САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

1. ИМЕ ЛЕКА

Skopryl® Combo, 10 mg/5 mg, таблете
Skopryl® Combo, 20 mg/10 mg, таблете
Skopryl® Combo, 20 mg/5 mg, таблете

ИНН: lizinopril/amlodipin

2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

Skopryl Combo, 10 mg/5 mg, таблете
Једна таблета садржи 10 mg лизиноприла (у облику лизиноприл, дихидрата) и 5 mg амлодипина (у облику амлодипин-бесилата).

Skopryl Combo, 20 mg/10 mg, таблете
Једна таблета садржи 20 mg лизиноприла (у облику лизиноприл, дихидрата) и 10 mg амлодипина (у облику амлодипин-бесилата).

Skopryl Combo, 20 mg/5 mg, таблете
Једна таблета садржи 20 mg лизиноприла (у облику лизиноприл, дихидрата) и 5 mg амлодипина (у облику амлодипин-бесилата).

За листу свих помоћних супстанци, видети одељак 6.1.

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Таблета.

Skopryl Combo, 10 mg/5 mg, таблете:
Округле, равне фасетиране таблете, беле до скоро беле боје, са подеоном линијом са једне стране и ознаком "L A" са друге стране.
Подеона линија служи само да олакша ломљење да би се лек лакше прогутао, а не за поделу на једнаке дозе.

Skopryl Combo, 20 mg/10 mg, таблете:
Округле, биконвексне таблете, беле до скоро беле боје, са подеоном линијом са једне стране и ознаком "L A 2" са друге стране.
Таблета се може поделити на једнаке дозе.

Skopryl Combo, 20 mg/5 mg, таблете:
Округле, биконвексне таблете, беле до скоро беле боје, са подеоном линијом са једне стране и ознаком "L A 1" са друге стране.
Подеона линија служи само да олакша ломљење да би се лек лакше прогутао, а не за поделу на једнаке дозе.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

4.1. Терапијске индикације

Терапија есенцијалне хипертензије код одраслих.
Лек Skopryl Combo је индикован као супституциона терапија код одраслих пацијената код којих је крвни притисак адекватно контролисан истовременом применом лизиноприла и амлодипина, у истим дозама као у овој комбинацији.

4.2. Дозирање и начин примене

Дозирање
Препоручена доза је једна таблета на дан. Максимална дневна доза је једна таблета.
Уопштено, лекови који представљају фиксне комбинације нису погодни за иницијалну терапију.

Лек Skopryl Combo, 10 mg/5 mg, је индикован само код пацијената код којих је оптимална доза одржавања лизиноприлом и амлодипином титрирана на 10 mg и 5 mg.

Лек Skopryl Combo, 20 mg/10 mg, је индикован само код пацијената код којих је оптимална доза одржавања лизиноприлом и амлодипином титрирана на 20 mg и 10 mg.

Лек Skopryl Combo, 20 mg/5 mg, је индикован само код пацијената код којих је оптимална доза одржавања лизиноприлом и амлодипином титрирана на 20 mg и 5 mg.

Ако је неопходно прилагођавање дозе, може се размотрити титрација дозе са индивидуалним компонентама.

Посебне популације

Оштећење функције бубрега
Да би се утврдила оптимална почетна доза и доза одржавања код пацијената са оштећењем функције бубрега, код тих пацијената треба индивидуално титрирати дозу појединачним компонентама тј. лизиноприлом и амлодипином. Током терапије леком Skopryl Combo потребно је пратити функцију бубрега и концентрацију калијума и натријума у серуму.
У случају погоршања бубрежне функције, потребно је прекинути терапију леком Skopryl Combo и наставити терапију појединачним компонентама, у прилагођеним дозама. Амлодипин се не може уклонити дијализом.

Оштећење функције јетре
Препоруке за дозирање нису установљене код пацијената са благим до умереним оштећењем функције јетре; зато дозу треба изабрати са опрезом и започети дозирање мањим дозама (са доње границе распона доза) (видети одељке 4.4 и 5.2). Како би се одредила оптимална почетна доза и доза одржавања код пацијената са оштећењем функције јетре, потребно је индивидуално титрирати дозу користећи појединачне компоненте лизиноприл и амлодипин. Фармакокинетика амлодипина није испитивана код пацијената са тешким оштећењем функције јетре. Увођење амлодипина треба започети најнижом дозом и дозу титрирати полако код пацијената са тешким оштећењем функције јетре.

Педијатријска популација (< 18 година)
Безбедност и ефикасност примене лека Skopryl Combo код деце узраста испод 18 година нису установљене.

Старији пацијенти (> 65 година)
Старије пацијенте треба лечити са опрезом.
У клиничким студијама, током примене амлодипина или лизиноприла нису забележене промене у ефикасности и безбедности повезане са годинама старости. Да би се пронашла оптимална доза одржавања код старијих пацијената потребно је индивидуално титрирати дозу користећи појединачне компоненте лизиноприл и амлодипин.

Начин примене
Орална употреба.

Будући да храна не утиче на ресорпцију лека, лек Skopryl Combo се може узимати независно од оброка.

4.3. Контраиндикације

Преосетљивост на активне супстанце или на било коју од помоћних супстанци наведених у одељку 6.1.

Везане за лизиноприл
- Преосетљивост на лизиноприл или на било који други инхибитор ангиотензин конвертујућег ензима (АСЕ инхибитор).
- Ангиоедем у анамнези, повезан са претходном применом АСЕ инхибитора.
- Наследни или идиопатски ангиоедем.
- Други и трећи триместар трудноће (видети одељке 4.4 и 4.6).
- Истовремена примена лека Skopryl Combo са лековима који садрже алискирен контраиндикована је код пацијената који имају *diabetes mellitus* или оштећење функције бубрега (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (видети одељке 4.5 и 5.1).
- Истовремена примена са сакубитрилом/валсартаном. Лек Skopryl Combo се не сме давати најмање 36 сати од последње дозе сакубитрила/валсартана (видети одељке 4.4 и 4.5).

Везане за амлодипин
- Преосетљивост на амлодипин или на неки други дериват дихидропиридина.
- Тешка хипотензија.
- Шок (укључујући и кардиогени шок).
- Опструкција излазног тракта леве коморе (аортна стеноза високог степена).
- Хемодинамски нестабилна срчана инсуфицијенција након акутног инфаркта миокарда.

Везане за лек Skopryl Combo
Све претходно наведене контраиндикације које се односе на појединачне компоненте се такође односе и на фиксну комбинацију лека Skopryl Combo.

4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека

Сва упозорења описана у наставку текста, која се односе на појединачне компоненте, односе се такође на фиксну комбинацију лека Skopryl Combo.

Везана за лизиноприл

Симптоматска хипотензија
Симптоматска хипотензија се ретко виђа код пацијената са некомпликованом хипертензијом.
Код хипертензивних пацијената који су на терапији лизиноприлом, већа је вероватноћа да ће се хипотензија јавити ако је код пацијената смањен волумен крви, услед нпр. терапије диуретиком, режима исхране са смањеним уносом соли, дијализе, дијареје или повраћања или ако имају тешку ренин-зависну хипертензију (видети одељке 4.5 и 4.8). Код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом са или без повезане реналне инсуфицијенције, примећена је симптоматска хипотензија. Ово се најчешће јавља код пацијената који имају тежи облик срчане инсуфицијенције, услед примене високих доза диуретика Хенлеове петље, хипонатремију или функционално ренално оштећење. Код пацијената са повећаним ризиком од симптоматске хипотензије, увођење терапије и прилагођавање дозе треба пажљиво да се прати. Слично се односи и на пацијенте са исхемијским срчаним или цереброваскуларним обољењем код којих прекомеран пад крвног притиска може да доведе до инфаркта миокарда или цереброваскуларног догађаја.

Ако дође до хипотензије, пацијента треба поставити у лежећи положај и ако је неопходно, применити интравенску инфузију физиолошког раствора. Пролазни хипотензивни одговор није контраиндикација за наредне дозе, које се могу дати уобичајено, без проблема, када се крвни притисак повећа услед повећања волумена крви.
Код неких пацијената са срчаном инсуфицијенцијом који имају нормалан или низак крвни притисак, може да се јави додатно снижење системског крвног притиска при примени лизиноприла. Ово дејство је очекивано и обично није разлог да се прекине терапија. Ако хипотензија постане симптоматска, може бити неопходно смањење дозе лизиноприла или прекид терапије.

Хипотензија код акутног инфаркта миокарда
Терапија лизиноприлом се не сме започињати код пацијената са акутним инфарктом миокарда који су у ризику од даљег озбиљног хемодинамског погоршања после терапије вазодилататором. Ово су пацијенти са систолним крвним притиском од 100 mmHg или нижим, или они у кардиогеном шоку. Током прва три дана након инфаркта, доза треба да се смањи ако је систолни крвни притисак 120 mmHg или нижи. Доза одржавања треба да буде смањена на 5 mg или привремено на 2,5 mg ако је систолни крвни притисак 100 mmHg или нижи. Ако хипотензија перзистира (систолни крвни притисак је нижи од 90 mmHg дуже од 1 сата) онда терапију лизиноприлом треба прекинути.

Стеноза аортног и митралног залиска, хипертрофична кардиомиопатија
Као и друге АСЕ инхибиторе, лизиноприл треба опрезно давати пацијентима са стенозом митралног залиска и опструкцијом излаза леве коморе као што су аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатија.

Оштећење функције бубрега
У случајевима оштећења функције бубрега (клиренс креатинина < 80 ml/min), почетна доза лизиноприла треба да буде прилагођена према клиренсу креатинина пацијента и након тога у зависности од пацијентовог одговора на терапију. Рутинско праћење концентрације калијума и вредности креатинина је део уобичајене медицинске праксе за ове пацијенте.

Код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом, појава хипотензије након започињања терапије АСЕ инхибиторима може да доведе до даљег оштећења бубрежне функције. Акутна бубрежна инсуфицијенција, обично реверзибилна, пријављена је у оваквим случајевима.

Код неких пацијената са билатералном стенозом бубрежних артерија или са стенозом артерије јединог преосталог бубрега, који су били на терапији инхибиторима ангиотензин конвертујућег ензима, уочено је повећање вредности урее у крви и повећање вредности креатинина у серуму, који су обично реверзибилни након престанка терапије. Ово је обично чешће код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом. Ако је такође присутна реноваскуларна хипертензија, постоји повећан ризик за настанак тешке хипотензије и бубрежне инсуфицијенције.
Код ових пацијената, терапија треба да почне под строгим медицинским надзором малим дозама и пажљивом титрацијом дозе. С обзиром да терапија диуретицима може да допринесе наведеном, треба је прекинути и функцију бубрега треба пратити током првих неколико недеља терапије лизиноприлом.

Код неких хипертензивних пацијената без очигледне претходно постојеће реналне васкуларне болести, јавља се обично мало и пролазно повећање вредности урее у крви и вредности креатинина у серуму, посебно када се лизиноприл даје истовремено са диуретиком. Ово се чешће јавља код пацијената са већ постојећим оштећењем функције бубрега. У тим случајевима може бити потребно смањење дозе и/или прекид терапије диуретиком и/или лизиноприлом.

Код акутног инфаркта миокарда, терапију лизиноприлом не треба започињати код пацијената са доказаном бубрежном дисфункцијом, дефинисаном вредношћу креатинина у серуму већом од 177 mikromola/l и/или протеинуријом већом од 500 mg/24 сата. Ако се дисфункција бубрега развије за време терапије лизиноприлом (концентрација креатинина у серуму изнад 265 mikromola/l или се двоструко повећа у односу на вредности пре започињања терапије), лекар треба да размотри прекид терапије лизиноприлом.

Преосетљивост, ангиоедем
Ангиоедем лица, екстремитета, усана, језика, глотиса и/или ларинкса, забележен је „ретко“ код пацијената који су били на терапији АСЕ инхибиторима, укључујући лизиноприл. Ово може да се јави у било ком тренутку током терапије. У таквим случајевима, терапију лизиноприлом треба одмах обуставити и спровести одговарајућу терапију и надзор, како би осигурали потпуно повлачење свих симптома, пре отпуштања пацијента. Чак и у оним случајевима где се јавља само отицање језика, без респираторног дистреса, пацијентима је потребна продужена опсервација с обзиром да терапија антихистаминицима и кортикостероидима можда неће бити довољна.
Веома ретко, пријављени су и случајеви са смртним исходом услед ангиоедема удруженог са едемом ларинкса или едемом језика. Пацијенти код којих су захваћени језик, глотис или ларинкс чешће доживљавају опструкцију дисајних путева, посебно они са хируршком интервенцијом дисајних путева у анамнези. У таквим случајевима одмах треба применити хитну терапију. Ово може да укључује примену адреналина и/или одржавање проходности дисајних путева. Пацијента треба држати под строгим медицинским надзором до потпуног и одрживог нестанка симптома.
Инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима чешће изазивају ангиоедем код пацијената црне расе у односу на пацијенте других раса.
Пацијенти са ангиоедемом у анамнези, који није повезан са терапијом АСЕ инхибиторима, могу да буду под повећаним ризиком за настанак ангиоедема док су на терапији АСЕ инхибиторима (видети одељак 4.3).

Истовремена примена АСЕ инхибитора и комбинације сакубитрил/валсартан је контраидикована због ризика од појаве ангиоедема. Терапија комбинацијом сакубитрил/валсартан се не сме започети најмање 36 сати од последње дозе лизиноприла. Терапија лизиноприлом се не би смела започети пре него што прође 36 сати од последње дозе комбинације сакубитрил/валсартан (видети одељке 4.3 и 4.5).

Истовремена примена АСЕ инхибитора са рацекадотрилом, mTOR (енгл. *Mammalian Target of Rapamycin inhibitor, инхибитор циљног ензима за рапамицин код сисара*) инхибиторима (нпр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптином може довести до повећања ризика од појаве ангиоедема (нпр. отицање дисајних путева или језика, са или без оштећења респираторне функције) (видети одељак 4.5).
Потребан је опрез када се започиње терапија рацекадотрилом, mTOR инхибиторима (нпр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптином код пацијената који су већ на терапији АСЕ инхибитором.

Анафилактоидне реакције код пацијената на хемодијализи
Забележене су анафилактоидне реакције код пацијената који су на дијализи *high-flux* мембранама (мембране високе пропустљивости, нпр. AN 69) и истовремено на терапији неким АСЕ инхибитором. Код ових пацијената треба размотрити употребу другог типа мембране за дијализу или друге групе антихипертензивних лекова.

Анафилактоидне реакције у току аферезе липопротеина мале густине (LDL)
Код пацијената који су на терапији АСЕ инхибиторима, ретко се јављају животно угрожавајуће анафилактоидне реакције приликом аферезе липопротеина мале густине (LDL) са декстран сулфатом. Ове реакције се избегавају привременом обуставом АСЕ инхибитора пре сваке аферезе.

Десензитизација
Пацијенти који су на терапији АСЕ инхибиторима за време терапије десензитизације (нпр. на отров инсеката из реда опнокрилаца (*Hymenoptera venom*)) имају продужене анафилактоидне реакције. Код ових пацијената, такве реакције се могу избећи привременом обуставом терапије АСЕ инхибитором, али се поново јављају након случајног поновног узимања лека.

Инсуфицијенција јетре
Веома ретко, АСЕ инхибитори могу бити повезани са синдромом који започиње са холестатском жутицом и прогредира до фулминантне некрозе и (у неким случајевима) смрти. Механизам овог

синдрома није разјашњен. Код пацијената на терапији лизиноприлом код којих се развије жутица или значајно повећање вредности хепатичких ензима, треба прекинути терапију лизиноприлом и редовно их контролисати.

Неутропенија/агранулоцитоза
Неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија и анемија су забележене код пацијената који су на терапији АСЕ инхибиторима. Код пацијената са нормалном функцијом бубрега и без других компликујућих фактора, неутропенија се ретко јавља. Неутропенија и агранулоцитоза су реверзибилне након обуставе терапије АСЕ инхибиторима.
Лизиноприл треба веома опрезно примењивати код пацијената са колагенском васкуларном болешћу, пацијената на терапији имуносупресивима, алопуринолом или прокаинамидом или код пацијената са комбинацијом ових компликујућих фактора, нарочито уколико је присутно и већ постојеће оштећење функције бубрега. Код неких од ових пацијената може се развити озбиљна инфекција која у појединим случајевима не одговара на интензивну антибиотску терапију. Уколико се лизиноприл примењује код таквих пацијената, препорука је да им се периодично контролише број белих крвних зрнаца и такође их треба саветовати да пријаве сваки знак инфекције.

Двострука блокада система ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС)
Постоје докази да истовремена примена АСЕ инхибитора, блокатора рецептора ангиотензина II или алискирена повећава ризик од настанка хипотензије, хиперкалемије и смањења функције бубрега (укључујући и ризик од настанка акутне бубрежне инсуфицијенције) због тога се двострука блокада система РААС услед комбиноване примене АСЕ инхибитора, блокатора рецептора ангиотензина II или алискирена не препоручује (видети одељке 4.5 и 5.1).
Уколико се сматра да је терапија двоструком блокадом апсолутно неопходна, она треба да се примени само под надзором лекара специјалисте уз често, пажљиво праћење функције бубрега, концентрације електролита и вредности крвног притиска. АСЕ инхибиторе и блокаторе рецептора ангиотензина II не треба истовремено примењивати код пацијената са дијабетесном нефропатијом.

Расна припадност
Инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима чешће изазивају ангиоедеме код пацијената црне расе у односу на пацијенте других раса.
Као и други АСЕ инхибитори, лизиноприл може бити мање ефикасан у снижавању крвног притиска код пацијената црне расе у односу на пацијенте других раса, вероватно због тога што је у популацији пацијената црне расе са хипертензијом већа преваленца стања ниских вредности ренина.

Кашаљ
Пријављена је појава кашља приликом примене АСЕ инхибитора. Карактеристично је да је кашаљ непродуктиван, перзистентан и престаје након обуставе терапије. Кашаљ изазван применом АСЕ инхибитора треба размотрити приликом диференцијалне дијагнозе кашља.

Хируршке интервенције/анестезија
Код пацијената који се подвргавају већим хируршким интервенцијама или током опште анестезије анестетицима који изазивају хипотензију, лизиноприл може да блокира стварање ангиотензина II, што је последица компензаторног ослобађања ренина. Ако дође до појаве хипотензије, и сматра се да је последица овог механизма, она се може кориговати повећањем волумена течности.

Хиперкалемија
АСЕ инхибитори могу изазвати хиперкалемију јер инхибирају ослобађање алдостерона. Код пацијената са нормалном функцијом бубрега ефекат обично није значајан. Међутим, хиперкалемија се може јавити код пацијената са оштећеном функцијом бубрега, код пацијената са *diabetes mellitus*-ом и/или код пацијената који истовремено користе суплементе калијума (укључујући и замену за со), диуретике који штеде калијум (нпр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), и друге лекове који могу да повећају концентрацију калијума у серуму (нпр. хепарин, триметоприм и котримоксазол, такође познат као триметоприм/сулфаметоксазол) и посебно антагонисте алдостерона или блокаторе ангиотензинских рецептора. Диуретике који штеде калијум и блокаторе ангиотензинских рецептора треба користити са опрезом код пацијената који су на терапији АСЕ инхибиторима и препоручује се

редовно праћење концентрације калијума у крви и функције бубрега (видети одељак 4.5).

Пацијенти са дијабетес мелитусом
Код пацијената са дијабетесом који су на терапији оралним антидијабетицима или инсулином, концентрацију глукозе је потребно пажљиво пратити током првог месеца терапије АСЕ инхибиторима (видети одељак 4.5).

Литијум
Комбинација литијума и лизиноприла се генерално не препоручује (видети одељак 4.5).

Трудноћа
Терапија АСЕ инхибиторима не треба да се започиње током трудноће. Пацијенткиње које планирају трудноћу треба да пређу на алтернативне антихипертензивне терапије које имају утврђен безбедносни профил за примену током трудноће, осим уколико се сматра да је неопходно наставити терапију АСЕ инхибиторима.
Након што се утврди трудноћа, терапију АСЕ инхибиторима треба одмах прекинути и уколико је потребно започети адекватну терапију (видети одељке 4.3 и 4.6).

Везана за амлодипин

Безбедност и ефикасност примене амлодипина у хипертензивној кризи нису установљене.

Срчана инсуфицијенција
Пацијенте са срчаном инсуфицијенцијом треба лечити са опрезом. У дуготрајној, плацебо контролисаној студији код пацијената са тешком срчаном инсуфицијенцијом (NYHA класа III и IV) инциденца пријављених случајева плућног едема била је већа у групи која је била на терапији амлодипином него у групи која је добијала плацебо (видети одељак 5.1). Блокаторе калцијумских канала, укључујући амлодипин, треба примењивати са опрезом код пацијента са конгестивном срчаном инсуфицијенцијом, јер могу повећати ризик од будућих кардиоваскуларних догађаја и морталитета.

Оштећење функције јетре
Полувреме елиминације амлодипина је продужено и вредности ПИК-а су веће код пацијената са оштећеном функцијом јетре, а препоруке за дозирање нису установљене. Терапију амлодипином због тога треба започети мањим дозама уз опрез, како код увођења у терапију, такође и код повећања дозе. Споро титрирање дозе и пажљиви надзор могу бити потребни код пацијената са тешким оштећењем функције јетре.

Старији пацијенти
Код старијих пацијената повећање дозе треба да се врши пажљиво (видети одељке 4.2 и 5.2).

Оштећење функције бубрега
Може се примењивати уобичајена доза амлодипина код пацијената са оштећењем функције бубрега. Промене у концентрацијама амлодипина у плазми нису у корелацији са степеном оштећења функције бубрега. Амлодипин се не може уклонити дијализом.

Лек Skopryl Combo садржи мање од 1 mmol (23 mg) натријума по дози, то јест суштински је „без натријума“.

4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција

Интеракције повезане са лизиноприлом

Антихипертензивни лекови
Антихипертензивно дејство лизиноприла може се појачати када се примењује истовремено са другим антихипертензивним лековима (нпр. глицерилтринитрат и други нитрати, или други вазодилататори).

Подаци из клиничких испитивања су показали да је двострука блокада система ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС), услед комбиноване примене АСЕ инхибитора, блокатора рецептора ангиотензина II или алискирена, повезана са већом учесталошћу нежељених догађаја, као што су хипотензија, хиперкалемија и ослабљена функција бубрега (укључујући акутну бубрежну инсуфицијенцију) у поређењу са применом само једног лека који делује на РААС (видети одељке 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекови који повећавају ризик од ангиоедема
Истовремена примена АСЕ инхибитора и комбинације сакубитрил/валсартан је контраидикована јер се повећава ризик од појаве ангиоедема (видети одељке 4.3 и 4.4).
Истовремена примена АСЕ инхибитора са mTOR инхибиторима (нпр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) или инхибиторима неутралне ендопептидазе (NEP) (нпр. рацекадотрил), или активатором ткивног плазминогена или вилдаглиптином може повећати ризик од појаве ангиоедема (видети одељак 4.4).

Диуретици
Када се диуретик дода терапији код пацијента који већ прима лизиноприл, обично долази до адитивног антихипертензивног дејства. Пацијенти који су већ на терапији диуретицима, а нарочито они којима је недавно уведена терапија диуретицима, могу повремено да осете значајно смањење крвног притиска након увођења лизиноприла. Могућност симптоматске хипотензије при примени лизиноприла може да буде минимизирана прекидом терапије диуретиком пре увођења терапије лизиноприлом (видети одељке 4.4 и 4.2).

Диуретици који штеде калијум, суплементи калијума или замене за со које садрже калијум
Иако концентрација калијума у серуму обично остаје у границама референтних вредности, хиперкалемија се може јавити код неких пацијената који су били на терапији лизиноприлом.
Диуретици који штеде калијум (нпр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), суплементи калијума или замена за со која садржи калијум могу довести до значајног повећања концентрације калијума у серуму, нарочито код пацијената са оштећењем функције бубрега. Опрез је такође потребан када се лизиноприл истовремено примењује са другим лековима који могу да повећају концентрацију калијума у серуму, као што је триметоприм и котримоксазол, (триметоприм/сулфаметоксазол) јер је познато да делује као диуретик који штеди калијум као што је амилорид. Због тога се не препоручује комбинација лизиноприла са горе наведеним лековима. Ако је истовремена примена индикована, треба их користити са опрезом и честим праћењем концентрације калијума у серуму (видети одељак 4.4).
Ако се лизиноприл даје са диуретиком који не штеди калијум, хипокалемија изазвана диуретиком може се побољшати.

Циклоспорин
Хиперкалемија се може јавити приликом истовремене примене АСЕ инхибитора и циклоспорина. Препоручује се праћење концентрације калијума у серуму.

Хепарин
Хиперкалемија се може јавити приликом истовреме примене АСЕ инхибитора и хепарина. Препоручује се праћење концентрације калијума у серуму.

Литијум
Реверзибилно повећање концентрације литијума у серуму и појава токсичности, пријављени су током истовремене примене литијума са АСЕ инхибиторима. Истовремена примена тиазидних диуретика може да повећа ризик од токсичности литијума и појача већ повећану токсичност литијума са АСЕ инхибиторима. Примена лизиноприла са литијумом се не препоручује, али ако се покаже да је комбинација неопходна, треба да се спроводи пажљиво праћење концентрације литијума у серуму (видети одељак 4.4).

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) укључујући ацетилсалицилну киселину у дози ≥ 3g/дан

Када се АСЕ инхибитори примењују истовремено са нестероидним антиинфламаторним лековима (као што је ацетилсалицилна киселина у дозама које имају антиинфламаторно дејство, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСАИЛ) може се јавити слабљење антихипертензивног дејства. Истовремена примена АСЕ инхибитора и НСАИЛ може довести до повећања ризика од погоршања функције бубрега, укључујући могућу акутну бубрежну инсуфицијенцију, као и до повећања концентрације калијума у серуму, нарочито код пацијената са већ ослабљеном функцијом бубрега. Ови ефекти су обично реверзибилни. Ову комбинацију треба примењивати са опрезом, нарочито код старијих пацијената. Пацијенти треба да буду адекватно хидрирани и треба размотрити праћење функције бубрега након започињања истовремене терапије, и периодично током терапије.

Злато
Нитритоидне реакције (симптоми вазодилатације, налети црвенила, мучнина, вртоглавица и хипотензија, који могу бити веома тешки) након примене злата у инјекционом облику (нпр. натријум ауротиомалат), пријављиване су чешће код пацијената који су истовремено на терапији АСЕ инхибиторима.

Трициклични антидепресиви/антипсихотици/анестетици
Истовремена примена неких анестетика, трицикличних антидепресива и антипсихотика са АСЕ инхибиторима може довести до додатног смањења крвног притиска (видети одељак 4.4).

Симпатомиметици
Симпатомиметици могу смањити антихипертензивно дејство АСЕ инхибитора.

Антидијабетици
Епидемиолошке студије указују да истовремена примена АСЕ инхибитора и антидијабетика (инсулини, орални хипогликемици) може изазвати повећано дејство на смањење концентрације глукозе у крви уз ризик од настанка хипогликемије. Овај феномен се чешће јавља у току првих недеља комбиноване терапије и код пацијената са оштећењем функције бубрега.

Ацетилсалицилна киселина, тромболитици, бета-блокатори, нитрати
Лизиноприл може да се примењује истовремено са ацетилсалицилном киселином (у дозама које имају кардиолошко дејство), тромболитицима, бета блокаторима и/или нитратима.

<u>Интеракције повезане са амлодипином</u>

Дејства других лекова на амлодипин

Инхибитори CYP3A4
Истовремена примена амлодипина са снажним или умереним CYP3A4 инхибиторима (инхибитори протеазе, азолни антимикотици, макролиди као што су еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значајног повећања изложености амлодипину што за последицу има повећање ризика од настанка хипотензије. Клиничке манифестације ових фармакокинетичких промена могу бити израженије код старијих особа. Због тога се препоручује клиничко праћење и прилагођавање дозе.
Кларитромицин је инхибитор CYP3A4. Постоји повећан ризик од настанка хипотензије код пацијената који узимају кларитромицин са амлодипином. Препоручује се пажљиво праћење пацијената када се амлодипин примењује истовремено са кларитромицином.

Индуктори CYP3A4
Истовремена примена са познатим индукторима CYP3A4 може изменити концентрације амлодипина у плазми. У том случају крвни притисак треба пратити и прилагодити дозу и током и након истовремене употребе, посебно са моћним индукторима CYP3A4 (нпр. рифампицин, кантарион (лат. *Hypericum perforatum*)).
Примена амлодипина са грејпфрутом или соком од грејпфрута се не препоручује, јер код неких пацијената може да дође до повећања биорасположивости амлодипина што може да појача дејство на снижења крвног притиска.

Дантролен (инфузија)
Код животиња, летална вентрикуларна фибрилација и кардиоваскуларни колапс су уочени удружени са хиперкалемијом, после примене верапамила и интравенске примене дантролена. Због ризика од настанка хиперкалемије препоручује се избегавање истовремене примене блокатора калцијумских канала као што је амлодипин, код пацијената подложних појави малигне хипертермије и у току терапије малигне хипертермије.

Дејства амлодипина на друге лекове

При примени амлодипина и неког другог лека са антихипертензивним особинама, долази до адитивног дејства на смањење крвног притиска.

Такролимус
Постоји ризик од повећања концентрације такролимуса у крви када се примени истовремено са амлодипином, али фармакокинетички механизам ове интеракције још није у потпуности разјашњен. Како би се избегла токсичност такролимуса, примена амлодипина код пацијента који је на терапији такролимусом захтева праћење концентрације такролимуса у крви и по потреби, прилагођавање дозе такролимуса.

mTOR (енгл. mammalian target of rapamycin) инхибитори
mTOR инхибитори као што су сиролимус, темсиролимус и еверолимус су CYP3A супстрати. Амлодипин је слаб CYP3A инхибитор. Истовремена примена амлодипина са mTOR инхибиторима може повећати изложеност mTOR инхибиторима.

Циклоспорин
Нису спроведена испитивања интеракција са циклоспорином и амлодипином на здравим испитаницима или другим популацијама, изузев на пацијентима са трансплантираним бубрегом, код којих су уочена варијабилна повећања најниже концентрације (у просеку 0-40%) циклоспорина. Потребно је размотрити праћење концентрација циклоспорина код пацијената са трансплантираним бубрегом који су на терапији амлодипином, а дозу циклоспорина треба смањити по потреби.

Симвастатин
Истовремена примена вишеструких доза од 10 mg амлодипина са 80 mg симвастатина довела је до повећања изложености симвастатину од 77% у односу на појединачну примену симвастатина. Код пацијената који узимају амлодипин потребно је да се доза симвастатина ограничи на 20 mg дневно.

У клиничким испитивањима интеракција, амлодипин није утицао на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина или варфарина.

4.6. Плодност, трудноћа и дојење

Трудноћа

Примена лека Skopryl Combo се не препоручује у току првог триместра трудноће, а контраиндикована је у току другог и трећег триместра трудноће.

Нема доступних података из адекватно контролисаних клиничких студија везано за примену лизиноприла и амлодипина код трудница. Ипак, примена обе активне супстанце за време трудноће или се не препоручује или је контраиндикована (за детаље везане за специфичну супстанцу, видети текст у наставку).
Када је трудноћа установљена, терапија леком Skopryl Combo треба одмах да буде прекинута и уколико је неопходно, треба започети алтернативну терапију (видети одељак 4.4).
Лек Skopryl Combo не треба уводити током трудноће. Пацијенткиње које планирају трудноћу треба превести на алтернативне антихипертензивне терапије које имају утврђен безбедносни профил за примену током трудноће, осим уколико се сматра да је континуирана терапија леком Skopryl Combo

неопходна.

Везано за лизиноприл

Примена АСЕ инхибитора се не препоручује током првог триместра трудноће (видети одељак 4.4). Примена АСЕ инхибитора је контраиндикована током другог и трећег триместра трудноће (видети одељке 4.3 и 4.4).

Епидемиолошки подаци везани за ризик од настанка тератогености услед изложености АСЕ инхибиторима у току првог триместра трудноће нису довољни за доношење закључака, међутим мало повећање ризика се не може искључити. Пацијенткиње које планирају трудноћу треба превести на алтернативне антихипертензивне терапије, које имају утврђен безбедносни профил за примену током трудноће, осим уколико се наставак терапије АСЕ инхибиторима сматра неопходним. Када се утврди трудноћа, терапију АСЕ инхибиторима треба одмах прекинути и уколико је могуће, треба започети са алтернативном терапијом.
Познато је да изложеност АСЕ инхибиторима у току другог и трећег триместра трудноће код људи изазива фетотоксичност (смањена бубрежна функција, олигохидроамнион, успорено окоштавање лобање) и неонаталну токсичност (бубрежна инсуфицијенција, хипотензија, хиперкалемија) (видети одељак 5.3). Уколико је до изложености АСЕ инхибиторима дошло од другог триместра трудноће, препоручује се ултразвучна провера бубрежне функције и лобање фетуса. Одојчад чије су мајке узимале АСЕ инхибиторе током трудноће, потребно је пажљиво пратити због појаве хипотензије (видети одељке 4.3 и 4.4).

Везано за амлодипин
Безбедност примене амлодипина у трудноћи код људи није установљена.
У студијама на животињама, репродуктивна токсичност је примећена при високим дозама (видети одељак 5.3). Примена током трудноће се препоручује само када не постоји безбеднија алтернатива и када обољење само по себи носи већи ризик по мајку и фетус.

Дојење
Нема доступних података везано за примену лизиноприла и амлодипина за време дојења. Амлодипин се излучује у мајчино млеко. Према проценама, доза ресорбована од стране новорођенчета је унутар 3-7% интеркварталног опсега дозе мајке, али није већа од 15%. Ефекти амлодипина на дете нису познати.
Не препоручује се употреба лека Skopryl Combo током дојења, а пожељнији су алтернативни третмани са боље утврђеним безбедносним профилом током дојења, посебно током дојења новорођенчета или превремено рођеног детета.

Плодност
Нема доступних података из адекватно контролисаних клиничких студија везано за дејство лизиноприла и амлодипина на плодност.

Везано за амлодипин

Реверзибилне биохемијске промене у глави сперматозоида су пријављене код неких пацијената који су били на терапији блокаторима калцијумских канала. Клинички подаци који се односе на потенцијални утицај амлодипина на плодност су недовољни. У једној студији на пацовима, забележена су нежељена дејства на плодност код мушких јединки (видети одељак 5.3).

4.7. Утицај лека Skopryl Combo на способност управљања возилима и руковања машинама

Везано за лизиноприл
Када се управља возилима или рукује машинама потребно је узети у обзир да се повремено могу јавити вртоглавица или умор.

Везано за амлодипин

Амлодипин може да има мали или умерен утицај на способност управљања возилима и руковања машинама. Код пацијената код којих се јави вртоглавица, главобоља, умор или мучнина, способност реаговања може бити нарушена. Препоручује се опрез, посебно на почетку терапије.

Према наведеном, лек Skopryl Combo може да утиче на способност управљања возилима и руковања машинама (посебно током иницијалне фазе терапије).

4.8. Нежељена дејства

Инциденца појаве нежељених реакција током контролисане клиничке студије (n=195) није била већа код испитаника који су истовремено примали обе активне супстанце у односу на пацијенте на монотерапији. Нежељене реакције су биле у складу са оним раније пријављеним при примени амлодипина и/или лизиноприла.
Нежељене реакције су обично биле благе, пролазне и ретко су изискивале обуставу терапије. Најчешће нежељене реакције при примени ове комбинације биле су: главобоља (8%), кашаљ (5%) и вртоглавица (3%).

Учесталост нежељених реакција је дефинисана на следећи начин: веома често (≥1/10), често (≥ 1/100 до < 1/10), повремено (≥ 1/1000 до < 1/100), ретко (≥ 1/10000 до < 1/1000), веома ретко (< 1/10000), непознато (не може се проценити на основу доступних података). У склопу сваке групе учесталости, нежељена дејства су приказана по опадајућем редоследу озбиљности.

Следеће нежељене реакције су пријављене у току терапије лизиноприлом и амлодипином, понаособ:

Класа система органа	**Учесталост**	**Нежељена дејства лизиноприла**	**Нежељена дејства амлодипина**
Поремећаји крви и лимфног система	Ретко	Смањење вредности хемоглобина, Смањење вредности хематокрита	
	Веома ретко	Депресија коштане сржи, Агранулоцитоза (видети одељак 4.4), Леукопенија, Неутропенија, Тромбоцитопенија, Хемолитичка анемија, Анемија, Лимфаденопатија	Тромбоцитопенија, Леукоцитопенија
Поремећаји имунског система	Веома ретко	Аутоимунски поремећаји	Алергијске реакције
	Непознато	Анафилактичке/анафи-лактоидне реакције	
Ендокрини поремећаји	Ретко	Синдром неадекватне секреције антидиуретског хормона (SIADH)	
Поремећаји метаболизма и исхране	Веома ретко	Хипогликемија	Хипергликемија
Психијатријски поремећаји	Повремено	Промена расположења, Поремећаји спавања, Халуцинације	Инсомнија, Промене расположења (укључујући анксиозност), Депресија
	Ретко	Ментална конфузија	Конфузија
	Непознато	Депресија	

Поремећаји нервног система	Често	Вртоглавица, Главобоља	Поспаност, Вртоглавица, Главобоља (посебно на почетку терапије)
	Повремено	Вертиго, Парестезија, Дисгеузија	Синкопа, Тремор, Дисгеузија, Хипоестезија, Парестезија
	Ретко	Парозмија (поремећај чула мириса)	
	Веома ретко		Хипертонија, Периферна неуропатија
	Непознато	Синкопа	Екстарпирамидални поремећај
Поремећаји ока	Често		Сметње у виду (укључујући диплопију)
Поремећаји уха и лабиринта	Повремено		Тинитус
Кардиолошки поремећаји	Често		Палпитације
	Повремено	Инфаркт миокарда, могуће као последица изразите хипотензије код пацијената са високим ризиком (видети одељак 4.4), Тахикардија, Палпитације	Аритмије (укључујући брадикардију, вентрикуларну тахикардију и атријалну фибрилацију)
	Веома ретко		Инфаркт миокарда
Васкуларни поремећаји	Често	Ортостатски ефекти (укључујући хипотензију)	Налети црвенила
	Повремено	Цереброваскуларни догађај, могуће као последица изразите хипотензије код пацијената са високим ризиком (видети одељак 4.4), *Raynaud* -ов феномен	Хипотензија
	Веома ретко		Васкулитис
Респираторни, торакални и медијастинални поремећаји	Често	Кашаљ	Диспнеја
	Повремено	Ринитис	Кашаљ, Ринитис
	Веома ретко	Бронхоспазам, Алергијски алвеолитис/Еозинофилна пнеумонија, Синузитис	
Гастроинтестинални поремећаји	Често	Дијареја, Повраћање	Абдоминални бол, Мучнина, Диспепсија, Промена у пражњењу црева (дијареја и констипација)
	Повремено	Абдоминални бол,	Повраћање,

		Мучнина, Поремећај варења	Сувоћа уста
	Ретко	Сувоћа уста	
	Веома ретко	Панкреатитис, Интестинални ангиоедем	Панкреатитис, Гастритис, Гингивална хиперплазија
Хепатобилијарни поремећаји	Веома ретко	Хепатитис-хепатоцелуларни или холестатски, Жутица, Инсуфицијенција јетре (видети одељак 4.4)	Хепатитис, Жутица, Повећање вредности ензима јетре **
Поремећаји коже и поткожног ткива	Повремено	Осип, Пруритус	Алопеција, Осип, Егзантем, Пурпура, Промена боје коже, Хиперхидроза, Пруритус, Уртикарија
	Ретко	Псоријаза, Уртикарија, Алопеција, Преосетљивост/ангиоедем: ангионеуротски едем лица, екстремитета, усана, језика, глотиса и/или ларинкса (видети одељак 4.4)	
	Веома ретко	Токсична епидермална некролиза, *Stevens-Johnson* -ов синдром, *Erythema multiforme*, Пемфигус, Хиперхидроза, Кутани псеудолимфом*	*Erythema multiforme*, Ангиоедем, Ексфолијативни дерматитис, *Stevens-Johnson*-ов синдром, *Quincke*- ов едем, Фотосензитивност
	Непознато		Токсична епидермална некролиза
Поремећаји мишићно-коштаног система и везивног ткива	Често		Отицање чланака, Грчеви у мишићима
	Повремено		Артралгија, Мијалгија, Бол у леђима
Поремећаји бубрега и уринарног система	Често	Поремећај функције бубрега	
	Повремено		Поремећаји уринирања, Ноктурија, Повећана учесталост уринирања

	Ретко	Акутна бубрежна инсуфицијенција, Уремија	
	Веома ретко	Олигурија/Анурија	
Поремећаји репродуктивног система и дојки	Повремено	Импотенција	Импотенција, Гинекомастија
	Ретко	Гинекомастија	
Општи поремећаји и реакције на месту примене	Веома често		Едем
	Често		Умор, Астенија
	Повремено	Умор, Астенија	Бол у грудима, Бол, Малаксалост
Испитивања	Повремено	Повећање вредности урее у крви, Повећање вредности креатинина у серуму, Хиперкалемија, Повећане вредности ензима јетре	Повећање телесне масе, Смањење телесне масе
	Ретко	Повећање вредности билирубина у серуму, Хипонатремија	

* Пријављен је комплекс симптома који могу да обухвате један или више следећих симптома: повишену телесну температуру, васкулитис, мијалгију, артралгију/артритис, позитиван тест на антинуклеарна антитела (ANA), повећану вредност седиментације еритроцита, еозинофилију и леукоцитозу, осип, фотосензитивност или друге дерматолошке манифестације.
**Углавном повезано са холестазом.

Безбедносни подаци из клиничких студија показали су да се лизиноприл у педијатријској популацији са хипертензијом генерално добро подноси и има сличан сигурносни профил као и код одраслих.

Пријављивање нежељених реакција

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије
Национални центар за фармаковигиланцу
Војводе Степе 458, 11221 Београд
Република Србија
факс: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Предозирање

Нема доступних података о предозирању леком Skopryl Combo код људи.

Предозирање лизиноприлом

Доступни су ограничени подаци о предозирању код људи. Симптоми повезани са предозирањем АСЕ инхибиторима могу укључивати: хипотензију, циркулаторни шок, поремећај електролита, инсуфицијенцију бубрега, хипервентилацију, тахикардију, палпитације, брадикардију, вртоглавицу, анксиозност и кашаљ.
Препоручена терапија предозирања подразумева интравенску инфузију физиолошког раствора. Ако се јави хипотензија, пацијент треба да буде постављен у шок позицију. Ако је доступно, такође треба размотрити терапију инфузијом ангиотензина II и/или интравенску примену катехоламина. Уколико се ингестија скоро десила, потребно је предузети мере да се елиминише лизиноприл (нпр. повраћање, гастрична лаважа, примена адсорбенаса и натријум-сулфата). Лизиноприл се може уклонити из опште циркулације хемодијализом (видети одељак 4.4). Пејсмејкер терапија је индикована за брадикардију која је резистентна на терапију. Витални знаци, серумски електролити и концентрације креатинина треба да се прате што чешће.

Предозирање амлодипином
Код људи, искуства са намерним предозирањем су ограничена.

Симптоми

Доступни подаци указују да предозирање може да резултира у прекомерној периферној вазодилатацији и могућој рефлексној тахикардији. Пријављена је изражена и могуће продужена системска хипотензија укључујући шок са фаталним исходом.
Ретко је пријављен некардиогени плућни едем као последица предозирања амлодипином који се може манифестовати одложеним почетком (24-48 сати након узимања лека) и захтевати респираторну подршку. Ране мере оживљавања (укључујући преоптерећење течношћу) за одржавање перфузије и минутног волумена срца могу бити преципитирајући фактори.

Терапија

Клинички значајна хипотензија услед предозирања амлодипином захтева активну потпору кардиоваскуларне функције, укључујући често праћење срчане и респираторне функције, подизање екстремитета и обраћање пажње на волумен циркулишуће течности и излучивање урина.
Вазоконстриктор може помоћи у успостављању васкуларног тонуса и крвног притиска, под условом да не постоје контраиндикације за његову примену. Интравенски примењен калцијум-глуконат може да буде користан у поништавању дејства блокаде калцијумских канала.
Гастрична лаважа може бити корисна у неким случајевима. Показано је да употреба активног угља до 2 сата после примене 10 mg амлодипина код здравих испитаника доводи до смањења степена ресорпције амлодипина. С обзиром да се амлодипин у великој мери везује за протеине плазме, мало је вероватно да би дијализа била од користи.

Предозирање леком Skopryl Combo може да доведе до повећане периферне вазодилатације са израженом хипотензијом, циркулаторним шоком, поремећајем електролита, бубрежном инсуфицијенцијом, хипервентилацијом, тахикардијом, палпитацијама, брадикардијом, вртоглавицом, анксиозношћу и кашљем. Препоручује се симптоматска терапија (постављање пацијента у лежећи положај, праћење и када је то неопходно, потпора срчане и респираторне функције, крвног притиска, баланса течности и електролита и концентрације креатинина). У случајевима озбиљне хипотензије, доње екстремитете треба подићи, а када интравенско давање течности не доведе до задовољавајућег одговора, може бити неопходна потпорна терапија давањем периферних вазопресорних лекова, осим ако то није контраиндиковано. Треба размотрити, уколико је доступно, и терапију инфузијом ангиотензина II. Интравенска примена калцијум глуконата може бити корисна, јер се њиме поништавају дејства блокаде калцијумских канала.
Лизиноприл се из системске циркулације може уклонити хемодијализом. Примену *high-flux* полиакрилонитрилних мембрана дијализе треба избегавати.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ

5.1. Фармакодинамски подаци

Фармакотерапијска група: Лекови који делују на ренин-ангиотензин систем; АСЕ инхибитори и блокатори калцијумских канала
АТЦ шифра: C09BB03

Лек Skopryl Combo је фиксна комбинација која садржи активне супстанце лизиноприл и амлодипин.

Лизиноприл

Механизам дејства
Лизиноприл је инхибитор пептидил-дипептидазе. Он инхибира ангиотензин конвертујући ензим (АСЕ), који катализује конверзију ангиотензина I у вазоконстрикторни пептид, ангиотензин II. Ангиотензин II такође стимулише секрецију алдостерона из адреналног кортекса. Инхибиција АСЕ резултира смањењем концентрације ангиотензина II што доводи до смањења вазопресорне активности и смањења секреције алдостерона. Даље смањење може да резултира повећањем концентрације калијума у серуму.

Фармакодинамска дејства
Сматра се да је механизам преко ког лизиноприл смањује крвни притисак примарна супресија ренин-ангиотензин-алдостерон система. Ипак лизиноприл делује као антихипертензив чак и код хипертензивних пацијената са ниском концентрацијом ренина. АСЕ је идентичан кинази II, ензиму који разграђује брадикинин. Остаје да се разјасни да ли повећане концентрације брадикинина, потентног вазодилататорног пептида, играју улогу у терапијским дејствима лизиноприла.

Клиничка ефикасност и безбедност
Утицај лизиноприла на морталитет и морбидитет код срчане инсуфицијенције је испитиван поређењем велике дозе (32,5 mg или 35 mg једном дневно) са малом дозом (2,5 mg или 5 mg једном дневно). У студији у којој је учествовало 3164 пацијента, са медијаном периода праћења од 46 месеци код пацијената који су преживели, велика доза лизиноприла је довела до смањења ризика од 12% за комбиновани параметар праћења исхода морталитет без обзира на узрок и хоспитализацију без обзира на узрок (p=0,002) и смањење ризика од 8% за морталитет без обзира на узрок и хоспитализацију због кардиоваскуларних догађаја (p=0,036), у поређењу са малом дозом. Примећена су смањења ризика од морталитета без обзира на узрок (8%; p=0,128) и кардиоваскуларног морталитета (10%; p=0,073). У *post-hoc* анализи, број хоспитализација услед срчане инсуфицијенције је смањен за 24% (p=0,002) код пацијената који су примали велику дозу лизиноприла у поређењу са малом дозом. Побољшање симптома је било слично код пацијената који су примали велике и мале дозе лизиноприла.

Резултати студије су показали да је свеукупни профил нежељених догађаја код пацијената на терапији великим или малим дозама лизиноприла био сличан и по природи и по броју. Очекивани догађаји који произилазе из инхибиције АСЕ, као што су хипотензија или измењена функција бубрега, могли су да се контролишу и ретко су доводили до прекида примене терапије. Кашаљ се ређе појављивао код пацијената који су добијали велике дозе лизиноприла у односу на пацијенте који су добијали мале дозе лизиноприла.

У GISSI -3 студији, која је користила 2x2 факторски дизајн да би се упоредила дејства лизиноприла и глицерилтринитрата (нитроглицерина) примењених самостално или у комбинацији током 6 недеља у односу на контролну групу од 19394 пацијента који су примали терапију у току 24 сата након акутног инфаркта миокарда, лизиноприл је довео до статистички значајног смањења ризика од морталитета од 11% у односу на контролну групу (2p=0,03). Смањење ризика са глицерилтринитратом није било значајно, али је комбинована примена лизиноприла и глицерилтринитрата довела до значајног смањења ризика од морталитета од 17% у односу на контролну групу (2p=0,02). У подгрупама старијих пацијената (старијих од 70 година) и жена, унапред дефинисаних као пацијенти са високим ризиком од морталитета, значајна корист је примећена за комбиновани параметар праћења морталитета и срчане функције. Комбиновани параметар праћења исхода за све пацијенте, као и за

високоризичне подгрупе, након 6 месеци, такође је показао значајну корист код оних који су добијали лизиноприл или лизиноприл и глицерилтринитрат током 6 недеља, указујући на превентивно дејство лизиноприла. Као што би се очекивало за сваку вазодилататорну терапију, повећана инциденца појаве хипотензије и поремећаја реналне функције је била повезана са терапијом лизиноприлом, али није била повезана са пропорционалним повећањем морталитета.

У двоструко слепој, рандомизованој, мултицентричној студији која је поредила дејство лизиноприла са дејством блокатора калцијумских канала код 335 хипертензивних испитаника са *diabetes mellitus*-ом типа II и почетном нефропатијом која се одликује микроалбуминуријом, примењене дозе лизиноприла од 10 mg до 20 mg, једном дневно током 12 месеци, смањиле су систолни/дијастолни крвни притисак за 13/10 mmHg и уринарну екскрецију албумина за 40%. Када се упореди са дејством блокатора калцијумских канала, који доводе до сличног смањења крвног притиска, испитаници који су добијали лизиноприл имали су значајно веће смањење уринарне екскреције албумина, што доказује да лизиноприл, поред дејства на смањење крвног притиска, својим инхибиторним дејством на ангиотензин конвертујући ензим (ACE), утиче на смањење микроалбуминурије преко директног механизма деловања на ренална ткива.
Терапија лизиноприлом нема утицаја на контролу гликемије што је показано изостанком значајног дејства на вредности гликозилираног хемоглобина (HbA_{1c}).

Лекови који делују на ренин-ангиотензин систем (RAS)
Два велика, рандомизована, контролисана испитивања ONTARGET (енгл. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) и VA NEPHRON-D (енгл. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) испитивала су примену комбинације ACE инхибитора и блокатора рецептора ангиотензина II. Студија ONTARGET је спроведена код пацијената са кардиоваскуларним или цереброваскуларним обољењем или са *diabetes mellitus*-ом типа 2 удруженим са потврђеним оштећењем циљних органа у анамнези. Студија VA NEPHRON-D је спроведена код пацијената са *diabetes mellitus*-ом тип 2 и дијабетесном нефропатијом.
Ове студије нису показале значајне корисне утицаје на бубрежни и/или кардиоваскуларни исход и морталитет, док је уочен повећан ризик за настанак хиперкалемије, акутног оштећења бубрега и/или хипотензије у поређењу са монотерапијом. Узимајући у обзир њихове сличне фармакодинамске особине, ови резултати су такође релевантни и за друге ACE инхибиторе и блокаторе рецептора ангиотензина II. Према томе, ACE инхибиторе и блокаторе рецептора ангиотензина II не треба примењивати истовремено код пацијената са дијабетесном нефропатијом.
Дизајн студије ALTITUDE (енгл. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) имао је за циљ испитивање користи од додавања алискирена стандардној терапији ACE инхибитором или блокатором рецептора ангиотензина II код пацијената са *diabetes mellitus*-ом типа 2 и хроничним обољењем бубрега или кардиоваскуларним обољењем или са оба обољења. Студија је рано прекинута, јер је уочен повећан ризик од настанка нежељених исхода. Смртност услед кардиоваскуларних догађаја и мождани удар били су чешћи у групи која је добијала алискирен у односу на групу која је добијала плацебо, а нежељени догађаји и озбиљни нежељени догађаји од значаја (хиперкалемија, хипотензија и поремећај функције бубрега) су такође чешће пријављивани у групи која је добијала алискирен у односу на групу која је добијала плацебо.

Педијатријска популација
У клиничкој студији која је укључивала 115 педијатријских пацијената са хипертензијом, узраста 6-16 година, пацијенти чија је телесна маса била мања од 50 kg, примали су 0,625 mg, 2,5 mg или 20 mg лизиноприла једном дневно, а пацијенти чија је телесна маса била 50 kg или већа, примали су 1,25 mg, 5 mg или 40 mg лизиноприла једном дневно. На крају друге недеље, лизиноприл који је примењен једном дневно смањио је најниже вредности крвног притиска (енгл. *trough blood pressure*) на дозно-зависан начин са конзистентном антихипертензивном ефикасношћу у дозама већим од 1,25 mg.

Ово дејство је потврђено у фази обуставе, када је дијастолни притисак порастао за око 9 mmHg више код пацијената који су у поступку рандомизације одређени да добијају плацебо, у односу на пацијенте који су рандомизовани да остану на средњим и великим дозама лизиноприла. Дозно-зависно антихипертензивно дејство лизиноприла је било конзистентно у неколико демографских

подгрупа: старост, *Tanner* стадијум, пол и раса.

Амлодипин

Амлодипин је инхибитор уласка калцијумових јона (блокатор спорих канала или антагониста калцијумових јона), типа дихидропиридина. Амлодипин инхибира трансмембрански инфлукс калцијумових јона у ћелије глатких мишића миокарда и крвних судова.

Механизам антихипертензивног дејства амлодипина произилази из његовог директног релаксантног дејства на глатке мишиће крвних судова.

Тачан механизам којим амлодипин ублажава ангину није у потпуности разјашњен, али амлодипин смањује укупно исхемијско оптерећење на следећа два начина:

1) Амлодипин дилатира периферне артериоле и тако смањује укупни периферни отпор (енг. *afterload*) против којег срце пумпа крв. С обзиром да срчана фреквенција остаје стабилна, ово растерећење срца смањује потрошњу енергије и потребе за кисеоником у миокарду.

2) Механизам дејства амлодипина такође вероватно укључује и дилатацију главних коронарних артерија и артериола, како у здравим, тако и у деловима захваћеним исхемијом. Ова дилатација повећава доток кисеоника у миокард код пацијената са спазмом коронарне артерије (*Prinzmetal*-ова ангина).

Код пацијената са хипертензијом, примена амлодипина једном дневно доводи до клинички значајног смањења крвног притиска и у лежећем и у стојећем положају током интервала од 24 сата. Услед спорог почетка дејства, акутна хипотензија се не јавља после примене амлодипина.

Код пацијената са ангином пекторис, примена амлодипина једном дневно продужава укупно време на тесту оптерећења, време до почетка ангинозног бола и време до депресије ST сегмента за 1 mm и смањује како учесталост напада ангине тако и потрошњу таблета глицерилтринитрата.

Амлодипин није повезан са било којим нежељеним метаболичким дејствима или променама у вредностима липида у плазми и погодан је за примену код пацијената са бронхијалном астмом, *diabetes mellitus*-ом и гихтом.

Срчана инсуфицијенција

Хемодинамске студије и контролисане клиничке студије засноване на тесту оптерећења код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом NYHA класе II-IV показале су да амлодипин није довео до погоршања клиничког стања пацијената, што је мерено тестом подношења оптерећења, ејекционом фракцијом леве коморе и клиничком симптоматологијом.

У плацебо контролисаној студији (PRAISE) дизајнираној да процени пацијенте са срчаном инсуфицијенцијом NYHA класе III-IV који су добијали дигоксин, диуретике и ACE инхибиторе, показано је да амлодипин није довео до повећања ризика од морталитета или комбинованог ризика од морталитета и морбидитета код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом.

У дуготрајној, плацебо-контролисаној *follow-up* студији (PRAISE-2) са амлодипином код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом NYHA класе III-IV без клиничких симптома или објективних налаза који указују на постојање исхемијске болести, који су на терапији стабилним дозама ACE инхибитора, гликозида и диуретика, амлодипин није имао утицај на укупан кардиоваскуларни морталитет. У овој истој популацији, примена амлодипина је била повезана са повећаном учесталошћу пријаве пулмоналног едема.

Студија антихипертензивне терапије и терапије смањења вредности липида у превенцији срчаног удара (ALLHAT)

Рандомизована, двоструко слепа, студија морбидитета и морталитета под називом ALLHAT (енгл. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) је спроведена да би упоредила новије терапијске опције: амлодипин 2,5-10 mg/дневно (блокатор калцијумских канала) или лизиноприл 10-40 mg/дневно (ACE инхибитор) као прва линија терапије, у односу на тиазидни диуретик, хлорталидон 12,5- 25 mg/дневно код благе до умерене хипертензије.

Укупно је 33357 хипертензивних пацијената старости 55 година или више, било рандомизовано и праћено у просеку 4,9 година. Пацијенти су имали најмање један додатни фактор ризика за коронарну болест срца укључујући: претходни инфаркт миокарда или мождани удар (догађај се десио више од 6 месеци пре укључења у студију) или документована друга атеросклеротска кардиоваскуларна

обољења (укупно 51,5%), дијабетес типа 2 (36,1%), HDL-холестерол < 35 mg/dl (11,6%), хипертрофију леве коморе дијагностиковану електрокардиограмом или ехокардиографијом (20,9%), тренутно конзумирање цигарета (21,9%).

Примарни параметар праћења исхода обухватао је збир коронарне болести срца са смртним исходом или инфаркта миокарда без смртног исхода. Није било значајне разлике у примарном параметру праћења исхода између терапије засноване на амлодипину и терапије засноване на хлорталидону: RR (релативни ризик) 0,98; 95% CI: (0,90-1,07); p=0,65. Међу секундарним параметрима праћења исхода, инциденца срчане инсуфицијенције (компонента сложеног комбинованог кардиоваскуларног параметра праћења) била је значајно већа у групи која је добијала амлодипин у односу на групу која је добијала хлорталидон (10,2% у односу на 7,7%; RR: 1,38; 95% CI: (1,25-1,52); p < 0,001)). Међутим, није било значајне разлике у морталитету услед свих узрока између терапије засноване на амлодипину и терапије засноване на хлорталидону: RR 0,96; 95% CI: (0,89-1,02); p=0,20.

Педијатријска популација (узраст 6 и више година)
У студији која је укључивала 268 деце узраста од 6 до 17 година са предоминантно секундарном хипертензијом, која је упоређивала примену амлодипина у дози од 2,5 mg и 5,0 mg са плацебом, показано је да обе дозе доводе до значајног смањења систолног крвног притиска у односу на плацебо. Разлика између две дозе није била статистички значајна.
Дуготрајно дејство амлодипина на раст, пубертет и општи развој није испитивано. Такође, није утврђена дуготрајна ефикасност терапије амлодипином у детињству, у циљу смањења кардиоваскуларног морбидитета и морталитета у одраслом добу.

5.2. Фармакокинетички подаци

Лизиноприл
Лизиноприл је орални активни АСЕ инхибитор који не садржи сулфхидрилну групу.

Ресорпција
Након оралне примене лизиноприла, максималне концентрације у серуму се постижу после отприлике 7 сати, иако постоји тенденција ка малом одлагању времена потребног за постизање максималних концентрација у серуму пацијената са акутним инфарктом миокарда. На основу количине активне супстанце излучене путем урина, средња вредност степена ресорпције лизиноприла је отприлике 25%, са варијабилношћу између пацијената од 6-60% у оквиру распона испитиваних доза (5-80 mg). Апсолутна биорасположивост је смањена за око 16 % код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом. Присуство хране не утиче на ресорпцију лизиноприла.

Дистрибуција
Лизиноприл се вероватно везује само за циркулишући ангиотензин конвертујући ензим (АСЕ), а не и за друге серумске протеине. Студије на пацовима указују да лизиноприл слабо пролази кроз крвно-мождану баријеру.

Елиминација
Лизиноприл не подлеже метаболизму и излучује се у потпуности у непромењеном облику путем урина. Код поновљеног дозирања, лизиноприл има ефективно полувреме кумулације од 12,6 сати. Клиренс лизиноприла код здравих испитаника износи приближно 50 ml/min. Пад серумских концентрација указује на продужену терминалну фазу, која не доприноси акумулацији лека. Ова терминална фаза вероватно представља сатурисано везивање за АСЕ и није пропорционална дози.

Фармкокинетичке карактеристике код посебних популација

Оштећење функције јетре
Оштећење функције јетре код пацијената са цирозом доводи до смањења ресорпције лизиноприла (око 30%, одређено на основу количине активне супстанце излучене у урину), а услед смањења клиренса долази до повећања изложености леку (око 50%) у поређењу са здравим испитаницима.

Оштећење функције бубрега
Оштећење функције бубрега смањује елиминацију лизиноприла, који се излучује путем бубрега, али је ово смањење клинички значајно само када је брзина гломеруларне филтрације испод 30 ml/min. Код благог и умереног оштећења функције бубрега (клиренс креатинина 30 до 80 ml/min), средња вредност ПИК-а била је повећана само за 13%, док је код тешког оштећења функције бубрега (клиренс креатинина између 5 и 30 ml/min) забележена 4,5 пута већа средња вредност ПИК-а. Лизиноприл се може уклонити дијализом. Током 4 сата хемодијализе, концентрације лизиноприла у плазми смањују се у просеку за 60%, са клиренсом дијализе између 40 и 55 ml/min.

Срчана инсуфицијенција
Пацијенти са срчаном инсуфицијенцијом имају већу изложеност лизиноприлу у поређењу са здравим испитаницима (повећање вредности ПИК у просеку од 125%), али на основу количине лизиноприла излучене у урину постоји и смањена ресорпција од око 16% у поређењу са здравим испитаницима.

Педијатријска популација
Фармакокинетички профил лизиноприла је испитиван код 29 педијатријских хипертензивних пацијената, узраста од 6 до 16 година, са GFR изнад 30 ml/min/1,73m^2. После примене доза од 0,1 до 0,2 mg/kg, максималне концентрације лизиноприла у плазми у стању равнотеже се јављају у року од 6 сати, а степен ресорпције заснован на количини лека излученој путем урина био је око 28%. Ове вредности су сличне претходно добијеним вредностима код одраслих. Вредности ПИК-а и C_{max} код деце у овој студији су конзистентне са онима које су забележене код одраслих.

Старији пацијенти
Старији пацијенти имају веће концентрације у крви и веће вредности ПИК-а (повећање од око 60%) у поређењу са млађим испитаницима.

Амлодипин

Ресорпција, дистрибуција и везивање за протеине плазме
Након оралне примене терапијских доза, амлодипин се добро ресорбује, при чему се максимална концентрација у плазми постиже 6-12 сати после уношења дозе. Апсолутна биорасположивост је између 64 и 80%. Волумен дистрибуције износи приближно 21 l/kg. У *in vitro* студијама је показано да је отприлике 97,5% амлодипина у циркулацији везано за протеине плазме.
Храна не утиче на биорасположивост амлодипина.

Биотрансформација и елиминација
Терминално полувреме елиминације из плазме је око 35-50 сати и конзистентно је са дозирањем једном дневно. Амлодипин се обимно метаболише у јетри до инактивних метаболита, при чему се урином излучује 10% активне супстанце у непромењеном облику и 60% метаболита.

Фармакокинетичке карактеристике код посебних популација

Оштећење функције јетре
Доступни су веома ограничени клинички подаци везани за примену амлодипина код пацијената са оштећењем функције јетре. Пацијенти са инсуфицијенцијом јетре имају смањен клиренс амлодипина што доводи до дужег полувремена елиминације и повећања вредности ПИК-а за отприлике 40-60%.

Старији пацијенти
Време потребно да се постигне максимална концентрација амлодипина у плазми слично је код старијих и млађих испитаника. Клиренс амлодипина има тенденцију да се смањи, што доводи до повећања вредности ПИК- а и продужавања полувремена елиминације код старијих пацијената.
Повећање вредности ПИК- а и полувремена елиминације код пацијената са конгестивном срчаном инсуфицијенцијом су била у складу са очекиваним за испитивану старосну групу пацијената.

Педијатријска популација
Популациона фармакокинетичка студија је спроведена код 74 хипертензивна детета узраста од 1 до

17 година (34 пацијента узраста од 6 до 12 година и 28 пацијената узраста од 13 до 17 година) која су добијала амлодипин у дози између 1,25 mg и 20 mg, једном или два пута дневно. Код деце узраста 6 – 12 година уобичајена вредност оралног клиренса (CL/F) је износила 22,5 L/h код дечака и 16,4 l/h код девојчица, док су вредности код адолесцената узраста 13 – 17 година биле 27,4 l/h код дечака односно 21,3 l/h код девојчица. Примећена је велика варијабилност у изложености између појединаца. Подаци забележени код деце млађе од 6 година су ограничени.

Фиксна комбинација
Нису забележене фармакокинетичке интеракције између појединачних активних супстанци лека Skopryl Combo. Фармакокинетички параметри (као што је ПИК, C_{max}, t_{max}, полувреме елиминације) се нису разликовали од оних који су забележени након примене појединачних компоненти.
Храна не утиче на ресорпцију лека Skopryl Combo из гастроинтестиналног тракта.

5.3. Претклинички подаци о безбедности лека

Претклиничке студије са комбинацијом лизиноприл/амлодипин нису спровођене.

Лизиноприл
Претклинички подаци добијени на основу конвенционалних студија опште фармакологије, токсичности поновљених доза, генотоксичности и карциногеног потенцијала, не указују на посебне ризике при примени лизиноприла код људи. Показало се да АСЕ инхибитори, као група лекова, могу да проузрокују нежељена дејства на касни фетални развој, што доводи до феталне смрти и конгениталних ефеката, посебно на кости лобање. Пријављени су случајеви фетотоксичности, успореног интраутериног раста и отвореног *ductus arteriosus*-а. Сматра се да ове развојне аномалије делимично настају услед директног дејства АСЕ инхибитора на фетални ренин-ангиотензин систем, а делимично услед исхемије настале због појаве хипотензије код мајке и смањења протока крви у феталној плаценти и дотока кисеоника/нутријената до фетуса.

Амлодипин
Репродуктивна токсичност
Студије репродуктивне токсичности код пацова и мишева су показале одложен порођај, продужено трајање порођаја и смањено преживљавање младунаца при примени доза које су око 50 пута веће од максималних препоручених доза за људе изражених у mg/kg.

Утицај на плодност
Није било утицаја на плодност код пацова третираних амлодипином (мужјаци током 64 дана и женке током 14 дана пре парења) при дозама до 10 mg/kg/дневно (8 пута* већим од максималне препоручене дозе за људе од 10 mg/дневно на основу mg/m^2). У другој студији на пацовима у којој су мужјаци примали амлодипин-бесилат током 30 дана у дози упоредивој са дозом која се примењује код људи израженој у mg/kg, уочене су смањене вредности фоликулостимулирајућег хормона и тестостерона у плазми, као и смањење густине сперме и броја зрелих сперматозоида и Сертолијевих ћелија.

Карциногенеза, мутагенеза
Пацови и мишеви који су добијали амлодипин путем хране током две године, у концентрацијама израчунатим тако да се постигну дневне дозе од 0,5 mg, 1,25 mg и 2,5 mg/kg/дневно, нису уочени докази о карциногености. Највећа доза (за мишеве слична, а за пацове два пута* већа од максималне препоручене клиничке дозе од 10 mg/дневно на основу mg/m^2) је била близу максималне подношљиве дозе за мишеве, али не и за пацове. Студије мутагености нису указале да постоји дејство активне супстанце ни на нивоу гена ни на нивоу хромозома.

*Процењено у односу на телесну масу пацијента од 50 kg.

6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

6.1. Листа помоћних супстанци

Калцијум-хидрогенфосфат;
Манитол;
Скроб, кукурузни, прежелатинизован;
Натријум-скробгликолат (тип А);
Магнезијум-стеарат.

6.2. Инкомпатибилност

Није примењиво.

6.3. Рок употребе

Три (3) године.

6.4. Посебне мере опреза при чувању

Чувати у оригиналном паковању ради заштите од светлости.
Овај лек не захтева посебне температурне услове чувања.

6.5. Природа и садржај паковања

Skopryl Combo, 10 mg/5 mg, таблете:
Унутрашње паковање је PVC/PVDC-Al перфорирани блистер беле боје. Сваки блистер садржи 10 таблета.
Спољашње паковање је сложива картонска кутија која садржи 3 блистера са по 10 таблета (укупно 30 таблета) и Упутство за лек.

Skopryl Combo, 20 mg/10 mg таблете:
Унутрашње паковање је PVC/PVDC-Al перфорирани блистер беле боје. Сваки блистер садржи 15 таблета.
Спољашње паковање је сложива картонска кутија која садржи 2 блистера са по 15 таблета (укупно 30 таблета) и Упутство за лек.

Skopryl Combo, 20 mg/5 mg таблете:
Унутрашње паковање је PVC/PVDC-Al перфорирани блистер беле боје. Сваки блистер садржи 15 таблета.
Спољашње паковање је сложива картонска кутија која садржи 2 блистера са по 15 таблета (укупно 30 таблета) и Упутство за лек.

6.6. Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека

Сву неискоришћену количину лека или отпадног материјала након његове употребе треба уклонити, у складу са важећим прописима.

7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД
Милентија Поповића 5а, Београд – Нови Београд

8. БРОЈ(ЕВИ) ДОЗВОЛЕ(А) ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Skopryl Combo, 10 mg/5 mg, таблете: 002943109 2025

Skopryl Combo, 20 mg/10 mg таблете: 002943586 2025
Skopryl Combo, 20 mg/5 mg таблете: 002943173 2025

9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ДАТУМ ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Датум прве дозволе: 29.12.2020.
Датум обнове дозволе: 13.05.2026.

10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА

Maj, 2026.