

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Skopryl Plus 20 mg/12,5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține lisinopril 20 mg (sub formă de lisinopril dihidrat) și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare violet-brun pal, prevăzute cu o linie mediană pe o față, având diametrul de aproximativ 9 mm.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale ușoare până la moderate la pacienții la care starea clinică a fost stabilizată prin utilizarea componentelor individuale în aceleași doze.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza uzuală este de 1 comprimat, administrat o dată pe zi. Dacă este necesar, doza poate fi crescută la 2 comprimate, administrate o dată pe zi.

Dozele la pacienți cu insuficiență renală: Este posibil ca tiazidele să nu fie tipul de diuretice adecvat pentru administrare la pacienții cu insuficiență renală, iar la valori ale clearance-ului creatininei mai mici sau egale cu 30 ml/min (adică în cazul insuficienței renale moderate sau severe) ele sunt ineficace.

Skopryl Plus nu trebuie utilizat ca terapie inițială la niciun pacient cu insuficiență renală.

La pacienții cu valori ale clearance-ului creatininei cuprinse între >30 și <80 ml/min, Skopryl Plus poate fi utilizat doar după ajustarea treptată a dozelor componentelor individuale.

Tratament diuretic anterior:

După administrarea dozei inițiale de Skopryl Plus poate apărea hipotensiune arterială simptomatică: această evoluție este mai probabilă la pacienții cu depleție volemică și/sau sodică ca urmare a tratamentului anterior cu diuretice. Dacă este posibil, tratamentul cu diuretice trebuie întrerupt cu 2-3 zile înaintea inițierii monoterapiei cu lisinopril, la o doză de 2,5 mg.

Utilizarea la vârstnici

Eficacitatea lisinoprilului a fost similară la pacienții hipertensivi vârstnici (cu vârsta de 65 ani sau peste) și la cei mai tineri. La pacienții hipertensivi vârstnici, monoterapia cu lisinopril a fost la fel de eficace în reducerea tensiunii arteriale diastolice ca și monoterapia cu hidrolorotiazidă sau atenolol. În cadrul studiilor clinice, vârsta nu a influențat tolerabilitatea lisinoprilului.

În studiile clinice, eficacitatea și tolerabilitatea lisinoprilului și hidroclorotiazidei, administrate concomitent, au fost similare la pacienții hipertensivi vârstnici și la cei mai tineri.

Copii și adolescenți

Skopryl Plus nu este recomandat pentru utilizare la copii din cauza datelor insuficiente cu privire la siguranță și eficacitate.

Mod de administrare:

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la lisinopril, la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1 sau la orice alți inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)
- Hipersensibilitate la hidroclorotiazidă sau la alte medicamente derivate de sulfonamidă
- Antecedente de angioedem în relație cu un tratament anterior cu un inhibitor al ECA
- Angioedem ereditar sau idiopatic
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
- Anurie sau hiperkaliemie
- Insuficiență hepatică severă
- Administrarea concomitentă a Skopryl Plus cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

- Administrarea concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan. Skopryl Plus nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială simptomatică

Hipotensiunea arterială simptomatică apare rareori la pacienți hipertensivi care nu prezintă complicații, probabilitatea apariției acesteia fiind mai mare dacă pacientul prezintă depleție volemică, de exemplu prin tratament diuretic, dietă sodică restrictivă, dializă, diaree sau vărsături, sau dacă prezintă hipertensiune arterială severă dependentă de renină (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8). La acești pacienți trebuie efectuată măsurarea cu regularitate a electroliților serici, la intervale corespunzătoare. La pacienții cu risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale simptomatice, inițierea tratamentului și ajustarea dozelor trebuie să se facă sub supraveghere medicală strictă. Trebuie acordată atenție deosebită pacienților cu cardiopatie ischemică sau boală cerebrovasculară, deoarece o scădere excesivă a tensiunii arteriale poate conduce la apariția infarctului miocardic sau accidentului cerebrovascular.

Dacă prezintă hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în poziție supină și, dacă este necesar, trebuie să i se administreze soluție salină izotonă în perfuzie intravenoasă. Un răspuns hipotensiv trecător nu este o contraindicație pentru administrarea dozelor următoare. După restabilirea volumului sanguin și a tensiunii arteriale la valori corespunzătoare, este posibilă reluarea tratamentului cu o doză redusă sau, după caz, poate fi utilizată individual una dintre componente.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă ce au tensiune arterială normală sau scăzută, în timpul tratamentului cu lisinopril poate apărea o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistemice. Acest efect este anticipat și, de obicei, nu reprezintă un motiv de întrerupere a tratamentului. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, poate fi necesară o reducere a dozei sau o întrerupere a tratamentului cu combinația lisinopril-hidroclorotiazidă.

Stenoza de valvă aortică și mitrală / cardiomiopatia hipertrofică

La fel ca în cazul altor inhibitori ai ECA, lisinoprilul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu stenoză de valvă mitrală și la cei cu obstrucție a debitului de ieșire al ventriculului stâng, de exemplu în stenoza aortică sau în cardiomiopatia hipertrofică.

Insuficiență renală

Este posibil ca tiazidele să nu fie tipul de diuretice adecvat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală, iar la valori ale clearance-ului creatininei de 30 ml/min sau mai mici (ce corespund insuficienței renale moderate sau severe) ele sunt ineficace.

Lisinoprilul/hidroclorotiazida nu trebuie administrate la pacienți cu insuficiență renală (clearance al creatininei mai mic sau egal cu 80 ml/min) până când ajustarea treptată a dozelor componentelor individuale nu a demonstrat necesitatea utilizării dozelor prezente în comprimatele combinate.

La pacienții cu insuficiență cardiacă, hipotensiunea arterială apărută în urma inițierii tratamentului cu inhibitori ai ECA poate conduce la o deteriorare suplimentară a funcției renale. În această situație a fost raportată apariția insuficienței renale acute, de obicei reversibilă.

La anumiți pacienți cu stenoză bilaterală de arteră renală sau cu stenoză de arteră renală pe rinichi unic, care au fost tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, au fost observate creșteri ale valorilor uremiei și creatininemiei, de obicei reversibile după întreruperea tratamentului. Apariția acestor

modificări este mai probabilă la pacienții cu insuficiență renală. Există un risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale severe și a insuficienței renale dacă, suplimentar, este prezentă și hipertensiunea renovasculară. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală strictă, cu doze mici, iar ajustarea treptată a dozelor trebuie făcută cu grijă. Deoarece tratamentul cu diuretice poate fi un factor favorizant al celor relatate mai sus, funcția renală trebuie monitorizată pe parcursul primelor săptămâni de tratament cu lisinopril/hidroclorotiazidă.

Anumiți pacienți hipertensivi fără semne evidente de afecțiuni renale pre-existente au prezentat creșteri ale valorilor uremiei și creatininemiei, de obicei minore și trecătoare, în special atunci când au fost utilizate concomitent lisinopril și un diuretic. Dacă acestea apar în timpul tratamentului cu lisinopril/hidroclorotiazidă, tratamentul cu această combinație trebuie întrerupt. Acest lucru este mai probabil să apară la pacienți cu insuficiență renală preexistentă. Poate fi posibilă reluarea tratamentului cu o doză redusă sau, după caz, poate fi utilizată una dintre componente în monoterapie.

Tratament diuretic anterior

Tratamentul cu diuretice trebuie întrerupt cu 2-3 zile înaintea inițierii tratamentului cu lisinopril/hidroclorotiazidă. Dacă acest lucru nu este posibil, trebuie început tratamentul cu lisinopril în monoterapie, la doza de 5 mg.

Transplant renal

Medicamentul nu trebuie utilizat la pacienții cărora le-a fost efectuat recent un transplant renal deoarece nu există experiență la acești pacienți.

Reacții anafilactoide la pacienți care efectuează ședințe de hemodializă

Utilizarea combinației lisinopril/hidroclorotiazidă nu este indicată la pacienții care necesită ședințe de dializă din cauza insuficienței renale.

A fost raportată apariția reacțiilor anafilactoide la pacienții care efectuează anumite proceduri de hemodializă (de exemplu utilizând membrane de dializă cu flux crescut AN 69 și în cursul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) utilizând sulfat de dextran) și tratați concomitent cu un inhibitor al ECA. La acești pacienți trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unei alte clase de medicamente antihipertensive.

Reacțiile anafilactoide legate de afereza lipoproteinelor cu densitate mică (LDL)

În rare cazuri, pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în cursul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) utilizând sulfat de dextran au prezentat reacții anafilactice cu risc vital. Aceste simptome pot fi evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ECA înaintea desfășurării procedurii de afereză.

Afecțiuni hepatice

Tiazidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică sau cu boală hepatică progresivă întrucât alterări minore ale echilibrului hidroelectrolitic pot accelera instalarea comei hepatice. (vezi pct. 4.3). Rareori, utilizarea inhibitorilor ECA a fost asociată cu un sindrom ce debutează cu icter colestatic sau hepatită și evoluează până la necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul acestui sindrom nu este elucidat. Pacienții tratați cu lisinopril/hidroclorotiazidă care prezintă icter sau creșteri importante ale valorilor enzimelor hepatice trebuie să întrerupă tratamentul cu lisinopril/hidroclorotiazidă și să beneficieze de asistență medicală adecvată.

Intervenții chirurgicale/anestezie

La pacienții cărora urmează să li se efectueze o intervenție chirurgicală majoră sau în timpul anesteziei cu medicamente care provoacă hipotensiune arterială, lisinoprilul poate bloca formarea angiotensinei II

secundară eliberării compensatorii de renină. Dacă hipotensiunea arterială apare și se consideră a fi o consecință a acestui mecanism, aceasta poate fi corectată prin creșterea volemică.

Efecte metabolice și endocrine

Tratamentul cu inhibitori ai ECA și tiazide poate afecta toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei de medicamente antidiabetice, inclusiv insulină. La pacienții diabetici tratați cu medicamente antidiabetice orale sau insulină, valorile glicemiei trebuie atent monitorizate în cursul primei luni de tratament cu un inhibitor al ECA. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în cursul tratamentului cu tiazide.

Tratamentul diuretic cu tiazide se poate asocia cu creșteri ale valorilor colesterolului și trigliceridelor.

Tratamentul cu tiazide poate precipita evoluția hiperuricemiei și/sau gutei la anumiți pacienți. Cu toate acestea, lisinoprilul poate crește cantitatea de acid uric în urină și, astfel, poate atenua efectul hiperuricemic al hidroclorotiazidei.

Dezechilibre electrolitice

La fel ca în cazul oricărui pacient care urmează tratament diuretic, trebuie efectuată determinarea periodică a electroliților serici, la intervale regulate.

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot provoca dezechilibru hidric sau electrolitic (hipokaliemie, hiponatriemie și alcaloză hipoclorică). Semnele care anunță un dezechilibru hidric sau electrolitic sunt xerostomia, setea, starea de slăbiciune, letargia, somnolența, durerile sau crampele musculare, oboseala musculară, hipotensiunea arterială, oliguria, tahicardia și tulburările gastrointestinale, cum sunt grețurile sau vărsăturile. Hiponatremia de diluție poate apărea la pacienții edematoși în condiții climaterice calde. Deficitul de clor este, în general, ușor și nu necesită tratament. S-a constatat că tiazidele cresc excreția urinară de magneziu, ceea ce poate determina hipomagneziemie.

Tiazidele pot scădea excreția urinară de calciu și pot determina creșterea ușoară și intermitentă a calciului seric. Hipercalcemia marcată poate fi un semn al hiperparatiroidismului latent. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înainte de efectuarea testelor de evaluare a funcției paratiroidiene.

Potasiu seric

Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală, diabet zaharat, hipoaldosteronism și/sau la pacienții tratați cu suplimente de potasiu (inclusiv înlocuitori de sare), diuretice care economisesc potasiul, sau la pacienții care iau alte substanțe active asociate cu creșterea cantității de potasiu seric precum heparina, trimetoprim sau cotrimoxazol cunoscute și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocanților receptorilor de angiotensină, poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiul și blocanțele receptorilor pentru angiotensină-ar trebui utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitori ECA, iar monitorizarea nivelului de potasiu și funcția renală serică (vezi pct. 4.5). Dacă se consideră adecvată utilizarea concomitentă a agenților menționați mai sus, se recomandă o monitorizare regulată a potasiului seric (vezi pct. 4.5).

Pacienții diabetici

La pacienții diabetici tratați cu medicamente antidiabetice orale sau cu insulină trebuie monitorizat cu atenție controlul glicemic în prima lună de tratament cu un inhibitor al ECA (vezi pct. 4.5).

Hipersensibilitate/angioedem

La pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, inclusiv lisinopril, a fost raportată rareori apariția angioedemului la nivelul feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui. Aceste evenimente pot apărea în orice moment al tratamentului. În astfel de cazuri, tratamentul cu lisinopril trebuie întrerupt imediat și trebuie instituite măsuri corespunzătoare de monitorizare și tratament pentru a asigura dispariția completă a simptomelor înaintea externării pacientului. Chiar și în situațiile în care edemul este localizat numai la nivelul limbii, fără detresă respiratorie, pacienții pot necesita supraveghere prelungită deoarece tratamentul cu antihistaminice și corticosteroizi poate fi insuficient.

Foarte rar, au fost raportate cazuri letale determinate de angioedem asociat cu edeme laringiene sau ale limbii. La pacienții la care sunt afectate limba, glota sau laringele există probabilitatea obstrucției căilor respiratorii, în special la cei cu antecedente de intervenții chirurgicale la nivelul căilor respiratorii. În asemenea cazuri, trebuie administrată imediat terapie de urgență corespunzătoare. Aceasta poate include administrarea de adrenalină și/sau menținerea permeabilității căilor respiratorii. Pacientul trebuie ținut sub supraveghere medicală strictă până la rezolvarea completă și susținută a simptomelor.

Angioedemul intestinal a fost raportat foarte rar la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA și trebuie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților aflați sub tratament cu inhibitori ai ECA ce prezintă durere abdominală.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei determină o incidență mai mare a angioedemului la pacienții ce aparțin rasei neagră decât la cei de alte rase. Pacienții cu antecedente de angioedem care nu este legat de tratamentul cu inhibitori ai ECA pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului în timpul tratamentului cu inhibitori ai ECA (vezi pct.4.3).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată datorită riscului crescut de angioedem. Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de cilazapril. Tratamentul cu cilazapril nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai racecadotrilului, inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (de exemplu, umflarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără tulburări respiratorii) (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență la inițierea racecadotrilului, inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin la un pacient care deja ia un inhibitor ECA.

La pacienții cărora le sunt administrate tiazide, reacțiile de hipersensibilizare pot apărea cu sau fără existența unor antecedente de alergie sau de astm bronșic. A fost raportată exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic în cazul utilizării tiazidelor.

Desensibilizare

Pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul tratamentului de desensibilizare (de exemplu cu venin de *Hymenoptera*) au prezentat reacții anafilactoide susținute. La acești pacienți, aceste reacțiile au fost evitate atunci când tratamentul cu inhibitori ai ECA a fost întrerupt temporar, dar au reapărut cu ocazia repetării accidentale a provocării antigenice.

Neutropenie / Agranulocitoză

Neutropenia/agranulocitoza, trombocitopenia și anemia au fost raportate la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA. La pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori agravanți, neutropenia apare rar. Neutropenia și agranulocitoza sunt reversibile după întreruperea administrării inhibitorului ECA.

Lisinoprilul trebuie utilizat cu prudență deosebită la pacienții cu boli vasculare de colagen, la cei tratați cu imunosupresive, la cei tratați cu alopurinol sau procainamidă sau care prezintă o combinație a acestor factori, în special dacă este prezentă deja insuficiența renală. La unii dintre acești pacienți au apărut infecții grave care, în câteva cazuri, au fost rezistente la tratament antibiotic intensiv. Dacă lisinoprilul este utilizat la acești pacienți, numărul de leucocite din sânge trebuie monitorizat în mod periodic, iar pacientul trebuie instruit să raporteze orice semn de infecție.

Rasă

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei determină o incidență mai mare a angioedemului la pacienții ce aparțin rasei negre decât la cei ce aparțin altor rase. Similar altor inhibitori ai ECA, este posibil ca lisinoprilul să fie mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la pacienții ce aparțin rasei negre decât la cei ce aparțin altor rase, probabil în corelație cu o prevalență mai mare a statusului hiporeninemic la populația hipertensivă ce aparține rasei negre.

Tuse

La pacienții tratați cu inhibitori ai ECA a fost raportată tuse. În mod caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și se remite după întreruperea tratamentului. Tusea indusă de inhibitori ai ECA trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial al tusei.

Litiu

În general, administrarea concomitentă de inhibitori ai ECA și litiu nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Testul anti-doping

Hidroclorotiazida conținută în acest medicament poate produce un rezultat analitic pozitiv la un test anti-doping.

Sarcina

Nu trebuie inițiat tratamentul cu inhibitori ai ECA în timpul sarcinii. Cu excepția cazurilor în care este continuarea tratamentului cu inhibitori ai ECA este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie să treacă pe medicații anti-hipertensive alternative care au un profil de siguranță cunoscut pentru utilizarea în sarcină. Când este diagnosticată prezența sarcinii trebuie să fie imediat oprit tratamentul cu inhibitori ai ECA și, dacă este cazul, să fie instituit un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului este asociată cu incidența crescută a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și afectării funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi închis

Sulfonamidele sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincronică ce duce la efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis.

Simptomele includ debutul acut al scăderii acuității vizuale sau durerea oculară care, în mod obișnuit au apărut în câteva ore până la câteva săptămâni de la inițierea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi închis în absența tratamentului poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal constă în oprirea administrării medicamentului cât mai repede posibil. Poate fi avut în vedere tratament medical sau chirurgical prompt dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente de alergii la sulfonamide sau peniciline.

Cancer cutanat de tip non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la creșterea dozei cumulative de hidroclorotiazidă (HCTZ) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca. Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibilele măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include investigații histologice și biopsii. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

Toxicitate respiratorie acută

După administrarea de hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri grave foarte rare de toxicitate respiratorie acută, care includ sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA). Edemul pulmonar apare de obicei în câteva minute până la câteva ore după administrarea hidroclorotiazidei. La debut simptomele includ dispnee, febră, afectare pulmonară și hipotensiune. Dacă se suspectează diagnosticul de SDRA, trebuie oprit Skopryl Plus și trebuie administrat tratamentul adecvat. Hidroclorotiazida nu va fi administrată la pacienți diagnosticați cu SDRA în antecedente după tratament cu hidroclorotiazidă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente care cresc riscul de angioedem

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată deoarece crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai racecadotrilului, mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

Litiu

În timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ai ECA au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor serice ale litiului și toxicitate. Diureticele și inhibitorii ECA reduc clearance-ul renal al litiului și determină un risc crescut de toxicitate a litiului. Prin urmare, administrarea concomitentă a asocierii de lisinopril și hidroclorotiazidă cu litiu nu este recomandată, iar nivelurile serice de litiu trebuie să fie monitorizate cu atenție dacă această asocieră se dovedește a fi necesară (vezi pct. 4.4).

Diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu

Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu cilazapril poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamterenă sau amiloridă), suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu pot duce la creșteri semnificative ale potasiului seric. De asemenea, trebuie avut grijă când cilazaprilul este administrat concomitent cu alți agenți care cresc potasiul seric, cum ar fi trimetoprimul și cotrimoxazolul (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiu, cum ar fi amiloridul. Prin urmare, nu se recomandă combinarea cilazaprilului cu medicamentele menționate mai sus. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizare frecventă a potasiului seric.

Ciclosporină

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu ciclosporină, pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu. Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a ciclosporinei crește riscul leziunilor renale.

Heparina

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu heparină, pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu.

Medicamente care determină torsada vârfurilor

Din cauza riscului de hipokaliemie, administrarea concomitentă a hidroclorotiazidei și a medicamentelor care determină torsada vârfurilor, cum sunt unele antiaritmice, unele antipsihotice și alte medicamente cunoscute pentru faptul că induc torsada vârfurilor, trebuie efectuată cu prudență.

Antidepresive triciclice / antipsihotice / anestezice

Utilizarea concomitentă a anumitor medicamente anestezice, antidepresive triciclice și antipsihotice cu inhibitori ECA poate determina scăderea suplimentară a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

Medicamente antiinflamatorii nesteroidiene / medicamente antireumatice (AINS)

Administrarea cronică a AINS (inhibitori selectivi de COX-2, acid acetilsalicilic >3 g/zi și AINS neselective) poate scădea efectul antihipertensiv și diuretic al inhibitorilor ECA și al diureticelor tiazidice. AINS și inhibitorii ECA exercită un efect aditiv asupra creșterii kaliemiei și pot duce la o deteriorare a funcției renale. Acest efect este în mod normal reversibil. În cazuri rare poate apărea insuficiență renală acută, mai ales la pacienții cu funcție renală compromisă, cum sunt pacienții vârstnici și pacienții deshidratați.

Aurul

Reacțiile de tip nitritoid (simptome de vasodilație incluzând bufeuri, greață, vărsături și hipotensiune arterială, care pot fi foarte severe) în urma administrării de preparate injectabile pe bază de aur (de exemplu aurotiomalat de sodiu) au fost raportate mai frecvent la pacienții care primesc tratament cu inhibitori ai ECA.

Medicamente simpatomimetice

Medicamentele simpatomimetice pot reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

Alte medicamente antihipertensive

Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectul hipotensor al asocierii lisinopril/hidroclorotiazidă. Utilizarea împreună cu trinitrat de gliceril și cu alți nitrați sau cu alte vasodilatatoare poate duce la o scădere suplimentară a tensiunii arteriale.

Medicamente antidiabetice

Studiile epidemiologice au arătat că administrarea concomitentă de inhibitori ai ECA cu medicamente antidiabetice (insulină, antidiabetice orale) poate provoca o scădere marcată a glicemiei, cu risc de hipoglicemie. Apariția acestui fenomen pare a fi mai probabilă în timpul primelor săptămâni de tratament asociat și la pacienții cu insuficiență renală. Studiile clinice pe termen lung, controlate, cu lisinopril, nu au confirmat aceste constatări și nu exclud posibilitatea utilizării lisinoprilului la pacienții diabetici. Totuși, este recomandabil ca acești pacienți să fie monitorizați (Consultați mai jos informațiile privind medicamentele antidiabetice și diureticele tiazidice).

Amfotericină B (parenteral), carbenoxolonă, corticosteroizi, corticotrofină (ACTH) sau laxative stimulante

Hidroclorotiazida poate intensifica dezechilibrul electrolitic, în special hipokaliemia.

Săruri de calciu

Pot să apară concentrații crescute de calciu seric din cauza eliminării reduse, dacă se administrează concomitent cu diuretice tiazidice.

Glicozide cardiace

Există un risc crescut de intoxicație digitalică legată de hipokaliemia indusă de tiazide.

Colestiramină și colestipol

Acestea pot întârzia sau reduce absorbția hidroclorotiazidei. Prin urmare, diureticele sulfonamidice trebuie administrate cu cel puțin 1 oră înainte sau după 4-6 ore de la administrarea acestor medicamente.

Miorelaxante non-depolarizante (de exemplu clorură de tubocurarină)

Efectul acestor medicamente poate fi amplificat de hidroclorotiazidă.

Sotalol

Hipokaliemia indusă de tiazide poate crește riscul de apariție a aritmiei provocate de sotalol.

Alopurinol

Administrarea concomitentă de inhibitori ai ECA cu alopurinol crește riscul de apariție a leziunilor renale și poate duce la creșterea riscului de leucopenie.

Lovastatină

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu lovastatina crește riscul de apariție a hiperkaliemiei.

Citostatice, imunosupresoare, procainamidă

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA poate determina creșterea riscului de leucopenie (vezi pct. 4.4).

Alcool

Alcoolul poate spori efectul hipotensor al oricărui antihipertensiv.

Antiacide

Cauzează o scădere a biodisponibilității inhibitorilor de ECA.

Amine presoare (de exemplu epinefrină (adrenalină))

Administrarea concomitentă poate conduce la o diminuare a răspunsului la aminele presoare, însă insuficient pentru a exclude utilizarea acestora.

Barbiturice sau narcotice

Poate avea loc potențarea hipotensiunii ortostatice.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și funcția renală afectată (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Alte medicamente

Indometacinul poate diminua efectul antihipertensiv al Skopryl Plus, administrat concomitent. Efectul antihipertensiv al Skopryl Plus poate fi amplificat în cazul administrării concomitente cu alte medicamente care au probabilitatea de a cauza hipotensiune posturală.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu se recomandă utilizarea inhibitorilor ECA în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea inhibitorilor ECA în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Lisinopril

Datele epidemiologice cu privire la riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu inhibitori ai ECA este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie să treacă pe medicații anti-hipertensive alternative, care au un profil de siguranță cunoscut pentru utilizarea în sarcină. Când este diagnosticată prezența sarcinii, tratamentul cu inhibitori ECA trebuie imediat oprit și, dacă este cazul, trebuie instituit un tratament alternativ.

Este cunoscut faptul că expunerea la tratamentul cu inhibitori ai ECA în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce toxicitate fetală la om (degradarea funcției renale, oligohidramnios, întârziere a osificării craniene) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3). În cazul în care expunerea la inhibitori ai ECA a avut loc începând cu cel de-al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcției renale și a craniului. Sugarii ai căror mame au luat inhibitori ECA trebuie puși sub o observație atentă din punct de vedere al hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Hidroclorotiazidă

Experiența cu privire la utilizarea hidroclorotiazidei în timpul sarcinii, în special în primul trimestru, este limitată. Studiile la animale sunt insuficiente.

Hidroclorotiazida traversează placentă. Având în vedere mecanismul de acțiune farmacologic al hidroclorotiazidei, utilizarea sa în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină poate compromite perfuzia feto-placentară și poate cauza la făt și la nou-născut efecte cum sunt icterul, tulburarea echilibrului electrolitic și trombocitopenia.

În lipsa unui efect benefic în evoluția bolii, hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratarea edemului gestațional, hipertensiunii gestaționale sau preeclampsiei din cauza riscului implicat de volumul plasmatic scăzut și de hipoperfuzia placentară.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratarea hipertensiunii arteriale esențiale la gravide decât în rarele situații în care nu poate fi utilizat nici un alt tratament alternativ.

Alăptarea

Administrarea Skopryl Plus nu este recomandată și sunt preferabile tratamente alternative cu un profil de siguranță mai bun în ceea ce privește alăptarea, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau unui sugar născut prematur. Dacă se utilizează Skopryl plus în cursul alăptării, este necesară utilizarea celei mai mici doze.

Lisinopril

Nu sunt disponibile informații referitoare la utilizarea lisinoprilului în cursul alăptării.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida se secretă în laptele uman în cantitate mică. Diureticele tiazidice în doze mari, producând un efect diuretic intens, pot scădea producția de lapte.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

La fel ca în cazul altor antihipertensive, Skopryl Plus are influență mică sau influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În special la începutul tratamentului sau la modificarea dozei și, de asemenea, când medicamentul este folosit în combinație cu alcoolul, însă aceste efecte depind de sensibilitatea individuală.

În cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor, trebuie să se ia în considerare faptul că pot apărea ocazional amețeala sau oboseala.

4.8 Reacții adverse

Skopryl Plus este, de obicei, bine tolerat. În cadrul studiilor clinice, reacțiile adverse au fost, de obicei, ușoare și tranzitorii și în majoritatea cazurilor nu au făcut necesară întreruperea tratamentului. Reacțiile adverse care au fost observate s-au limitat la cele raportate anterior pentru lisinopril sau hidroclorotiazidă.

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate în cursul tratamentului cu lisinopril și/sau hidroclorotiazidă, cu următoarele frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt tusea, amețeala, hipotensiunea arterială și cefaleea, care pot apărea la 1 până la 10% din pacienții tratați. În cadrul studiilor clinice, reacțiile adverse au fost, de obicei, ușoare și tranzitorii, și în majoritatea cazurilor nu au necesitat întreruperea tratamentului.

Lisinopril:

Tulburări hematologice și limfatice	
Rare	Scăderea hemoglobinei, scăderea hematocritului
Foarte rare	Depresia măduvei osoase, anemie, trombocitopenie, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză (vezi pct. 4.4), anemie hemolitică, limfadenopatie, boală autoimună
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte rare	Hipoglicemie
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente	Modificări ale dispoziției
Rare	Confuzie mentală
Cu frecvență necunoscută	Simptome de tip depresiv
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Amețeli, cefalee, sincopă
Mai puțin frecvente	Parestezie, vertij, tulburări ale gustului, tulburări de somn
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	Infarct miocardic sau accident cerebrovascular, posibil secundare hipotensiunii arteriale excesive apărute la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4), palpitații, tahicardie
Tulburări vasculare	
Frecvente	Efecte ortostatice (inclusiv hipotensiune arterială ortostatică)
Mai puțin frecvente	Sindrom Raynaud
Cu frecvență necunoscută	Bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	Tuse (vezi pct. 4.4)
Mai puțin frecvente	Rinită
Foarte rare	Bronhospasm, sinuzită, alveolită alergică/pneumonie eozinofilică
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Diaree, vărsături

Mai puțin frecvente	Greață, durere abdominală și indigestie
Rare	Xerostomie
Foarte rare	Pancreatită, angioedem intestinal
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente	Valori crescute ale enzimelor hepatice și bilirubinei
Foarte rare	Hepatită – hepatocelulară sau colestatică, icter și insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4)*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Erupție cutanată tranzitorie, prurit
Rare	Hipersensibilitate/angioedem: angioedem la nivelul feței, extremităților, buzelor, limbii, gotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4), urticarie, alopecie, psoriasis.
Foarte rare	Diaforeză, pemfigus, necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, pseudolimfom cutanat**
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	Disfuncție renală
Rare	Uremie, insuficiență renală acută
Foarte rare	Oligurie/anurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente	Impotență
Rare	Ginecomastie
Tulburări endocrine	
Rare	Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente	Astenie, oboseală
Investigații diagnostice	
Mai puțin frecvente	Creșterea ureei sanguine, creșterea creatininei serice, hiperkaliemie
Rare	Hiponatremie

* În cazuri foarte rare, au fost raportate cazuri de pacienți la care evoluția nefavorabilă a hepatitei a dus la insuficiență hepatică. Pacienții cărora li s-a administrat asocierea lisinopril-hidroclorotiazidă și care prezintă icter sau creșteri importante ale valorilor enzimelor hepatice trebuie să întrerupă tratamentul cu asocierea lisinopril-hidroclorotiazidă și să beneficieze de asistență medicală adecvată.

** A fost raportat un complex de simptome care poate include una sau mai multe dintre următoarele: febră, vasculită, mialgie, artralgie/artrită, rezultate pozitive la testul pentru anticorpi antinucleari (ANA),

viteză crescută de sedimentare a hematiilor (VSH), eozinofilie și leucocitoză, erupție cutanată tranzitorie, fotosensibilitate sau alte manifestări dermatologice.

Hidroclorotiazidă :

Infecții și infestări	
Cu frecvență necunoscută	Sialadenită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
Cu frecvență necunoscută	Cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase)*
Tulburări hematologice și limfatice	
Cu frecvență necunoscută	Leucopenie, neutropenie / agranulocitoză, trombocitopenie, anemie aplastică, anemie hemolitică, depresia măduvei osoase
Tulburări metabolice și de nutriție	
Cu frecvență necunoscută	Anorexie, hiperglicemie, glicozurie, hiperuricemie, dezechilibru electrolitic (inclusiv hiponatriemie, hipokaliemie, alcaloză hipocloremică și hipomagneziemie), creșteri ale valorilor colesterolului și trigliceridelor, gută, pierderea apetitului alimentar
Tulburări psihice	
Cu frecvență necunoscută	Agitație, depresie, tulburări de somn
Tulburări ale sistemului nervos	
Cu frecvență necunoscută	Parestezie, stare confuzională
Tulburări oculare	
Cu frecvență necunoscută	Xantopsie, vedere încețoșată tranzitorie, miopie acută, glaucom acut cu unghi închis, efuziune coroidiană
Tulburări acustice și vestibulare	
Cu frecvență necunoscută	Vertij
Tulburări cardiace	
Cu frecvență necunoscută	Hipotensiune arterială posturală
Tulburări vasculare	
Cu frecvență necunoscută	Angeită necrozantă (vasculită, vasculită cutanată)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte rare	Sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA) (vezi pct 4.4)

Cu frecvență necunoscută	Detresă respiratorie (include pneumonită și edem pulmonar)
Tulburări gastro-intestinale	
Cu frecvență necunoscută	Iritație gastrică, diaree, constipație, pancreatită
Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută	Icter (icter colestatic intrahepatic)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Cu frecvență necunoscută	Reacții de fotosensibilitate, erupție cutanată tranzitorie, reacții similare lupusului eritematos cutanat, reactivarea lupusului eritematos cutanat, urticarie, reacții anafilactice, necroliză epidermică toxică, purpura
Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și osos	
Cu frecvență necunoscută	Spasme musculare, slăbiciune musculară
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Cu frecvență necunoscută	Disfuncție renală, nefrită interstițială
Tulburări generale	
Cu frecvență necunoscută	Febră, slăbiciune

*Cancer cutanat de tip non-melanom: Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro.
[Website:www.anm.ro](http://www.anm.ro)

4.9 Supradozaj

Datele disponibile privind supradozajul la om sunt limitate. Simptomele asociate supradozajului cu inhibitori ai ECA pot include hipotensiune arterială, șoc circulator, tulburări electrolitice, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse.

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj este soluția salină normală, administrată în perfuzie intravenoasă. Dacă apare hipotensiunea arterială, pacientul trebuie așezat în poziție supină. Dacă este disponibil, poate fi luat în considerare tratamentul cu angiotensină II în perfuzie intravenoasă și/sau cu catecolamine administrate intravenos. Dacă a avut loc ingerarea recent, luați măsuri având ca scop eliminarea lisinoprilului (de exemplu emeză, lavaj gastric, administrarea de absorbante și sulfat de sodiu).

Lisinoprilul poate fi îndepărtat din circulația sistemică prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Utilizarea unui pacemaker este indicată în cazul bradicardiei rezistente la tratament. Semnele vitale, valorile concentrației plasmatică a electroliților și ale creatininemiei trebuie monitorizate frecvent.

Simptomele suplimentare ale supradozajului cu hidroclorotiazidă sunt diureza crescută, reducerea gradului de conștiență (inclusiv comă), convulsii, pareză, aritmii cardiace și insuficiență renală.

Bradycardia sau reacțiile vagale ample trebuie tratate prin administrare de atropină.

Dacă a fost administrată și digitală, hipokaliemia poate accentua aritmiile cardiace.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, inhibitori ECA, asocieri, codul ATC: C09BA03.

Skopryl Plus prezintă activitate antihipertensivă și diuretică. Lisinoprilul și hidroclorotiazida au fost utilizate în monoterapie și în asociere pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, efectele acestora fiind aproximativ aditive.

Lisinoprilul este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA). Inhibarea formării de angiotensină II determină vasodilatație și scăderea tensiunii arteriale.

Hidroclorotiazida este un diuretic și un medicament antihipertensiv. Utilizarea numai a acestui medicament determină creșterea secreției de renină. Cu toate că lisinoprilul în monoterapie are efect antihipertensiv, chiar și la pacienții cu hipertensiune arterială hiporeninemică, administrarea concomitentă de hidroclorotiazidă determină o scădere suplimentară a tensiunii arteriale. Lisinoprilul atenuează pierderea de potasiu asociată hidroclorotiazidei.

Două studii majore, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiul global privind administrarea continuă a telmisartan în monoterapie și în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/ Nefropatia diabetică Veterans Affairs)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și unui blocant al receptorilor de angiotensină II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu privind aliskiren administrat pentru tratarea diabetului zaharat de tip 2, utilizând criterii de evaluare finale cardiovasculare și privind afectarea renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesele din cauze cardiovasculare și accident vascular cerebral au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală) fiind raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Cancer cutanat de tip non-melanom: Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg cumulativ) Text nou în informațiile referitoare la produs – Extrase din recomandările PRAC privind semnalele EMA/PRAC/621109/2018 Pagina 5/6 au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (Î 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (Î 95 %: 3,68- 4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asociere între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă-răspuns, cu un RR de 2,1 (Î 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Lisinopril

Absorbție

În cadrul studiilor clinice, concentrațiile serice maxime ale lisinoprilului au fost atinse în aproximativ 6 până la 8 ore după administrarea orală. Perioada de scădere a concentrațiilor serice a fost caracterizată de o fază terminală prelungită, care nu a contribuit la acumularea medicamentului. Această fază terminală reprezintă, probabil, legarea saturabilă de ECA și nu a fost proporțională cu doza. Pe baza recuperării din urină în cadrul studiilor clinice, valoarea absorbției lisinoprilului este de aproximativ 25%. Absorbția lisinoprilului nu a fost influențată de prezența alimentelor în tractul gastrointestinal.

Distribuție

Lisinoprilul nu pare să se lege de alte proteine plasmatic. Studiile la animale indică faptul că lisinoprilul traversează în mică măsură, bariera hematoencefalică.

Metabolizare

Lisinoprilul nu prezintă o metabolizare semnificativă

Eliminare

Lisinoprilul este excretat în stare nemodificată în principal prin urină.

În cazul administrării de doze repetate, lisinoprilul a prezentat un timp efectiv de înjumătățire a acumulării de 12 ore.

La pacienții cu insuficiență renală, eliminarea lisinoprilului a fost similară cu cea de la pacienții cu funcție renală normală până la punctul la care viteza de filtrare glomerulară ajunge la valoarea de 30 ml/minut sau mai mică; dincolo de acest punct, valorile maxime și minime ale concentrației lisinoprilului au crescut iar timpul până la atingerea stării de echilibru a fost, uneori, prelungit.

Nu s-au constatat interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic în cazul utilizării concomitente a lisinoprilului cu propranolol, digoxin sau hidroclorotiazidă.

Hidroclorotiazidă

Atunci când au fost urmărite concentrațiile plasmatice ale hidroclorotiazidei timp de cel puțin 24 de ore, s-a constatat variația timpului de înjumătățire plasmatică între 5,6 și 14,8 ore. Hidroclorotiazida nu este metabolizată dar se elimină rapid pe cale renală. Cel puțin 61% din doza orală este eliminată sub formă nemodificată în decurs de 24 ore. Hidroclorotiazida traversează bariera fetoplacentară dar nu și bariera hematoencefalică.

Administrarea concomitentă a unor doze multiple de lisinopril și hidroclorotiazidă are un efect slab sau nu are nici un efect asupra biodisponibilității acestor medicamente. Comprimatul combinat reprezintă echivalentul biologic al administrării concomitente a celor două entități separate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)

Hidrogenofosfat de calciu anhidru

Amidon de porumb

Amidon de porumb pregelatinizat

Povidonă K 25

Stearat de magneziu

Pigment de oxid de fer brun 75 (E 172) (conține oxid negru de fer (E 172) și oxid roșu de fer (E 172)).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din Aluminiu/PVC.

Comprimatele de Skopryl Plus 20 mg/12,5 mg sunt disponibile în ambalaje de câte 30 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9541/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări : August 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2023