-inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće; međutim, ne može se isključiti malen porast rizika. Osim ako je za zdravlje bolesnica presudan nastavak liječenja ACE-inhibitorom, pri planiranju trudnoće, potrebno je terapiju ACE-inhibitorom zamijeniti s nekim drugim antihipertenzivom koji ima potvrđen profil neškodljivosti tijekom primjene u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, liječenje ACE-inhibitorima se mora odmah prekinuti te prema mogućnosti uvesti zamjensku terapiju.

Poznato je da dugotrajna izloženost lizinoprilu tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće uzrokuje fetotoksičnost u ljudi (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramnion, usporavanje osifikacije lubanje) te neonatalnu toksičnost (zatajivanje bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju (vidjeti dio 5.3). Ako dođe

do ekspozicije ACE inhibitorima od drugog tromjesečja trudnoće, potrebno je ultrazvučno praćenje funkcije bubrega i osifikacije lubanje u fetusa. Djecu čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo motriti zbog moguće pojave hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Hidroklorotiazid

Iskustva o primjeni hidroklorotiazida tijekom trudnoće, posebno tijekom prvog tromjesečja trudnoće, su ograničena. Ispitivanja na životinjama su nedovoljna.

Hidroklorotiazid prolazi kroz placentu. S obzirom na farmakološki mehanizam djelovanja, primjena hidroklorotiazida tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće može utjecati na fetoplacentarnu perfuziju i uzrokovati fetalne i neonatalne promjene kao što su: ikterus, poremećaj ravnoteže elektrolita i trombocitopeniju.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati za liječenje gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od smanjenja volumena plazme i placentalne hipoperfuzije, a bez povoljnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati za liječenje esencijalne hipertenzije u trudnica osim u rijetkim slučajevima kada nije moguće provesti drugačije liječenje.

Dojenje

ACE inhibitori

Budući da nema dostupnih podataka o primjeni lizinopril/hidroklorotiazida tijekom dojenja, Skopryl plus se ne preporučuje tijekom dojenja, a prednost se daje zamjenskoj terapiji lijekovima s bolje utvrđenim profilom neškodljivosti tijekom dojenja, osobito pri dojenju novorođenčadi i nedonoščadi.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Tiazidi, primijenjeni u visokim dozama, uzrokuju intenzivnu diurezu što može spriječiti stvaranje mlijeka. Primjena Skopryla plus tijekom dojenja se ne preporučuje. Ako se Skopryl plus koristi tijekom dojenja, treba ga primjenjivati u što nižim dozama.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Skopryl plus malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Posebice na početku liječenja, kod prilagodbe doze i kada se uzima s alkoholom, ali ovi učinci ovise o individualnoj osjetljivosti.

Prilikom upravljanja vozilima ili strojevima, potrebno je imati na umu da se povremeno mogu pojaviti omaglica ili umor.

4.8. Nuspojave

Skopryl plus se obično dobro podnosi. Nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja bile su uglavnom blage i prolazne naravi i u većini slučajeva liječenje nije trebalo prekidati. Zabilježene nuspojave bile su ograničene na one koje su već primijećene tijekom liječenja lizinoprilom ili hidroklorotiazidom.

U nastavku su navedene nuspojave uočene tijekom liječenja lizinoprilom i/ili hidroklorotiazidom, a razvrstane su prema učestalosti na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Najčešće prijavljene nuspojave su kašalj, omaglica, hipotenzija i glavobolja koje se mogu javiti u 1 do 10 % liječenih bolesnika. Tijekom kliničkih ispitivanja nuspojave su bile uglavnom blage i prolazne naravi i u većini slučajeva liječenje nije trebalo prekidati.

Lizinopril

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Rijetko	Snižene vrijednosti hemoglobina i hematokrita
Vrlo rijetko	Depresija koštane srži, anemija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza, (vidjeti dio 4.4), hemolitička anemija, limfadenopatija, autoimuna bolest
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo rijetko	Hipoglikemija
Poremećaji živčanog sustava i psihijatrijski poremećaji	
Često	Omaglica, glavobolja, sinkopa
Manje često	Parestezije, vrtoglavica, poremećaj okusa, poremećaji spavanja, promjene raspoloženja
Rijetko	Mentalna konfuzija
Nepoznato	Simptomi depresije
Srčani i krvožilni poremećaji	
Često	Ortostatski učinci (uključujući ortostatsku hipotenziju)
Manje često	Infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj, moguće kao posljedica izražene hipotenzije u bolesnika s visokim rizikom (vidjeti dio 4.4), palpitacije, tahikardija, Raynaudov sindrom
Nepoznato	Crvenilo praćeno osjećajem vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	
Često	Kašalj (vidjeti dio 4.4)
Manje često	Rinitis
Vrlo rijetko	Bronhospazam, sinusitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija
Poremećaji probavnog sustava	
Često	Dijareja, povraćanje
Manje često	Mučnina, bol u abdomenu, loša probava
Rijetko	Suha usta
Vrlo rijetko	Pankreatitis, intestinalni angioedem
Poremećaji jetre i žuči	
Manje često	Povišene vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina
Vrlo rijetko	Hepatitis – hepatocelularna ili kolestatska žutica, zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4)*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često	Osip, pruritus
Rijetko	Preosjetljivost/angioneurotski edem: angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa (vidjeti dio 4.4), urtikarija, alopecija, psorijaza
Vrlo rijetko	Dijforeza, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, eritema multiforme, kutani pseudolimfom**
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često	Disfunkcija bubrega

Rijetko	Uremija, akutno zatajenje bubrega
Vrlo rijetko	Oligurija/anurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često	Impotencija
Rijetko	Ginekomastija
Endokrini poremećaji	
Rijetko	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često	Astenija, umor
Pretrage	
Manje često	Povišenje ureje u krvi, povišenje kreatinina u serumu, hiperkalijemija
Rijetko	Hiponatrijemija

* Vrlo rijetko, u nekih je bolesnika zabilježena pojava hepatitisa koji je napredovao do zatajenja jetre. Ako u bolesnika, koji uzimaju kombinaciju lizinopril/hidroklorotiazid dođe do pojave žutice ili značajnog povišenja vrijednosti jetrenih enzima, primjena lijeka se mora obustaviti, a bolesnici trebaju biti odgovarajuće medicinski zbrinuti.

**Opisan je skup simptoma koji može obuhvaćati sve ili samo neke od sljedećih simptoma: vrućica, vaskulitis, mialgija, artralgiya/artritis, pozitivna antinuklearna antitijela (ANA), povišena sedimentacija, eozinofilija i leukocitoza. Mogu se javiti osip, fotosenzitivnost ili neke druge kožne promjene.

Hidroklorotiazid

Infekcije i infestacije	
Nepoznato	Sijaloadenitis
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Nepoznato	Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)*
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Nepoznato	Leukopenija, neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, hemolitička anemija, depresija koštane srži
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Nepoznato	Anoreksija, hiperglikemija, glikozurija, hiperuricemija, neravnoteža elektrolita (uključujući hiponatrijemiju hipokalijemiju, hipokloremijsku alkalozu i hipomagnezijemiju), povišene vrijednosti kolesterola i triglicerida, giht, gubitak apetita
Psihijatrijski poremećaji	
Nepoznato	Nemir, depresija, poremećaji spavanja
Poremećaji živčanog sustava	
Nepoznato	Parestezije, ošamućenost
Poremećaji oka	
Nepoznato	Ksantopsija, prolazno zamućenje vida, akutna miopija, akutni glaukom zatvorenog kuta, efuzija žilnice
Poremećaji uha i labirinta	
Nepoznato	Vrtoglavica
Srčani poremećaji	
Nepoznato	Posturalna hipotenzija

Krvožilni poremećaji	
Nepoznato	Nekrotizirajući angiitis (vaskulitis, kutani vaskulitis)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo rijetko	Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)
Nepoznato	Respiratorni distres (uključujući pneumonitis i plućni edem)
Poremećaji probavnog sustava	
Nepoznato	Iritacija želuca, dijareja, konstipacija, pankreatitis.
Poremećaji jetre i žuči	
Nepoznato	Žutica (intrahepatička kolestatska žutica).
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Nepoznato	Reakcije fotoosjetljivosti, osip, kožne reakcije slične eritemskom lupusu, reaktivacija kutanog eritemskog lupusa, urtikarija, anafilaktičke reakcije, toksična epidermalna nekroliza, purpura
Poremećaji mišićno-koštanog sustava, vezivnog tkiva i kostiju	
Nepoznato	Mišićni spazmi, mišićna slabost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Nepoznato	Disfunkcija bubrega, intersticijski nefritis
Opći poremećaji	
Nepoznato	Vrućica, slabost

*Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava **navedenog u Dodatku V**.

4.9. Predoziranje

Dostupni su samo ograničeni podaci o predoziranju u ljudi. Simptomi povezani s predoziranjem ACE-inhibitorima uključuju hipotenziju, cirkulacijski šok, poremećaje elektrolita, bubrežno zatajenje, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, omaglicu, anksioznost i kašalj.

Preporučeno liječenje predoziranja je intravenska infuzija fiziološkom otopinom. Ako se javi hipotenzija, bolesnici se trebaju staviti u ležeći položaj. Ako su dostupni, može se primijeniti i angiotenzin II u infuziji i/ili katekolamini i.v. Ako je ingestija lizinopрила nastupila nedavno, onda se mogu poduzeti mjere poput povraćanja, lavaže želuca, primjene apsorbenata i natrijevog sulfata. Lizinopril se može ukloniti iz cirkulacije hemodijalizom (vidjeti dio 4.4). Primjena srčanog stimulatora (*pacemaker-a*) je indicirana kod bradikardije rezistentne na terapiju. Učestalo se trebaju pratiti vitalni znakovi, elektroliti i kreatinin u serumu.

Dodatni simptomi predoziranja hidroklorotiazidom su povećana diureza, smanjena razina svijesti (uključujući komu), konvulzije, pareza, srčane aritmije i bubrežno zatajenje.

Bradikardija i opsežne vagalne reakcije liječe se primjenom atropina.

Ako je istodobno primijenjen digitalis, hipokalijemija može pospješiti pojavu srčanih aritmija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav; ACE inhibitori i diuretici

ATK oznaka: C09BA03

Skopryl plus ima antihipertenzivno i diuretičko djelovanje. Lizinopril i hidroklorotiazid se upotrebljavaju kao monoterapija i u kombinaciji u liječenju hipertenzije gdje je njihov učinak aditivan. Lizinopril je inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima. Inhibicija stvaranja angiotenzina II rezultira vazodilatacijom i padom krvnog tlaka.

Hidroklorotiazid je diuretik i antihipertenziv. Samostalna uporaba ovog lijeka dovodi do povećane sekrecije renina. Iako je lizinopril antihipertenziv, čak i u bolesnika s hipertenzijom kod kojih je razina renina niska, istodobna primjena s hidroklorotiazidom dovodi do većeg sniženja krvnog tlaka. Lizinopril umanjuje gubitak kalija povezan s hidroklorotiazidom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

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*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

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

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S 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 istodobno primjenjivati u bolesnika s 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 s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom 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 skupini 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 skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ($\geq 50,000$ mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. risk-set sampling). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida ($\sim 25\ 000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu ($\sim 100\ 000$ mg) (vidjeti i dio 4.4).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Lizinopril

Apsorpcija

U kliničkim ispitivanjima, vršne serumske koncentracije lizinoprila javile su se 6-8 sati nakon oralne primjene. Hrana ne utječe na apsorpciju lizinoprila.

Distribucija

Snižavanje serumskih koncentracija upućuje na produljenu završnu fazu što ne pridonosi akumulaciji lijeka. Ta terminalna faza vjerojatno odražava vezanje na ACE koje može trajati do zasićenja i nije bila razmjerna dozi. Čini se da se lizinopril ne veže na ostale proteine plazme.

Biotransformacija i eliminacija

Lizinopril se ne metabolizira i u nepromijenjenu se obliku u potpunosti izlučuje mokraćom. Na temelju količina nađenih u mokraći tijekom kliničkih ispitivanja procjenjuje se da stupanj apsorpcije lizinoprila iznosi oko 25 posto.

Nakon primjene višestrukih doza, lizinopril ima efektivni poluživot nakupljanja od 12 sati.

Raspoloživost lizinoprila u bolesnika s insuficijencijom bubrega bila je slična onoj u bolesnika s urednom funkcijom bubrega, sve dok brzina glomerularne filtracije nije došla do vrijednosti 30 ml/min ili manje, nakon čega su i vršna i prosječna razina lizinoprila porasle, produljilo se i vrijeme postizanja vršne koncentracije, a vrijeme postizanja dinamičke ravnoteže katkad je bilo produljeno.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da lizinopril slabo prolazi kroz krvno-moždanu barijeru. Nisu zabilježene klinički značajne farmakokinetičke interakcije pri istodobnoj primjeni lizinoprila i propranolola, odnosno digoksina ili hidroklorotiazida.

Hidroklorotiazid

Kada su kroz najmanje 24 sata praćene razine hidroklorotiazida u plazmi zapažen je poluvijek u plazmi koji je varirao između 5,6 i 14,8 sati. Hidroklorotiazid se ne metabolizira već se brzo izlučuje putem bubrega. Najmanje 61% oralne doze izluči se nepromijenjeno unutar 24 sata. Hidroklorotiazid prelazi placentarnu, ali ne i krvno-moždanu barijeru.

Istodobna primjena višekratnih doza lizinoprila i hidroklorotiazida ima mali ili nikakav učinak na bioraspoloživost ovih lijekova. Kombinacija u tableti je bioekvivalentna istodobnoj primjeni zasebnih sastojaka.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Lizinopril i hidroklorotiazid su djelatne tvari s provjerenom medicinskom uporabom. Neklinički podaci su u skladu s kliničkim iskustvima. Za informacije o reproduktivnoj toksičnosti vidjeti dio 4.6.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

manitol
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
kukuruzni škrob
škrob, prethodno geliran
povidon K-25
magnezijev stearat
željezov(II) oksid, smeđi 75 (E172).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3x10) tableta u Al/PVC blisteru, u kutiji.

60 (6x10) tableta u Al/PVC blisteru, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid d.o.o.

Slavonska avenija 6 A

10 000 Zagreb

Tel: +385 1 63 11 920

Fax: +385 1 63 11 922

e-mail: alkaloid@alkaloid.hr

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-398523836

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. lipnja 2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. listopada 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. srpnja 2022.