

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Skopryl plus, 20 mg +12,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 20 mg lizynoprylu (w postaci lizynoprylu dwuwodnego) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Jasnobrazowo-fioletowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki z linią podziału na jednej stronie. Średnica tabletki wynosi około 9 mm.

Linia podziału na tabletkie ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze łagodne do umiarkowanego u pacjentów, u których leczenie poszczególnymi substancjami czynnymi w takich samych dawkach, lecz w oddzielnych preparatach pozwoliło na ustabilizowanie ciśnienia tętniczego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zazwyczaj stosowana dawka to 1 tabletki raz na dobę. W razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 2 tabletek raz na dobę.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Diuretyki tiazydowe mogą nie być odpowiednie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i nie są skuteczne w przypadku klirensu kreatyniny ≤ 30 ml/min (co odpowiada umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek).

Nie należy stosować produktu leczniczego Skopryl plus do rozpoczęcia leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów z niewydolnością nerek.

U pacjentów z klirensem kreatyniny >30 i <80 ml/min produkt leczniczy Skopryl plus można stosować tylko po oddzielnym dostosowaniu dawki poszczególnych składników leku.

Wczesniejsze podawanie leków moczopędnych:

Po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego Skopryl plus może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Jest to szczególnie prawdopodobne u pacjentów z zaburzeniami wodno-elektrolitowymi w wyniku wcześniejszego leczenia lekami moczopędnymi. Jeśli jest to możliwe, leki moczopędne należy odstawić na 2-3 dni przed rozpoczęciem leczenia lizynoprylem w monoterapii, w dawce 2,5 mg.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Lizynopryl jest równie skuteczny u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i powyżej), jak i u pacjentów młodszych, z nadciśnieniem tętniczym. U pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym stosowanie lizynoprylu w monoterapii było równie skuteczne w obniżaniu rozkurczowego ciśnienia tętniczego, jak stosowanie hydrochlorotiazydu lub atenololu w monoterapii. W badaniach klinicznych wiek nie wpływał na tolerancję lizynoprylu.

W badaniach klinicznych wykazano, że skuteczność i tolerancja lizynoprylu i hydrochlorotiazydu podawanych jednocześnie były podobne zarówno u pacjentów w podeszłym wieku, jak i u pacjentów młodszych z nadciśnieniem tętniczym.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Skopryl plus u dzieci z powodu niewystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na lizynopryl, którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na inne inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE).
- Nadwrażliwość na hydrochlorotiazyd lub inne leki będące pochodnymi sulfonamidowymi.
- Obrzęk naczynioruchowy podczas wcześniejszego stosowania inhibitora ACE w wywiadzie.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).
- Bezmocz lub hiperkaliemia.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Skopryl plus z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Skopryl plus wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawowe niedociśnienie tętnicze

Choć objawowe niedociśnienie tętnicze rzadko obserwuje się u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, to prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe w przypadku zmniejszenia wolemii, np. w wyniku leczenia moczopędnymi, stosowania diety z małą ilością sodu,

dializoterapii, u pacjentów z biegunką lub wymiotami, lub z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). U tych pacjentów, w odpowiednich odstępach czasu, należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowego niedociśnienia tętniczego leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza oraz należy monitorować stan pacjenta podczas dostosowywania dawki. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub chorobą naczyń mózgowych, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i w razie potrzeby podać sól fizjologiczną we wlewie dożylnym. Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie stanowi przeciwwskazania do dalszego stosowania leku. Po wyrównaniu objętości krwi krążącej i ciśnienia tętniczego można albo ponownie zastosować produkt leczniczy w mniejszej dawce, albo podać tylko jedną substancję czynną.

U niektórych pacjentów z niewydolnością serca i prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym zastosowanie lizynoprylu może prowadzić do dodatkowego obniżenia ciśnienia tętniczego. Jest to działanie spodziewane i zwykle nie stanowi powodu do przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie stanie się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub odstawienie skojarzenia lizynoprylu z hydrochlorotiazylem.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej/ kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, należy zachować ostrożność stosując lizynopryl u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej i ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, np. w przypadku zwężenia zastawki aorty i kardiomiopatii przerostowej.

Zaburzenie czynności nerek

Diuretyki tiazydowe mogą nie być odpowiednie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i nie są skuteczne w przypadku klirensu kreatyniny ≤ 30 ml/min (co odpowiada umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek).

Nie należy stosować skojarzenia lizynoprylu z hydrochlorotiazylem u pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 80 ml/min), aż do oddzielnego uzyskania dawek poszczególnych czynnych, takich, jakie zawarte są w preparacie złożonym.

U pacjentów z niewydolnością serca niedociśnienie pojawiające się po rozpoczęciu stosowania inhibitorów ACE może prowadzić do dalszych zaburzeń czynności nerek. W takich przypadkach opisywano wystąpienie ostrej niewydolności nerek, która zwykle była odwracalna.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki, leczonych inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj przemijające po przerwaniu leczenia. Prawdopodobieństwo wystąpienia takich zaburzeń jest największe u pacjentów z niewydolnością nerek. Pacjenci ze współistniejącym nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym narażeni są na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza od zastosowania małych dawek i ostrożnie zwiększać dawki. Ponieważ stosowanie leków moczopędnych może przyczyniać się do wystąpienia opisanych powyżej zaburzeń, dlatego w pierwszych tygodniach leczenia skojarzeniem lizynoprylu z hydrochlorotiazylem należy kontrolować czynność nerek.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których wcześniej nie stwierdzono choroby nerek, obserwowano zazwyczaj niewielkie i przemijające zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy podczas jednoczesnego stosowania lizynoprylu i leku moczopędnego. Jeżeli takie zaburzenia wystąpią podczas stosowania skojarzenia lizynoprylu z hydrochlorotiazylem, produkt złożony należy odstawić. Ich wystąpienie jest bardziej prawdopodobne u pacjentów

z wcześniej stwierdzonym zaburzeniem czynności nerek. Istnieje możliwość wznowienia leczenia z zastosowaniem mniejszych dawek lub z zastosowaniem tylko jednej z substancji czynnych wchodzących w skład produktu złożonego.

Wcześniejsze stosowanie leków moczopędnych

Podawanie leków moczopędnych należy przerwać na 2-3 dni przed rozpoczęciem stosowania produktu Skopryl plus. Jeżeli nie jest to możliwe, należy rozpocząć leczenie od podawania lizynoprylu w monoterapii w dawce 5 mg.

Stan po przeszczepieniu nerki

Nie należy stosować produktu Skopryl plus ze względu na brak doświadczenia u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne u pacjentów poddawanych hemodializie

U pacjentów poddawanych dializoterapii z powodu niewydolności nerek nie zaleca się stosowania produktu złożonego zawierającego lizynopryl i hydrochlorotiazyd.

Opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne u pacjentów poddawanych pewnym rodzajom hemodializy (np. z zastosowaniem wysokoprzepływowości błon dializacyjnych AN 69) i jednocześnie leczonych inhibitorem ACE. U tych pacjentów należy rozważyć stosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leków przeciwnadciśnieniowych z innej grupy.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

W rzadko występujących przypadkach u pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano zagrożające życiu reakcje anafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu. Reakcji tych można uniknąć poprzez czasowe przerwanie leczenia inhibitorami ACE przed każdą aferezą.

Choroba wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby diuretyki tiazydowe należy stosować ostrożnie, ponieważ nawet niewielkie zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową (patrz punkt 4.3). W rzadko występujących przypadkach stosowanie inhibitorów ACE wiąże się z występowaniem zespołu, który rozpoczyna się od żółtaczk cholestatycznej lub zapalenia wątroby i postępuje do piorunującej martwicy wątroby i (w części przypadków) zgonu. Mechanizm powstawania tego zespołu nie jest znany. Jeżeli podczas stosowania skojarzenia lizynoprylu z hydrochlorotiazydem wystąpi żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i zastosować odpowiednie leczenie.

Zabieg chirurgiczny i znieczulenie

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu z zastosowaniem środków powodujących niedociśnienie tętnicze lizynopryl może blokować powstawanie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, które jest spowodowane powyższym mechanizmem, można je wyrównać poprzez zwiększenie wolemii.

Wpływ na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy

Stosowanie inhibitorów ACE i diuretyków tiazydowych może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawkowania leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny. U pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, podczas pierwszego miesiąca stosowania inhibitora ACE należy uważnie monitorować glikemię. Podczas stosowania diuretyków tiazydowych może ujawnić się cukrzyca utajona.

Podczas stosowania diuretyków tiazydowych może wystąpić zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów we krwi.

Stosowanie diuretyków tiazydowych może u niektórych pacjentów powodować hiperurykemię i (lub) napad dny. Lizynopryl może jednak zwiększać wydalanie kwasu moczowego z moczem i w ten sposób łagodzić hiperurykemię powodowaną przez hydrochlorotiazyd.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Tak jak u wszystkich pacjentów otrzymujących leki moczopędne, należy okresowo oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy.

Diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia wodno-elektrolitowe (hipokaliemię, hiponatremię i zasadowicę hipochloremiczną). Objawy ostrzegawcze zaburzeń wodno-elektrolitowych to suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzmożone pragnienie, osłabienie, ospałość, senność, ból lub kurcze mięśni, męczliwość mięśni, niedociśnienie tętnicze, skąpomocz, tachykardia oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności lub wymioty. Podczas upalnej pogody u pacjentów z obrzękami może wystąpić hiponatremia z rozcieńczenia. Niedobór chlorków jest na ogół łagodny i nie wymaga leczenia. Wykazano, że diuretyki tiazydowe zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii.

Diuretyki tiazydowe mogą powodować zmniejszenie wydalania wapnia z moczem, co może skutkować przemijającym, nieznacznym zwiększeniem stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Przed przeprowadzaniem badań czynności przytarczyc należy odstawić diuretyki tiazydowe.

Stężenie potasu w surowicy

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, cukrzycą, hypoaldosteronizmem i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli kuchennej), leki moczopędne oszczędzające potas, a także u pacjentów przyjmujących inne substancje czynne, których działanie wiąże się ze zwiększeniem stężenia potasu w surowicy np. heparynę, trimetoprim lub kotrimoksazol, znany także jako trimetoprim z sulfametoksazolem, a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Jeśli jednoczesne stosowanie wymienionych wyżej substancji jest konieczne, zaleca się okresowe oznaczanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy ściśle monitorować stężenie glukozy we krwi w pierwszym miesiącu stosowania inhibitora ACE (patrz punkt 4.5).

Nadwrażliwość i obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym lizynoprylem, opisywano niezbyt częste przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani. Takie działanie może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast odstawić lizynopryl, wdrożyć odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta, aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów. Nawet w przypadkach, w których obrzęk ogranicza się tylko do języka, bez zaburzeń oddychania, może być konieczna dłuższa obserwacja pacjenta, ponieważ stosowanie leków przeciwhistaminowych i kortykosteroidów może okazać się niewystarczające.

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego krtani lub języka zakończone zgonem. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub krtani może wystąpić niedrożność dróg oddechowych, szczególnie w przypadku pacjentów z zabiegiem chirurgicznym na drogach oddechowych w wywiadzie. W takich przypadkach należy natychmiast zastosować leczenie

ratunkowe. Może ono obejmować podawanie adrenaliny i (lub) utrzymywanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostać pod ścisłym nadzorem lekarza, aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE opisywano bardzo rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit, który należy uwzględniać w diagnostyce różnicowej bólu brzucha u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE.

Częstość występowania obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitorów ACE jest większa u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, który wystąpił niezależnie od leczenia inhibitorami ACE, może występować zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorami ACE (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego lizynopryl i hydrochlorotiazyd. Nie rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym lizynopryl i hydrochlorotiazyd wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez takich zaburzeń) (patrz punkt 4.5).

Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

U pacjentów otrzymujących diuretyki tiazydowe mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, zarówno w przypadku alergii lub astmy oskrzelowej w wywiadzie, jak i bez takiego wywiadu. Podczas stosowania diuretyków tiazydowych obserwowano przypadki zaostrzenia lub uaktywnienia tocznia rumieniowatego układuowego.

Odczulanie

U pacjentów stosujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. na jad owadów błonkoskrzydłych) występowały długotrwałe reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych nie obserwowano w przypadku czasowego odstawienia inhibitorów ACE, ale nawracały po nieumyślnym wznowieniu leczenia.

Neutropenia i agranulocytoza

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE opisywano przypadki neutropenii, agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, bez innych czynników ryzyka, neutropenia występuje rzadko. Neutropenia i agranulocytoza ustępują po odstawieniu inhibitorów ACE. Lizynopryl należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z kolagenozami naczyń, pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, allopurynol lub prokainamid albo jeśli te czynniki współistnieją, zwłaszcza w przypadku występowania zaburzeń czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie zakażenia, które w kilku przypadkach nie reagowały na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli lizynopryl jest stosowany w tej grupie pacjentów, należy regularnie oznaczać liczbę krwinek białych i poinformować pacjentów, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia.

Rasa

Częstość występowania obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitorów ACE jest większa u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, lizynopryl może wykazywać mniejszą skuteczność w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej w porównaniu z pacjentami innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

W trakcie leczenia inhibitorami ACE obserwowano występowanie kaszlu. Typowy kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel spowodowany inhibitorami ACE należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Sole litu

Na ogół nie zaleca się jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE z solami litu (patrz punkt 4.5).

Testy antydopujące

Hydrochlorotiazyd zawarty w produkcie Skopryl plus może powodować dodatnie wyniki testów antydopujących.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE podczas ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających kontynuowania leczenia inhibitorami ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i – jeśli jest to wskazane – należy rozpocząć stosowanie innych leków (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną, wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy to nagłe pogorszenie ostrości widzenia lub ból oka, które pojawiają się zazwyczaj w ciągu kilku godzin do kilku tygodni od rozpoczęcia stosowania leku. Nieleczona jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty widzenia. Podstawowe leczenie to jak najszybsze odstawienie produktu leczniczego. Jeżeli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć podjęcie natychmiastowego leczenia zachowawczego lub chirurgicznego. Czynnikiem ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania może być alergia na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMCS, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMCS i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażenia się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMCS, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazidu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazidu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Skopryl plus i zastosować odpowiednie leczenie.

Hydrochlorotiazidu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazidu wystąpił ARDS.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Sole litu

Podczas jednoczesnego stosowania soli litu z inhibitorami ACE zgłaszano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie jego toksyczności. Leki moczopędne i inhibitory ACE zmniejszają klirens nerkowy litu, co powoduje duże ryzyko toksycznego działania litu. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania lizynoprylu i hydrochlorotiazidu z solami litu, a jeżeli zastosowanie takiego skojarzenia jest konieczne, należy ściśle kontrolować stężenia litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych produktem złożonym zawierającym lizynopryl i hydrochlorotiazyd może wystąpić hiperkaliemia. Działanie diuretyków tiazydowych powodujące zmniejszenie stężenia potasu jest zwykle łagodzone przez oszczędzające potas działanie lizynoprylu. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli, zawierające potas, mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub cukrzycą. Należy również zachować ostrożność podając produkt złożony zawierający lizynopryl i hydrochlorotiazyd jednocześnie z innymi

lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amilorid. Z tego względu, leczenie skojarzone produktem złożonym zawierającym lizynopryl i hydrochlorotiazyd i wymienionymi wyżej lekami nie jest zalecane. Jeżeli jednocześnie stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i cyklosporyny zwiększa ryzyko uszkodzenia nerek.

Heparyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Produkty lecznicze wywołujące *torsades de pointes*

Ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazidu i produktów leczniczych wywołujących *torsades de pointes*, np. niektórych leków przeciwarrytmicznych, niektórych leków przeciwpsychotycznych i innych leków, o których wiadomo, że wywołują *torsades de pointes*.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne i środki znieczulające

Jednoczesne stosowanie niektórych środków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub leków przeciwpsychotycznych z inhibitorami ACE może spowodować dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), leki przeciwreumatyczne

Przewlekłe stosowanie NLPZ (selektywnych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w dawce >3 g/dobę oraz niselektywnych NLPZ) może osłabiać przeciwnadciśnieniowe i moczopędne działanie inhibitorów ACE i diuretyków tiazydowych. NLPZ i inhibitory ACE wywierają addytywne działanie zwiększające stężenie potasu w surowicy i mogą doprowadzić do pogorszenia czynności nerek. Działanie to jest zazwyczaj odwracalne. W rzadkich przypadkach, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, takich jak pacjenci w podeszłym wieku lub odwodnieni, może wystąpić ostra niewydolność nerek.

Sole złota

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE częściej zgłaszano reakcje przypominające objawy jak po podaniu azotanów (objawy rozszerzenia naczyń, w tym zaczerwienienie twarzy, nudności, zawroty głowy i niedociśnienie tętnicze, które mogą być bardzo nasilone) po wstrzyknięciu soli złota (na przykład aurotiojabłczanu sodu).

Leki sympatykomimetyczne

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać hipotensyjne działanie produktu Skopryl plus. Jednoczesne stosowanie glicerolu triazotanu, innych azotanów lub innych leków rozszerzających naczynia krwionośne może dodatkowo obniżyć ciśnienie tętnicze.

Leki przeciwcukrzycowe

Badania epidemiologiczne wykazały, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulin, doustnych leków hipoglikemizujących) może powodować nasilenie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Jest to szczególnie prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz u pacjentów

z zaburzeniami czynności nerek. Długookresowe kontrolowane badania kliniczne dotyczące stosowania lizynoprylu nie potwierdziły tych obserwacji i nie wykluczają stosowania lizynoprylu u pacjentów z cukrzycą. Zaleca się jednak monitorowanie stanu zdrowia tych pacjentów (patrz niżej: informacje dotyczące leków przeciwcukrzycowych i diuretyków tiazydowych).

Amfoterycyna B (podawana pozajelitowo), karbenoksolon, kortykosteroidy, kortykotropina (ACTH) lub środki przeczyszczające pobudzające perystaltykę

Hydrochlorotiazyd może nasilać zaburzenia elektrolitowe, szczególnie hipokaliemię.

Sole wapnia

Podczas jednoczesnego stosowania z diuretykami tiazydowymi może wystąpić zwiększone stężenie wapnia w surowicy na skutek zmniejszonego wydalania.

Glikozydy nasercowe

W związku z hipokaliemią wywoływaną przez tiazydy istnieje zwiększone ryzyko toksycznego działania glikozydów naparstnicy.

Kolestyramina i kolestypol

Te produkty lecznicze mogą opóźniać lub zmniejszać wchłanianie hydrochlorotiazydu. Dlatego diuretyki sulfonamidowe należy przyjmować co najmniej godzinę przed lub 4-6 godzin po zażyciu tych leków.

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie (np. tubokuraryny chlorek)

Hydrochlorotiazyd może nasilać działanie tych produktów leczniczych.

Sotalol

Hipokaliemia wywoływana przez diuretyki tiazydowe może zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca po podaniu sotalolu.

Allopurynol

Jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i allopurynolu zwiększa ryzyko uszkodzenia nerek i może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia leukopenii.

Lowastatyna

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i lowastatyny zwiększa ryzyko wystąpienia hiperkaliemii.

Cytostatyki, leki immunosupresyjne, prokainamid

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE może prowadzić do zwiększonego ryzyka leukopenii (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Alkohol może nasilać działanie hipotensyjne wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych.

Leki zobojętniające kwas żołądkowy

Zmniejszają biodostępność inhibitorów ACE.

Aminy presyjne (np. epinefryna (adrenalina))

Jednoczesne stosowanie może prowadzić do osłabionej reakcji na aminy presyjne, ale nie w stopniu wykluczającym ich stosowanie.

Barbiturany lub opioidy

Może wystąpić nasilenie niedociśnienia ortostatycznego.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Inne substancje czynne

Indometacyna może osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie jednocześnie podawanego produktu Skopryl plus. Działanie przeciwnadciśnieniowe produktu Skopryl plus może być nasilone podczas jednoczesnego podawania z innymi substancjami czynnymi mogącymi wywoływać niedociśnienie ortostatyczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Lizynopryl

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem przypadków, w których konieczne jest kontynuowanie leczenia inhibitorami ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i – jeśli jest to wskazane – należy rozpocząć stosowanie innych leków.

Narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeśli narażenie na inhibitory ACE wystąpiło po pierwszym trymestrze ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu w okresie ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze. Badania na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu wiadomo, że jego stosowanie podczas drugiego i trzeciego trymestru może zaburzać perfuzję płodowo-łożyskową i może powodować u płodu i noworodka takie działania niepożądane, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu obrzęków ciążowych, nadciśnienia ciążowego ani stanu przedrzucawkowego, ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby podstawowej.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadko występujących przypadków, gdy nie można zastosować innych leków.

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Skopryl plus. Zaleca się stosowanie innych leków, o dokładniej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka. W przypadku stosowania produktu Skopryl plus podczas karmienia piersią należy podawać najmniejszą dawkę.

Lizynopryl

Brak dostępnych informacji dotyczących stosowania lizynoprylu w okresie karmienia piersią.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka ludzkiego w małych ilościach. Diuretyki tiazydowe stosowane w dużych dawkach, powodujące intensywną diurezę, mogą zmniejszać wydzielanie mleka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podobnie jak inne leki przeciwnadciśnieniowe, Skopryl plus wywiera niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jest on szczególnie wyraźny na początku leczenia lub po zmianie dawki, jak również w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu, ale zależy od indywidualnej wrażliwości na lek.

W przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę fakt, że sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Skopryl plus jest zazwyczaj dobrze tolerowany. W badaniach klinicznych działania niepożądane były zazwyczaj łagodne i przemijające, i w większości przypadków nie wymagały przerwania leczenia. Obserwowane działania niepożądane były ograniczone do działań niepożądanych już wcześniej zgłaszanych w przypadku stosowania lizynoprylu lub hydrochlorotiazydu.

Podczas leczenia lizynoprylem i (lub) hydrochlorotiazydem obserwowano i zgłaszano następujące działania niepożądane, występujące z następującymi częstościami: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były kaszel, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, niedociśnienie tętnicze i ból głowy, które mogą występować u 1-10% leczonych pacjentów. W badaniach klinicznych działania niepożądane były zazwyczaj łagodne i przemijające, i w większości przypadków nie powodowały konieczności przerwania leczenia.

Lizynopryl:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu
Bardzo rzadko	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza (patrz punkt 4.4), niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia, choroba autoimmunologiczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo rzadko	Hipoglikemia

Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Wahania nastroju
Rzadko	Dezorientacja
Częstość nieznana	Objawy depresji
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, omdlenie
Niezbyt często	Parestezja, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia smaku, zaburzenia snu
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4), kołatanie serca, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Objawy ortostatyczne (w tym niedociśnienie ortostatyczne)
Niezbyt często	Zespół Raynauda
Częstość nieznana	Nagle zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Kaszel (patrz punkt 4.4)
Niezbyt często	Nieżyt błony śluzowej nosa
Bardzo rzadko	Skurcz oskrzeli, zapalenie zatok, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych lub eozynofilowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka, wymioty
Niezbyt często	Nudności, ból brzucha i niestrawność
Rzadko	Suchość błony śluzowej jamy ustnej
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, obrzęk naczynioruchowy jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny
Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby – miąższowe lub cholestatyczne, żółtaczką i niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4)*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Wysypka, świąd
Rzadko	Nadwrażliwość i obrzęk naczynioruchowy: obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4), pokrzywka, wypadanie włosów, łuszczyca

Bardzo rzadko	Nadmierna potliwość, pęcherzyca, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, chłoniak rzekomy skóry**
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Zaburzenia czynności nerek
Rzadko	Mocznica, ostra niewydolność nerek
Bardzo rzadko	Skąpomocz lub bezmocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Impotencja
Rzadko	Ginekomastia
Zaburzenia endokrynologiczne	
Rzadko	Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Oslabienie, zmęczenie
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, hiperkaliemia
Rzadko	Hiponatremia

* W bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano niewydolność wątroby po wystąpieniu zapalenia wątroby. Jeżeli podczas podawania skojarzenia lizynoprylu z hydrochlorotiazylem wystąpi żółtaczką lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy odstawić produkt leczniczy i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne.

** Opisano zespół, mogący obejmować jeden lub więcej z następujących objawów: gorączka, zapalenie naczyń, ból mięśni, ból i (lub) zapalenie stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), przyspieszone OB, eozynofilia i leukocytoza, wysypka, reakcje nadwrażliwości na światło i inne objawy dermatologiczne.

Hydrochlorotiazyd

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Częstość nieznana	Zapalenie ślinianki
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Częstość nieznana	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Częstość nieznana	Leukopenia, neutropenia lub agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Częstość nieznana	Jadłowstręt, hiperglikemia, glikozuria, hiperurykemia, zaburzenia elektrolitowe (w tym hiponatremia, hipokaliemia, zasadowica)

	hipochloremiczna i hipomagnezemia), zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów, dna moczanowa, utrata apetytu
Zaburzenia psychiczne	
Częstość nieznana	Niepokój psychoruchowy, depresja, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Częstość nieznana	Parestezja, uczucie „pustki” w głowie
Zaburzenia oka	
Częstość nieznana	Widzenie na żółto, przemijające nieostre widzenie, ostra krótkowzroczność, ostra jaskra zamkniętego kąta, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
Zaburzenia ucha i błędnika	
Częstość nieznana	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	
Częstość nieznana	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia naczyń	
Częstość nieznana	Martwicze zapalenie naczyń (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)
Częstość nieznana	Niewydolność oddechowa (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Częstość nieznana	Podrażnienie żołądka, biegunka, zaparcie, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	Żółtaczka (wewnątrzwątrobowa żółtaczka cholestatyczna)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Częstość nieznana	Reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, reakcje o typie tocznia rumieniowatego skórno, reaktywacja tocznia rumieniowatego skórno, pokrzywka, reakcje anafilaktyczne, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, plamica
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	Kurcze mięśni, osłabienie siły mięśniowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Częstość nieznana	Zaburzenia czynności nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Częstość nieznana	Gorączka, osłabienie

* Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. Objawy przedawkowania inhibitorów ACE mogą obejmować niedociśnienie tętnicze, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Zalecany leczeniem przedawkowania jest podanie we wlewie dożylnym soli fizjologicznej. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach. Można rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie podanie katecholamin, jeżeli leki te są dostępne. Jeżeli produkt leczniczy został przyjęty niedawno, należy podjąć działania mające na celu usunięcie lizynoprylu z organizmu (np. wywołanie wymiotów, wykonanie płukania żołądka, podanie substancji absorbujących i siarczanu sodu). Lizynopryl można usunąć z krążenia za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia bradykardii odpornej na leczenie należy zastosować stymulację serca. Należy często kontrolować parametry życiowe, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

Dodatkowe objawy przedawkowania hydrochlorotiazydu to zwiększenie diurezy, zaburzenia przytomności (w tym śpiączka), drgawki, niedowład, zaburzenia rytmu serca i niewydolność nerek.

Bradykardię lub nasilone reakcje ze strony nerwu błędnego należy leczyć podając atropinę.

W przypadku jednoczesnego podania glikozydów naparstnicy hipokaliemia może nasilać zaburzenia rytmu serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny i diuretyki, kod ATC: C09BA03.

Produkt leczniczy Skopryl plus wykazuje działanie przeciwnadciśnieniowe i moczopędne. Lizynopryl i hydrochlorotiazyd stosuje się osobno i w skojarzeniu w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a ich działanie jest w przybliżeniu addytywne.

Lizynopryl jest inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE). Zahamowanie powstawania angiotensyny II powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego.

Hydrochlorotiazyd jest lekiem moczopędnym i przeciwnadciśnieniowym. Stosowanie tego leku w monoterapii prowadzi do zwiększenia wydzielania reniny. Chociaż lizynopryl podawany w monoterapii wykazuje działanie przeciwnadciśnieniowe, nawet w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z małą aktywnością reniny w osoczu, jednoczesne podawanie z hydrochlorotiazydem powoduje wyraźniejsze obniżenie ciśnienia tętniczego. Lizynopryl zmniejsza utratę potasu związaną z hydrochlorotiazydem.

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA

NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie, lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry: Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\ 000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95% CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95% CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ($\sim 25\ 000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ($\sim 100\ 000$ mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lizynopryl

Wchłanianie

W badaniach klinicznych maksymalne stężenie lizynoprylu w surowicy występowało po 6-8 godzinach po podaniu doustnym. Zmniejszanie się stężenia lizynoprylu w surowicy charakteryzuje przedłużona faza końcowa, co nie przyczynia się do kumulacji leku. Faza końcowa prawdopodobnie odpowiada wysyceniu wiązania z ACE i nie jest proporcjonalna do dawki. Na podstawie odzysku w moczu, określonego w badaniach klinicznych, stwierdzono, że po podaniu doustnym lizynopryl jest

wchłaniany w około 25%. Obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym nie wpływa na wchłanianie lizynoprylu.

Dystrybucja

Lizynopryl nie wiąże się z innymi białkami osocza. Badania na zwierzętach wykazały, że lizynopryl słabo przenika przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

Lizynopryl nie podlega znaczącemu metabolizmowi.

Eliminacja

Lizynopryl jest wydalany w niezmienionej postaci głównie z moczem.

Po podaniu wielokrotnym efektywny okres półtrwania w fazie kumulacji wynosi 12 godzin.

W przypadku pacjentów z niewydolnością nerek metabolizm lizynoprylu w organizmie jest podobny do występującego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jeśli współczynnik przesączania kłębuszkowego nie osiąga wartości ≤ 30 ml/min; największe i najmniejsze stężenie lizynoprylu może być zwiększone, a czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego oraz czas do uzyskania stanu stacjonarnego – wydłużony. Podczas jednoczesnego stosowania lizynoprylu z propranololem, digoksyną lub hydrochlorotiazidem nie występowały istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne.

Hydrochlorotiazyd

Podczas co najmniej 24-godzinnych pomiarów stężenia hydrochlorotiazynu w osoczu stwierdzono, że okres półtrwania w osoczu waha się w zakresie 5,6-14,8 godziny. Hydrochlorotiazyd nie ulega przemianom metabolicznym, jest natomiast szybko wydalany przez nerki. Co najmniej 61% dawki podanej doustnie jest wydalane w postaci niezmienionej w ciągu 24 godzin. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko, ale nie przenika przez barierę krew-mózg.

Skojarzone stosowanie lizynoprylu i hydrochlorotiazynu w dawkach wielokrotnych miało niewielki lub nie miało wpływu na biodostępność tych leków. Stosowanie produktu złożonego jest biorównoważne jednoczesnemu stosowaniu lizynoprylu i hydrochlorotiazynu w oddzielnych tabletkach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

mannitol

wapnia wodorofosforan bezwodny

skrobia kukurydziana

skrobia żelowana, kukurydziana

powidon K-25

magnezu stearynian

żelaza tlenek brunatny 75 (E 172) (zawiera żelaza tlenek czarny i żelaza tlenek czerwony)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PVC.

Produkt leczniczy Skopryl plus, 20 mg +12,5 mg, tabletki, jest dostępny w opakowaniach po 30 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alkaloid – INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 20528

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2012.08.28

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2017.04.25

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.02.2022