КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20210039/71/40
Разрешение № 63404-6 30-08-2023
BG/MA/MP - ...../.....
Одобрение № ...../.....

Скоприл Комбо 10 mg/5 mg таблетки
Skopryl Combo 10 mg/5 mg tablets
Скоприл Комбо 20 mg/10 mg таблетки
Skopryl Combo 20 mg/10 mg tablets
Скоприл Комбо 20 mg/5 mg таблетки
Skopryl Combo 20 mg/5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Скоприл Комбо 10 mg/5 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 10 mg лизиноприл (като дихидрат) и 5 mg амлодипин (като безилат).

Скоприл Комбо 20 mg/10 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 20 mg лизиноприл (като дихидрат) и 10 mg амлодипин (като безилат).

Скоприл Комбо 20 mg/5 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 20 mg лизиноприл (като дихидрат) и 5 mg амлодипин (като безилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Скоприл Комбо 10 mg/5 mg таблетки
Кръгли, бели до почти бели, плоски таблетки с диаметър 8,00 ± 0,15 mm, с фасетка и делителна черта от едната страна и с гравиран надпис „L A“ от другата страна.
Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно гълтане, а не за разделяне на равни дози.

Скоприл Комбо 20 mg/10 mg таблетки
Кръгли, бели до почти бели, двойноизпъкнали таблетки с диаметър 11,00 ± 0,15 mm, с делителна черта от едната страна и с гравиран надпис „L A 2“ от другата страна.
Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Скоприл Комбо 20 mg/5 mg таблетки
Кръгли, бели до почти бели, двойноизпъкнали таблетки с диаметър 11,00 ± 0,15 mm, с делителна черта от едната страна и с гравиран надпис „L A 1“ от другата страна.
Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно гълтане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ • ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Скоприл Комбо е показан като заместителна терапия за възрастни пациенти, чието кръвно налягане е контролирано в достатъчна степен с лизиноприл и амлодипин, приемани едновременно при еднакво ниво на дозиране.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е една таблетка дневно. Максималната дневна доза е една таблетка. По принцип комбинираните препарати с фиксирани дози не са подходящи за начална терапия.

Скоприл Комбо 10 mg/5 mg таблетка е показан само за пациенти, при които оптималната поддържаща доза лизиноприл и амлодипин е титрирана на 10 mg и 5 mg.

Скоприл Комбо 20 mg/10 mg таблетка е показан само за пациенти, при които оптималната поддържаща доза лизиноприл и амлодипин е титрирана на 20 mg и 10 mg.

Скоприл Комбо 20 mg/5 mg таблетка е показан само за пациенти, при които оптималната поддържаща доза лизиноприл и амлодипин е титрирана на 20 mg и 5 mg.

Ако се наложи коригиране на дозата, може да се обмисли титриране на дозата на отделните съставки.

Специални популации

Бъбречно увреждане
За да се намери оптималната начална и поддържаща доза при пациенти с бъбречно увреждане, пациентите трябва да се титрират индивидуално, използвайки отделните съставки лизиноприл и амлодипин.
Необходимо е проследяване на бъбречната функция и на нивата на калий и натрий в серума по време на терапията със Скоприл Комбо. При влошаване на бъбречната функция употребата на Скоприл Комбо трябва да се прекрати и да се замени с отделните съставки, коригирани по подходящ начин. Амлодипин не може да се диализира.

Чернодробно увреждане
Не са установени препоръки за дозиране при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане и затова изборът на доза трябва да бъде направен внимателно, като се започне от долната граница на дозовия диапазон (вж. точки 4.4 и 5.2). За да се намери оптималната начална и поддържаща доза при пациенти с чернодробно увреждане, пациентите трябва да се титрират индивидуално, използвайки отделните съставки лизиноприл и амлодипин.
Фармакокинетиката на амлодипин не е проучвана при пациенти с тежко чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се титрира бавно.

Педиатрична популация (< 18 години)
Безопасността и ефикасността на Скоприл Комбо в педиатричната популация на възраст до 18 години не са установени.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Старческа възраст (> 65 години)
Пациентите в старческа възраст трябва да бъдат лекувани с голямо внимание.
В клиничните проучвания не са установени промени на ефикасността или безопасността на амлодипин или лизиноприл, свързани с възрастта. За да се намери оптималната поддържаща доза при пациенти в старческа възраст, те трябва да се титрират индивидуално, използвайки отделните съставки лизиноприл и амлодипин.

Начин на приложение
Само за перорална употреба.

Тъй като храната не оказва влияние върху абсорбцията, Скоприл Комбо таблетка може да се приема независимо от храненето.

4.3 Противопоказания

Свързани с лизиноприл
- свръхчувствителност към лизиноприл или към някой друг инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE);
- анамнеза за ангиоедем, свързан с предишна терапия с ACE инхибитор;
- наследствен или идиопатичен ангиоедем;
- втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);
- едновременната употреба на Скоприл Комбо таблетка с лекарствени продукти, съдържащи алискирен, е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- едновременна употреба с терапия със сакубитрил/валсартан. Скоприл Комбо не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

Свързани с амлодипин
- свръхчувствителност към амлодипин или към други дихидропиридинови производни;
- тежка хипотония;
- шок (включително кардиогенен шок);
- обструкция на изходния тракт на лявата камера (високостепенна аортна стеноза);
- хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.

Свързани със Скоприл Комбо таблетка
Всички противопоказания, свързани с всяка отделна съставка, изброени по-горе, се отнасят и за фиксираната комбинация.
- Свръхчувствителност към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Всички предупреждения, свързани с всяка отделна съставка, изброени по-долу, трябва да се вземат предвид и за фиксираната комбинация Скоприл Комбо.

Свързани с лизиноприл

Симптоматична хипотония
Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипертония. При пациенти с хипертония, приемащи лизиноприл, е по-вероятно да възникне хипотония, ако

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

обемът течности в тялото на пациента е намален, например при диуретична терапия, диета с ограничен прием на сол, диализа, диария или повръщане, или е налице тежка ренин-зависима хипертония (вж. точка 4.5 и точка 4.8). Наблюдавана е симптоматична хипертония при пациенти със сърдечна недостатъчност, със или без свързана с нея бъбречна недостатъчност. Най-голяма е вероятността за възникването ѝ при пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност като реакция от употребата на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане. При пациенти с повишен риск от симптоматична хипотония започването на терапията и коригирането на дозата трябва да бъдат следени внимателно. Подобни съображения се прилагат при пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчносъдова болест, при които прекомерното понижаване на кръвното налягане може да доведе до миокарден инфаркт или мозъчносъдов инцидент.

Ако се появи хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и, ако е необходимо, да се приложи интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. Преходният хипотензивен отговор не е противопоказание за прилагане на следващи дози, което обикновено може да стане без затруднения, когато кръвното налягане се повиши след увеличаване на обема на кръвта.
При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, употребата на лизиноприл може да доведе до допълнително понижаване на системното кръвно налягане. Този ефект е предвидим и обикновено не е причина за прекратяване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да се наложи намаляване на дозата или прекратяване на приема на лизиноприл.

Хипотония при остър миокарден инфаркт
При пациенти с остър миокарден инфаркт, които са изложени на риск от по-нататъшно сериозно хемодинамично влошаване след лечение с вазодилататор, не трябва да се започва лечение с лизиноприл. Това са пациенти със систолно кръвно налягане 100 mmHg или по-ниско, или такива в кардиогенен шок. През първите 3 дни след инфаркта дозата трябва да бъде намалена, ако систолното кръвно налягане е 120 mmHg, или по-ниско. Поддържащите дози трябва да бъдат намалени до 5 mg или, временно, до 2,5 mg, ако систолното кръвно налягане е 100 mmHg, или по-ниско. Ако хипотонията продължава (систолно кръвно налягане, по-малко от 90 mmHg за повече от 1 час), приемът на лизиноприл трябва да се прекрати.

Аортна и митрална клапна стеноза/хипертрофична кардиомиопатия
Както и останалите ACE инхибитори, лизиноприл трябва да се прилага внимателно при пациенти с митрална клапна стеноза и обструкция в изхода на лявата камера като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

Бъбречно увреждане
При бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 80 ml/min) началната доза лизиноприл трябва да се коригира според креатининовия клирънс на пациента и след това – като функция от отговора на пациента към лечението. Част от обичайната медицинска практика за тези пациенти е извършването на рутинно следене на стойностите на калий и креатинин.
При пациенти със сърдечна недостатъчност появата на хипотония след започване на терапия с ACE инхибитори може да доведе до допълнително увреждане на бъбречната функция. В такива случаи се съобщава за остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима.
При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или със стеноза на артерията към единствен бъбрек, които са били лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, са наблюдавани повишени стойности на кръвната урея и серумния креатинин, които обикновено са обратими след прекратяване на терапията. Това е особено вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако е налице и реноваскуларна хипертония, съществува повишен риск от тежка

хипотония и бъбречна недостатъчност. При тези пациенти лечението трябва да започне под внимателно медицинско наблюдение, с ниски дози и при внимателно титриране на дозата. Тъй като лечението с диуретици може да бъде допринасящ фактор за изложеното по-горе, то трябва да бъде спряно, а бъбречната функция – да бъде наблюдавана през първите седмици от терапията с лизиноприл.
При някои пациенти с хипертония без признаци на съществуваща бъбречна съдова болест се развива увеличаване на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено малко и преходно, особено когато лизиноприл се прилага едновременно с диуретик. По-вероятно е това да се случи при пациенти със съществуващо бъбречно увреждане. Може да се наложи намаляване на дозата и/или прекъсване на приема на диуретик и/или лизиноприл.
Не трябва да се започва лечение с лизиноприл при пациенти с остър миокарден инфаркт и с данни за бъбречна дисфункция, дефинирана като серумна концентрация на креатинин над 177 micromol/l и/или протеинурия над 500 mg/24 часа. Ако по време на лечението с лизиноприл се развие бъбречна дисфункция (серумна концентрация на креатинин над 265 micromol/l или удвояване на стойността преди лечението), лекарят трябва да обмисли прекратяване на приема на лизиноприл.

Свръхчувствителност, ангиоедем
Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса се съобщава рядко при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително лизиноприл. Той може да възникне по всяко време на терапията. В такива случаи приемът на лизиноприл трябва да се прекрати незабавно и да се започне подходящо лечение и наблюдение, за да се гарантира пълно отзвучаване на симптомите преди изписването на пациента. Дори в случаите, при които има подуване само на езика, без дихателна недостатъчност, може да се наложи продължително наблюдение на пациентите, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно.
Много рядко се съобщава за смъртни случаи поради ангиоедем, свързан с оток на ларинкса или оток на езика. Възможно е пациентите, при които има засягане на езика, глотиса или ларинкса, да получат обструкция на дихателните пътища, особено тези с анамнеза за хирургична операция на дихателните пътища. В такива случаи спешната терапия трябва да се започне незабавно. Тя може да включва прилагане на адреналин и/или поддържане на проходимостта на дихателните пътища. Пациентът трябва да бъде поставен под внимателно медицинско наблюдение, докато не настъпи пълно и трайно отзвучаване на симптомите.
Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим причиняват ангиоедем с по-голяма честота при чернокожи пациенти, отколкото при нечернокожи такива.
Пациентите с анамнеза за ангиоедем, несвързан с терапията с АСЕ инхибитор, може да са изложени на повишен риск от ангиоедем, докато приемат АСЕ инхибитор (вж. точка 4.3).

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишения риск от ангиоедем. Лечението със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза лизиноприл. Лечението с лизиноприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. подуване на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5). Необходимо е да се подходи с повишено внимание при започване на лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор.

Анафилактоидни реакции при пациенти на хемодиализа
Съобщава се за анафилактоидна реакция при пациенти, диализирани с високопропускливи мембрана (напр. AN 69) и едновременно с това лекувани с АСЕ инхибитор. При тези пациенти се

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

препоръчва да се използва различен вид диализна мембрана или различен клас антихипертензивно средство.

Анафилактоидни реакции по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL-афереза)
Пациенти, приемащи ACE инхибитори по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL-афереза) с декстран сулфат, рядко получават животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции се избягват, като временно се спира терапията с ACE инхибитор преди всяка афереза.

Десенсибилизация
Пациенти, приемащи ACE инхибитори по време на десенсибилизация (напр. *Hymenoptera venom*), поддържат анафилактоидни реакции. При същите пациенти тези реакции са избегнати при временно спиране на ACE инхибиторите, но са се появили отново при неволно повторно приложение на лекарствения продукт.

Чернодробна недостатъчност
Много рядко ACE инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациентите, приемащи лизиноприл, при които се развива жълтеница или има изразено повишаване на чернодробните ензими, трябва да спрат лизиноприл и да преминат подходящо медицинско проследяване.

Неутропения/агранулоцитоза
Съобщава се за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия при пациенти, приемащи ACE инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори рядко се появява неутропения. Неутропенията и агранулоцитозата са обратими след спиране на ACE инхибитора. Лизиноприл трябва да се използва с изключително внимание при пациенти с колагеноза на съдовете, имуносупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид или комбинация от тези усложняващи фактори, особено ако бъбречната функция е предварително увредена. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в някои случаи не се поддават на интензивна антибиотична терапия. Ако се използва лизиноприл при такива пациенти, се препоръчва периодично следене на броя на белите кръвни клетки, а пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщават за всеки признак на инфекция.

Двойна блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS)
Съществуват доказателства, че едновременната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и увреждане на бъбречната функция (включително риска от остра бъбречна недостатъчност). Затова двойната блокада на RAAS чрез комбинирана употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 5.1).
Ако двойната блокада се счита за абсолютно необходима, трябва да се извършва само под наблюдението на специалист при често и внимателно следене на бъбречната функция, нивата на електролитите и кръвното налягане.
ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Етнически разлики
Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим причиняват ангиоедем с по-голяма честота при чернокожи пациенти, отколкото при нечернокожи такива.
Както и останалите ACE инхибитори, лизиноприл може да бъде по-малко ефективен за понижаване на кръвното налягане при чернокожите пациенти, отколкото при нечернокожите.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

вероятно поради по-голямото разпространение на състоянията с ниски нива на ренин при популацията на чернокожите пациенти с хипертония.

Кашлица
При употреба на АСЕ инхибитори се съобщава за кашлица. Характерно е, че тя е непродуктивна, продължителна е и отзвучава след прекратяване на терапията. Индуцираната от АСЕ инхибитор кашлица трябва да се разглежда като част от диференциалната диагноза на кашлица.

Хирургична интервенция/анестезия
При пациенти, на които се правят големи хирургични операции, или по време на анестезия със средства, причиняващи хипотония, лизиноприл може да блокира образуването на ангиотензин II вторично на компенсаторното отделяне на ренин.
При поява на хипотония, която се счита като резултат от този механизъм, тя може да се коригира чрез увеличаване на обема на кръвта.

Серумен калий
АСЕ инхибиторите могат да причинят хиперкалиемия, тъй като инхибират отделянето на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. Хиперкалиемия може да възникне обаче и при пациенти с нарушена бъбречна функция или с диабет и/или при пациенти, приемащи едновременно калиеви добавки (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид) и други лекарствени продукти, които повишават серумния калий (напр. хепарин, триметоприм и котримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол), и по-специално антагонисти на алдостерон или ангиотензин рецепторни блокери. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин рецепторните блокери трябва да се използват с повишено внимание при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, а серумният калий и бъбречната функция трябва да бъдат следени (вж. точка 4.5).

Диабет
При пациенти с диабет, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин, гликемичният контрол трябва да се следи внимателно през първия месец на лечение с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.5).

Литий
Едновременната употреба на литий и лизиноприл обикновено не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Бременност
По време на бременност не трябва да се започва лечение с АСЕ инхибитори. Освен когато продължаването на терапията с АСЕ инхибитор се смята за наложително, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се преустанови незабавно. Ако е необходимо, трябва да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Свързани с амлодипин

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не са установени.

Сърдечна недостатъчност
Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. В дългосрочно, плацебо-контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

(клас III и IV по NYHA) съобщаваната честота на белодробен оток е била по-висока в групата, лекувана с амлодипин, отколкото в групата на плацебо (вж. точка 5.1). Блокери на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от бъдещи сърдечносъдови събития и смъртност.

Чернодробно увреждане
Полуживотът на амлодипин е удължен, а стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция. Не са установени препоръки за дозиране. Следователно амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се прояви внимание както в началото на лечението, така и при повишаване на дозата. При пациенти с тежко чернодробно увреждане може да се наложи бавно титриране на дозата и внимателно следене.

Старческа възраст
Повишаването на дозата при пациенти в старческа възраст трябва да се извършва с изключително внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане
Амлодипин може да се използва при такива пациенти в нормални дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречното увреждане. Амлодипин не може да се диализира.

Скоприл Комбо съдържа натрий
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в таблетка, т.е. може да се каже, че практически съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, свързани с лизиноприл

Антихипертензивни средства
Антихипертензивният ефект на лизиноприл може да бъде усилен от други, едновременно прилагани антихипертензивни средства (напр. глицерил тринитрат и други нитрати или други вазодилататори).
Данните от клиничните проучвания показват, че двойната блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS) в комбинация с ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен е по-вероятно да предизвика нежелани реакции, включително хипотония, хиперкалиемия и нарушена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност), отколкото използването на отделно средство, действащо върху RAAS (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем
Едновременната употреба на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като повишава риска от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4).
Едновременната употреба на ACE инхибитори с mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) или неутрални ендопептидазни (NEP) инхибитори (напр. рацекадотрил), тъканен плазминоген активатор или вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Диуретици
При добавяне на диуретик към терапията на пациент, приемащ лизиноприл, антихипертензивният ефект обикновено е адитивен. Пациентите, които вече приемат диуретици, особено тези с

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

отскоро назначена диуретична терапия, понякога могат да получат прекомерно понижаване на кръвното налягане, когато се добави лизиноприл.
Възможността за възникване на симптоматична хипотония при лизиноприл може да бъде сведена до минимум, като се прекрати приемът на диуретика преди започване на лечението с лизиноприл (вж. точка 4.4 и точка 4.2).

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий
Въпреки че серумният калий обикновено остава в рамките на нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с лизиноприл, може да възникне хиперкалиемия. Употребата на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, може да доведе до значително повишаване на серумния калий, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция. Трябва също да се внимава, когато лизиноприл се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че действат като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Поради това не се препоръчва комбиниране на лизиноприл с гореспоменатите лекарства. Ако е показана едновременна употреба, трябва да се използват с повишено внимание и при често следене на серумния калий (вж. точка 4.4).

Ако лизиноприл се прилага с калий-губещ диуретик, индуцираната от диуретика хипокалиемия може да бъде облекчена.

Циклоспорин
При едновременна употреба на АСЕ инхибитори и циклоспорин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се следене на серумния калий.

Хепарин
При едновременна употреба на АСЕ инхибитори и хепарин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се следене на серумния калий.

Литий
При едновременно приложение на литий и АСЕ инхибитори се съобщава за обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност. Едновременната употреба на тиазидни диуретици може да увеличи риска от токсичност на лития и да засили вече повишената му токсичност с АСЕ инхибитори.
Употребата на лизиноприл с литий не се препоръчва, но ако комбинацията се окаже необходима, трябва да се извършва внимателно следене на серумните нива на лития (вж. точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ), включително ацетилсалицилова киселина в дози ≥ 3 g/ден
Едновременната употреба на АСЕ инхибитори и НСПВЛ (напр. ацетилсалицилова киселина, използвана в противовъзпалителна схема на дозиране, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСПВЛ) може да намали антихипертензивния ефект. Едновременната употреба на АСЕ инхибитори и НСПВЛ може да увеличи риска от влошаване на бъбречната функция – включително остра бъбречна недостатъчност – и повишени серумни нива на калий, особено при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Комбинацията трябва да се използва внимателно, особено при пациенти в старческа възраст. Препоръчва се следене на бъбречната функция и подходящо хидратиране на пациентите в началото на лечението и периодично по време на лечението.

Злато

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Нитритоидни реакции (симптоми на вазодилатация, зачервяване, гадене, замаяност и хипотония, които могат да бъдат много тежки) след инжекции, съдържащи злато (например натриев ауротиомалат), се съобщават по-често при пациенти, приемащи едновременно терапия с АСЕ инхибитор.

Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици
Едновременната употреба на някои анестетични лекарствени продукти, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ инхибитори може да доведе до по-голямо намаляване на кръвното налягане (вж. точка 4.4).

Симпатикомиметици
Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

Антидиабетни средства
Епидемиологични проучвания показват, че едновременното приложение на АСЕ инхибитори и антидиабетни лекарства (инсулини, перорални хипогликемични средства) може да предизвика засилване на ефекта на понижаване на кръвната захар с риск от хипогликемия. По-вероятно е този феномен да настъпи през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.

Ацетилсалицилова киселина, тромболитици, бета-блокери, нитрати
Лизиноприл може да се използва едновременно с ацетилсалицилова киселина (в дозите, определени за приложение в кардиологията), тромболитици, бета-блокери и/или нитрати.

Взаимодействия, свързани с амлодипин

Ефект на други лекарствени продукти върху амлодипин

CYP3A4 инхибитори
Едновременната употреба на амлодипин със силни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолови противогъбични продукти, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значително увеличаване на експозицията на амлодипин, което да повиши риска от хипотония. Клиничната значимост на тези фармакокинетични промени може да е по-голяма при пациенти в старческа възраст. Препоръчва се клинично наблюдение на пациентите, при което може да се наложи коригиране на дозата.

Кларитромицинът е инхибитор на CYP3A4. При пациенти, лекувани едновременно с кларитромицин и амлодипин, съществува по-голям риск от възникване на хипотония. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите, при които амлодипин се прилага едновременно с кларитромицин.

CYP3A4 индуктори
Едновременната употреба на известни индуктори на CYP3A4 може да промени плазмената концентрация на амлодипин. Поради това кръвното налягане трябва да се следи и да се обмисли коригиране на дозата както по време на едновременната употреба, така и след нея, особено със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион [*Hypericum perforatum*]).

Не се препоръчва приложение на амлодипин с грейпфрут или със сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши, което да доведе до засилване на ефектите на намаляване на кръвното налягане.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Дантролен (инфузия)
При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечносъдов колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия използването на блокери на калциевите канали като амлодипин трябва да се избягва при пациенти, предразположени към злокачествена хипертермия, и при лечението на злокачествена хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Ефектите на понижаване на кръвното налягане на амлодипин се наслагват към понижаващите кръвното налягане ефекти на други лекарствени средства с антихипертензивни свойства.

Такролимус
Съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта при едновременна употреба с амлодипин, но фармакокинетичният механизъм на това взаимодействие все още не е напълно известен. За да се избегне токсичност от страна на такролимус при пациенти, приемащи амлодипин по време на терапията с такролимус, трябва да се следи о ниво на такролимус в кръвта и да се коригира дозата на такролимус, ако е необходимо.

mTOR (мишена на рапамицина при бозайниците) инхибитори
mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на CYP3A. Амлодипин е слаб CYP3A инхибитор. Едновременната употреба на амлодипин с mTOR инхибитори може да увеличи експозицията на mTOR инхибитори.

Циклоспорин
Не са провеждани проучвания за лекарствените взаимодействия с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или при други групи пациенти с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, при които се наблюдава увеличаване на вариабилната минимална концентрация (средно 0 – 40%) на циклоспорин. Трябва да се обмисли следене на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация, които провеждат лечение с амлодипин, а дозата на циклоспорин трябва да се намали, ако е необходимо.

Симвастатин
Едновременното приложение на многократни дози по 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин води до повишаване на експозицията на симвастатин със 77% в сравнение със самостоятелното приложение на симвастатин. Дозата на симвастатин трябва да се намали на 20 mg дневно при пациенти, приемащи амлодипин.

В клинични проучвания за взаимодействията амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на Скоприл Комбо не се препоръчва по време на първия триместър на бременността и е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността.

Липсва опит за употребата на лизиноприл и амлодипин при бременни жени от адекватно контролирани клинични проучвания. Въпреки това употребата и на двете активни вещества по време на бременност или не се препоръчва, или е противопоказана (за специфични подробности за

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

всяко вещество вижте по-долу).

Когато се установи бременност, лечението със Скоприл Комбо трябва да се преустанови незабавно. Ако е необходимо, трябва да се започне алтернативна терапия (вж. точка 4.4).
По време на бременност не трябва да се започва лечение със Скоприл Комбо. Освен когато продължаването на лечението със Скоприл Комбо таблетки се смята за наложително, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност по време на бременност.

Свързани с лизиноприл

Употребата на АСЕ инхибитори не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АСЕ инхибитори е противопоказана по време на втория и третия триместър (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните доказателства относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни, въпреки че малко увеличение на риска не може да бъде изключено. Освен когато продължаването на терапията с АСЕ инхибитор се смята за наложително, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се преустанови незабавно и, ако е необходимо, трябва да се започне алтернативна терапия.
Известно е, че експозицията на терапия с АСЕ инхибитори по време на втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа в случай, че експозицията на АСЕ инхибитор е станала през втория триместър на бременността и след това. Новородените, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Свързани с амлодипин

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена.
В проучвания при животни е наблюдавана репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3). Употреба по време на бременност се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато болестта сама по себе си носи по-голям риск за майката и плода.

Кърмене
Няма налична информация относно употребата на лизиноприл по време на кърмене.
Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3 – 7%, но не повече от 15%. Ефектите на амлодипин при кърмачета не са известни.
Употребата на Скоприл Комбо не се препоръчва по време на кърмене, а се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установени профили на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено бебе.

Фертилитет
Липсва опит за ефекта на лизиноприл и амлодипин върху фертилитета от адекватно контролирани клинични проучвания.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Свързани с амлодипин

Съобщава се за обратими биохимични промени в главичките на сперматозоидите при някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали. Клиничните данни относно потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета са недостатъчни. В едно проучване при плъхове са открити нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Свързани с лизиноприл
При шофиране на превозни средства или работа с машини трябва да се има предвид, че понякога може да се получи замаяност или умора.

Свързани с амлодипин
Амлодипин може да повлияе в малка степен или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. При пациенти, страдащи от замаяност, главоболие, умора или гадене, способността за реагиране може да бъде нарушена. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

Въз основа на гореизложеното Скоприл Комбо може да окаже влияние върху способността за шофиране и работа с машини (особено в ранния етап на лечението).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

По време на контролирано клинично проучване (n = 195) честотата на нежеланите реакции не е по-висока при участници, получаващи и двете активни вещества едновременно, отколкото при пациенти на монотерапия. Нежеланите реакции съответстват на съобщаваните преди това при амлодипин и/или лизиноприл. Нежеланите реакции обикновено са леки, преходни и рядко са основание за прекратяване на лечението. Най-честите нежелани реакции при комбинацията са главоболие (8%), кашлица (5%) и замаяност (3%).

Честотите са определени според следната конвенция: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяка категория в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

По време на независимото лечение с лизиноприл и амлодипин са съобщени следните нежелани лекарствени реакции:

Системо-органен клас	**Честота**	**НЛР при лизиноприл**	**НЛР при амлодипин**
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Намаляване на концентрацията на хемоглобина, намаляване на стойностите на хематокрита	
	Много	Потискане на костния	Тромбоцитопения.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

	редки	мозък, агранулоцитоза (вж. точка 4.4), левкопения, неутропения, тромбоцитопения, хемолитична анемия, анемия, лимфаденопатии	левкопения
Нарушения на имунната система	Много редки	Автоимунни нарушения	Алергични реакции
	С неизвестна честота	Анафилактична/анафилактоидна реакция	
Нарушения на ендокринната система	Редки	Неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)	
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Хипогликемия	Хипергликемия
Психични нарушения	Нечести	Промени в настроението, нарушения на съня, халюцинации	Инсомния, промени в настроението (включително тревожност), депресия
	Редки	Психична объркан ов	Объркване
	С неизвестна честота	Депресия	
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност, главоболие	Сънливост, замаяност, главоболие (особено в началото на лечението)
	Нечести	Вертиго, парестезия, дисгеузия	Синкоп, тремор, дисгеузия, хипестезия, парестезия
	Редки	Паросмия (нарушение във възприятието за мирис)	
	Много редки		Хипертония, периферна невропатия
	С неизвестна честота	Синкоп	Екстрапирамидно нарушение
Нарушения на очите	Чести		Зрителни нарушения (включително диплопия)
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести		Тинитус

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Сърдечни нарушения	Чести		Палпитации
	Нечести	Миокарден инфаркт, възможно и вторичен поради прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4), тахикардия, палпитации	Аритмии (включително брадикардия, камерна тахикардия, предсърдно мъждене)
	Много редки		Миокарден инфаркт
Съдови нарушения	Чести	Ортостатични ефекти (включително хипотония)	Зачервяване
	Нечести	Цереброваскуларен инцидент, възможно и вторичен поради прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4), феномен на Raynaud	Хипотония
	Много редки		Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Кашлица	Диспнея
	Нечести	Ринит	Кашлица, ринит
	Много редки	Бронхоспазъм, алергичен алвеолит/еозинофилна пневмония, синузит	
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария, повръщане	Коремна болка, гадене, диспепсия, променен навик на червата (диария и запек)
	Нечести	Коремна болка, гадене, храносмилателно разстройство	Повръщане, сухота в устата
	Редки	Сухота в устата	
	Много редки	Панкреатит, чревен ангиоедем	Панкреатит, гастрит, гингивална хиперплазия
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Хепатит – хепатоцелуларен или холестатичен;	Жълтеница, повишен

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

		жълтеница, чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4)	чернодробни ензими**
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Обрив, сърбеж	Алопеция, обрив, екзантема, пурпура, промяна на цвета на кожата, хиперхидроза, сърбеж, копривна треска
	Редки	Псориазис, уртикария, алопеция, свръхчувствителност/ангионевротичен оток: ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4)	
	Много редки	Токсична епидермална некролиза, синдром на Стивън-Джонсън, еритема мултиформе, пемфигус, хиперхидроза, кожен псевдолимфом*	Еритема мултиформе, ангиоедем, ексфолиативен дерматит, синдром на Стивън-Джонсън, оток на Квинке, фоточувствителност
	С неизвестна честота		Токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителиата тъкан	Чести		Подуване на глезените, мускулни крампи
	Нечести		Ставна болка, мускулна болка, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Бъбречна дисфункция	
	Нечести		Затруднено уриниране, никтурия, повишена честота на уриниране
	Редки	Остра бъбречна недостатъчност, уремия	
	Много редки	Олигурия/анурия	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Импотентност	Импотентност, гинекомастия
	Редки	Гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести		Оток
	Чести		Умора, астения
	Нечести	Умора, астения	Болка в гърдите, болка, неразположение
Изследвания	Нечести	Повишена урея в кръвта, повишен креатинин в серума, хиперкалиемия, повишени чернодробни ензими	Увеличаване на теглото или намаляване на теглото
	Редки	Повишен серумен билирубин, хипонатриемия	

* Съобщава се за комплекс от симптоми, който може да включва едно или повече от следните: висока температура, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положителни антинуклеарни антитела (ANA), повишена скорост на утаяване на червените кръвни клетки (СУЕ), еозинофилия и левкоцитоза, обрив, фоточувствителност или други дерматологични прояви.
** Съответства най-вече на холестазата.

Данните за безопасност от клинични проучвания показват, че лизиноприл обикновено се понася добре при педиатрична популация с хипертония, а лизиноприл има подобен профил на безопасност като този при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма данни за предозиране при хора със Скоприл Комбо таблетки.

Във връзка с предозирането на лизиноприл
Налични са ограничени данни за предозиране при хора. Симптомите, свързани с предозиране на АСЕ-инхибитори, могат да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, сърцебиене, брадикардия, замаяност, тревожност и кашлица.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Препоръчителното лечение при предозиране е интравенозна инфузия на нормален физиологичен разтвор. Ако настъпи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в шокова позиция. Ако е достъпно, може да се обмисли и прилагане на лечение с инфузия на ангиотензин II и/или интравенозни катехоламини. Ако таблетката е била глътната наскоро, вземете мерки, насочени към елиминиране на лизиноприл (напр. повръщане, стомашна промивка, прилагане на абсорбенти и натриев сулфат). Лизиноприл може да бъде отстранен от общото кръвообращение чрез хемодиализа (вж. точка 4.4). Терапия с пейсмейкър е показана за резистентна на терапия брадикардия. Жизнените показатели, серумните електролити и концентрациите на креатинин трябва да се следят често.

Във връзка с предозирането на амлодипин
Опитът с умишлено предозиране при хора е ограничен.

Симптоми
Наличните данни показват, че значителното предозиране може да доведе до прекомерна периферна вазодилатация и възможна рефлекторна тахикардия. Има съобщения за изразена и вероятно продължителна системна хипотония, достигаща до и включваща шок с фатален изход.

Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

Лечение
Клинично значимата хипотония, дължаща се на предозиране на амлодипин, изисква активна сърдечносъдова поддръжка, включително често следене на сърдечната и дихателната функция, повдигане на крайниците и внимателно следене на обема на циркулиращите течности и отделената урина.
Употребата на вазоконстриктор може да помогне за възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане, при условие че няма противопоказания за употребата му. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да бъде от полза за елиминиране на ефектите от блокирането на калциевите канали.
В някои случаи може да е уместно да се направи стомашна промивка. Установено е, че употребата на активен въглен до 2 часа след прилагане на амлодипин 10 mg при здрави доброволци намалява степента на абсорбция на амлодипин.
Поради високата степен на свързване на амлодипин с протеините диализата вероятно няма да бъде от полза.

Предозирането със Скоприл Комбо може да доведе до прекомерна периферна вазодилатация с изразена хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, сърцебиене, брадикардия, замаяност, тревожност и кашлица. Препоръчва се провеждане на симптоматично лечение (поставяне на пациента в легнало положение, следене и, когато е необходимо, поддържане на сърдечната и дихателната функция, кръвното налягане, баланса на течностите, електролитния баланс и концентрациите на креатинин). В случай на тежка хипотония долните крайници трябва да се повдигнат и, когато интравенозните вливания не показват задоволителен резултат, може да се наложи провеждане на поддържащо лечение чрез въвеждане на периферни вазопресорни средства, освен ако няма противопоказания за тяхното прилагане. Ако е достъпно, може да се обмисли и прилагане на лечение с инфузия на ангиотензин II. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да бъде от полза за елиминиране на ефектите от блокирането на калциевите канали.
Лизиноприл може да бъде отстранен от системното кръвообращение чрез хемодиализа. По време

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

на диализа трябва да се избягва използване на полиакрилонитрилни високопропускливи мембрани.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори и блокери на калциевите канали, лизиноприл и амлодипин, АТС код: С09ВВ03

Скоприл Комбо е комбинация с фиксирани дози, съдържаща активните вещества лизиноприл и амлодипин.

Лизиноприл

Механизъм на действие
Лизиноприл е инхибитор на пептидил дипептидаза. Той инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), който катализира превръщането на ангиотензин I във вазоконстрикторния пептид ангиотензин II. Ангиотензин II стимулира и секрецията на алдостерон от кората на надбъбречните жлези. Инхибирането на АСЕ води до понижаване на концентрацията на ангиотензин II, вследствие на което е налице понижаване на вазопресорната активност и намаляване на секрецията на алдостерон. Последното споменато намаляване може да доведе до повишаване на серумната концентрация на калий.

Фармакодинамични ефекти
Макар да се смята, че механизмът, чрез който лизиноприл понижава кръвното налягане, е предимно потискане на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, лизиноприл е антихипертензивен дори при пациенти с хипертония с ниски нива на ренин. АСЕ е идентичен на ензима киназа II, който разгражда брадикинин. Предстои да се изясни дали повишените нива на брадикинин, мощен вазодилататорен пептид, играят роля в терапевтичните ефекти на лизиноприл.

Клинична ефикасност и безопасност
Ефектът на лизиноприл върху смъртността и заболеваемостта при сърдечна недостатъчност е проучен чрез сравняване на висока доза (32,5 mg или 35 mg веднъж дневно) с ниска доза (2,5 mg или 5 mg веднъж дневно). В проучване с 3164 пациенти със среден период на проследяване 46 месеца за преживелите пациенти високата доза лизиноприл води до намаляване на риска в комбинираната крайна точка на смъртност по всякаква причина и хоспитализация поради всякаква причина с 12% (p = 0,002) и до намаляване на риска от смъртност по всякаква причина и хоспитализация поради сърдечносъдова причина с 8% (p = 0,036) в сравнение с ниската доза. Наблюдавани са намаляване на риска от смъртност по всякаква причина (8%; p = 0,128) и сърдечносъдова смъртност (10%; p = 0,073). При post-hoc анализа броят на хоспитализациите поради сърдечна недостатъчност е намалял с 24% (p = 0,002) при пациентите, лекувани с висока доза лизиноприл, в сравнение с лекуваните с ниска доза. Симптоматичните ползи при пациенти, лекувани с високи и ниски дози лизиноприл, са подобни.

Резултатите от проучването показват, че общите профили на нежеланите събития при пациенти, лекувани с висока или ниска доза лизиноприл, са подобни както по естество, така и по брой. Предвидимите събития в резултат на инхибирането на АСЕ като хипотония или променена бъбречна функция се поддават на лечение и рядко водят до прекратяване на лечението. Кашлица се среща по-рядко при пациенти, лекувани с висока доза лизиноприл, в сравнение с лекуваните с

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

ниска доза.

В изпитването GISSI-3, което използва 2x2 факториелен дизайн за сравняване на ефектите на лизиноприл и глицерил тринитрат, приемани самостоятелно или в комбинация в продължение на 6 седмици, спрямо контрола при 19 394 пациенти, при които лечението е прилагано в рамките на 24 часа след остър миокарден инфаркт, лизиноприл води до статистически значимо намаляване на риска от смъртност с 11% спрямо контролата (2p = 0,03). Намаляването на риска с глицерил тринитрат не е значимо, но комбинацията на лизиноприл и глицерил тринитрат води до значимо намаляване на риска от смъртност със 17% спрямо контролата (2p = 0,02). В подгрупите на пациентите в старческа възраст (възраст > 70 години) и пациентите от женски пол, предварително определени като изложени на висок риск от смъртност, се наблюдава значима полза при комбинираната крайна точка за смъртност и сърдечна функция. След 6 месеца комбинираната крайна точка за всички пациенти, както и за високорисковите подгрупи, също показва значима полза за лекуваните с лизиноприл или лизиноприл плюс глицерил тринитрат в продължение на 6 седмици, което означава, че лизиноприл има превантивен ефект. Както би се очаквало при всяко лечение с вазодилататор, повишената честота на хипотония и бъбречна дисфункция е свързана с лечението с лизиноприл, но не е свързана с пропорционално увеличаване на смъртността.

В двойно-сляпо, рандомизирано, многоцентрово проучване, сравняващо лизиноприл с блокер на калциевите канали при 335 участници с хипертония и със захарен диабет тип 2, както и с начална нефропатия, характеризираща се с микроалбуминурия, лизиноприл 10 mg до 20 mg, прилаган веднъж дневно в продължение на 12 месеца, намалява систолното/диастолното кръвно налягане с 13/10 mmHg, а скоростта на екскреция на албумин в урината – с 40%. При сравнение с блокера на калциевите канали, който води до подобно понижаване на кръвното налягане, лекуваните с лизиноприл показват значително по-голямо намаляване на скоростта на екскреция на албумин в урината, което е доказателство, че ACE инхибиращото действие на лизиноприл намалява микроалбуминурията чрез директен механизъм върху бъбречните тъкани в допълнение към ефекта на понижаване на кръвното налягане.

Лечението с лизиноприл не оказва влияние върху гликемичния контрол, както се вижда от липсата на значим ефект върху нивата на гликирания хемоглобин (HbA_{1c}).

Средства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система
Комбинираната употреба на ACE инхибитор и на ангиотензин II рецепторен блокер е изследвана в две големи рандомизирани контролирани изпитвания: ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, приложен самостоятелно и в комбинация с рамиприл] и VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes – проучване за развиването на нефропатия при диабет, проведено от Министерството по въпросите на ветераните в САЩ].
Изпитването ONTARGET е проведено при пациенти с анамнеза за сърдечносъдова или мозъчносъдова болест или захарен диабет тип II, свързани с увреждане на органите. Изпитването VA NEPHRON-D е проведено при пациенти с диабет тип II и диабетна нефропатия.
Тези проучвания не показват значими благоприятни ефекти върху последиците за бъбреците и/или сърдечносъдовата система и смъртността, като същевременно е налице повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбречната функция и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери.
Следователно ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.
Целта на изпитването ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints – изпитване, проведено с алискирен, при пациенти с диабет тип 2, използване

на сърдечносъдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокер при пациенти с диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдово заболяване или и двете. Изпитването е прекратено преждевременно поради повишен риск от нежелани реакции. Броят на смъртните случаи поради сърдечносъдова причина и на случаите на инсулт е числено по-голям в групата с алискирен в сравнение с групата на плацебо, като значимите нежелани реакции и сериозните нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) също са по-чести в групата с алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Педиатрична популация
В клинично проучване, включващо 115 педиатрични пациенти с хипертония на възраст 6 – 16 години, пациентите с тегло под 50 kg са приемали 0,625 mg, 2,5 mg или 20 mg лизиноприл веднъж дневно, а пациенти, чието тегло е 50 kg или повече, са приемали 1,25 mg, 5 mg или 40 mg лизиноприл веднъж дневно. След 2 седмици лизиноприл, прилаган веднъж дневно, понижава минималната стойност на кръвното налягане по дозозависим начин, с постоянна антихипертензивна ефективност, демонстрирана при дози, по-големи от 1,25 mg.

Този ефект е потвърден във фазата на оттегляне, когато диастолното налягане се повиши с около 9 mmHg повече при пациентите, рандомизирани на плацебо, отколкото при пациентите, рандомизирани да продължат лечение със средните и високите дози лизиноприл. Дозозависимият антихипертензивен ефект на лизиноприл е постоянен в няколко демографски подгрупи: по възраст, стадий на Танер, пол и раса.

Амлодипин

Амлодипин е инхибитор на инфлукса на калциевите йони, принадлежи към групата на дихидропиридините (блокер на бавните канали или антагонист на калциевите йони) и инхибира трансмембранния инфлукс на калциеви йони в гладката сърдечна и съдова мускулатура. Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директен отпускащ ефект върху гладката съдова мускулатура.
Начинът, по който амлодипин облекчава стенокардията, не е напълно изяснен, но амлодипин намалява общото исхемично натоварване чрез следните два механизма:

- Амлодипин предизвиква дилатация на периферните артериоли и така редуцира общото периферно съпротивление (след натоварването), срещу което сърцето работи. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това отбременяване на сърцето намалява енергийната консумация и кислородните нужди на миокарда.

- Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва дилатация на главните коронарни артерии и коронарните артериоли, както в здравите области, така в областите с исхемични лезии. Увеличената дилатация на кръвоносните съдове повишава доставката на кислород към миокарда в случай на коронарен артериален спазъм (ангина на Prinzmetal или вариантна стенокардия).

При пациенти с хипертония приложението веднъж дневно осигурява клинично значимо понижение на кръвното налягане както в легнало, така и в изправено положение, за интервал от 24 часа. Поради бавното му начало на действие острата хипотония не е характерна за приложението на амлодипин.

Приложението на амлодипин веднъж дневно при пациенти със стенокардия повишава общото време на физическо натоварване, времето до началото на стенокарден пристъп и времето за

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

депресия на ST-сегмента с 1 mm, като намалява както честотата на стенокардните пристъпи, така и нуждата от прием на таблетки нитроглицерин.

Амлодипин не се свързва с никакви метаболитни нежелани реакции или промени в плазмените липиди и е подходящ за лечение на пациенти с бронхиална астма, захарен диабет и подагра.

Сърдечна недостатъчност
Хемодинамични изследвания и контролирани клинични изпитвания на пациенти със сърдечна недостатъчност от клас II – IV по NYHA, в които е включено физическо натоварване, показват, че амлодипин не е влошил клиничния статус на пациентите, оценен въз основа на способността за извършване на физическа дейност, фракцията на изтласкване на лявата камера и клиничната симптоматика.

В плацебо-контролирано проучване (PRAISE), проведено при пациенти със сърдечна недостатъчност от клас III – IV по NYHA, приемащи дигоксин, диуретици и ACE инхибитор, спомагателната употреба на амлодипин не води до повишена смъртност или комбинирана смъртност и заболеваемост при пациентите със сърдечна недостатъчност.

В дългосрочно, плацебо-контролирано проследяващо изпитване на амлодипин (PRAISE-2), проведено при пациенти със сърдечна недостатъчност от клас III – IV по NYHA без клинични симптоми или диагностични съобщения за исхемична болест на сърцето, амлодипин заедно с фиксирана доза ACE инхибитори, сърдечни гликозиди и диуретици не оказва никакво влияние върху общата сърдечносъдова смъртност. В същата група пациенти амлодипин се свързва с увеличен брой съобщени случаи на белодробен оток.

Изпитване на антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за профилактика на сърдечен пристъп (ALLHAT)
Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо, оценяващо заболеваемостта и смъртността проучване, наречено „изпитване на антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за профилактика на сърдечен пристъп“ (ALLHAT), за сравняване на по-новите лекарствени терапии: амлодипин 2,5 – 10 mg/ден (блокер на калциевите канали) или лизиноприл 10 – 40 mg/ден (ACE инхибитор) като терапии от първа линия спрямо лечение с тиазидния диуретик хлорталидон 12,5 – 25 mg/ден при лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години или по-възрастни са били рандомизирани и проследени средно за 4,9 години. Пациентите са имали най-малко още един рисков фактор за ИБС (исхемична болест на сърцето), включително предходен миокарден инфаркт или инсулт (> 6 месеца преди включване в проучването) или документирана друга атеросклеротична КСБ (коронарна съдова болест) (общо 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана с електрокардиограма или ехокардиографски (20,9%), текущо тютюнопушене (21,9%).

Първичната крайна точка е съчетание от фатална ИБС или нефатален миокарден инфаркт. Няма значима разлика в първичната крайна точка между терапията на основата на амлодипин и на основата на хлорталидон: RR 0,98; 95% ДИ: 0,90 – 1,07; p = 0,65. Сред вторичните крайни точки честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставната сърдечносъдова крайна точка) е значително по-висока в групата на амлодипин в сравнение с групата на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%; RR: 1,38; 95% ДИ: 1,25 – 1,52; p < 0,001). Все пак няма значима разлика в смъртността по всякаква причина между терапията на основата на амлодипин и на основата на хлорталидон: RR 0,96; 95% ДИ: 0,89 – 1,02; p = 0,20.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА · РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Педиатрична популация (на възраст 6 години и повече)
При проучване, включващо 268 деца на възраст 6 – 17 години предимно с вторична хипертония, сравняването на доза от 2,5 mg и 5,0 mg амлодипин с плацебо показва, че и двете дози понижават систолното кръвно налягане значително повече от плацебо. Разликата между двете дози не е статистически значима.
Дългосрочните ефекти на амлодипин върху растежа, пубертета и общото развитие не са проучвани. Дългосрочната ефикасност на амлодипин при терапия в детска възраст и за намаляване на сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност при възрастни също не е установена.

5.2 Фармакокинетични свойства

Лизиноприл

Лизиноприл е перорален активен АСЕ инхибитор, който не съдържа сулфхидрил.

Абсорбция
След перорално приложение на лизиноприл максималните серумни концентрации се достигат в рамките на 7 часа след приема, въпреки че съществува тенденция към малко забавяне във времето, необходимо за достигане на максималните серумни концентрации при пациенти с остър миокарден инфаркт. В зависимост от възстановяването на урината средната степен на абсорбция на лизиноприл е приблизително 25%, като разликите между отделните пациенти са 6 – 60% в рамките на изследвания дозов диапазон (5 – 80 mg). Абсолютната бионаличност е намалена приблизително с 16% при пациенти със сърдечна недостатъчност. Абсорбцията на лизиноприл не се влияе от наличието на храна.

Разпределение
Изглежда, че лизиноприл не се свързва с други серумни протеини, различни от циркулиращия АСЕ. Проучвания при плъхове показват, че лизиноприл преминава в малка степен кръвно-мозъчната бариера.

Елиминиране
Лизиноприл не се метаболизира и се екскретира непроменен в урината. При многократен прием лизиноприл има ефективен полуживот на натрупване 12,6 часа. Клирънсът на лизиноприл при здрави индивиди е приблизително 50 ml/min. Намаляването на серумните концентрации показва наличие на удължена терминална фаза, което не допринася за натрупване на лекарството. Тази терминална фаза вероятно представя наситеното свързване с АСЕ и не е пропорционална на дозата.

Фармакокинетични характеристики в специални популации

Чернодробно увреждане
Поради намаления клирънс нарушената чернодробна функция при пациенти с цироза води до намаляване на абсорбцията на лизиноприл (с приблизително 30%, определено чрез възстановяването на урината), но и до увеличаване на експозицията (с приблизително 50%) в сравнение със стойностите при здрави индивиди.

Бъбречно увреждане
Нарушената бъбречна функция намалява елиминирането на лизиноприл, който се екскретира чрез бъбреците, но това понижение става клинично значимо само когато скоростта на гломерулната филтрация е под 30 ml/min. При леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 до 80 ml/min) средната стойност на AUC се повишава само с 13%, докато при тежко бъбречно

увреждане се наблюдава 4,5-кратно повишаване на средната стойност на AUC (креатининов клирънс между 5 и 30 ml/min). Лизиноприл може да бъде отстранен чрез диализа. В продължение на 4-часова хемодиализа плазмените концентрации на лизиноприл намаляват средно с 60%, с диализен клирънс между 40 и 55 ml/min.

Сърдечна недостатъчност
Пациентите със сърдечна недостатъчност имат по-голяма експозиция на лизиноприл в сравнение със здрави индивиди (повишаване на AUC средно със 125%), но в зависимост от възстановяването на лизиноприл в урината при тях е налице намалена абсорбция с приблизително 16% в сравнение със здрави индивиди.

Педиатрична популация
Фармакокинетичният профил на лизиноприл е проучен при 29 педиатрични пациенти с хипертония на възраст между 6 и 16 години, с GFR над 30 ml/min/1,73 m^2. След прием на дози от 0,1 до 0,2 mg/kg максималните плазмени концентрации на лизиноприл в стационарно състояние се появяват в рамките на 6 часа, а степента на абсорбция в зависимост от възстановяването на урината е около 28%. Тези стойности са подобни на получените преди това при възрастни. Стойностите на AUC и C_{max} при децата в това проучване съответстват на наблюдаваните при възрастни.

Старческа възраст
По-възрастните пациенти имат по-високи нива в кръвта и по-високи стойности на площта под кривата на плазмената концентрация (повишение с приблизително 60%) в сравнение с по-младите участници.

Амлодипин

Абсорбция, разпределение и свързване с плазмените протеини
След перорално приложение амлодипин се абсорбира добре, като максималните плазмени концентрации се достигат 6 – 12 часа след приема на дозата. Абсолютната бионаличност е между 64% и 80%. Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. *In vitro* проучвания показват, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин се свързва с плазмените протеини. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Биотрансформация и елиминиране
Терминалният полуживот на елиминирането от плазмата е около 35 – 50 часа и съответства на приема веднъж дневно. Амлодипин се метаболизира в голяма степен от черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от основното съединение и 60% от метаболитите се екскретират в урината.

Фармакокинетични характеристики в специални популации

Чернодробно увреждане
Има много ограничени клинични данни относно приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин, което води до по-дълъг полуживот и повишаване на стойностите на AUC с приблизително 40 – 60%.

Старческа възраст
Времето за достигане на максималните плазмени концентрации на амлодипин е подобно при участниците в старческа възраст и по-младите участници. Клирънсът на амлодипин показва тенденция на намаляване, което води до увеличаване на AUC и на елиминационния полуживот

при пациенти в старческа възраст. Увеличаването на AUC и на елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност отговаря на очакваното за проучваната възрастова група пациенти.

Педиатрична популация
Проведено е популационно фармакокинетично проучване при 74 деца с хипертония на възраст от 12 месеца до 17 години (с 34 пациенти на възраст от 6 до 12 години и 28 пациенти на възраст от 13 до 17 години), приемащи амлодипин между 1,25 и 20 mg веднъж или два пъти дневно. При деца от 6 до 12 години и при юноши на възраст 13 – 17 години типичният орален клирънс (CL/F) е съответно 22,5 и 27,4 l/h при участници от мъжки пол и 16,4 и 21,3 l/h при участници от женски пол. Наблюдава се голяма вариабилност на експозицията между индивидите. Данните, съобщени за деца под 6 години, са ограничени.

Комбинация с фиксирани дози
Не са описани фармакокинетични взаимодействия между активните вещества на Скоприл Комбо. Фармакокинетичните параметри (AUC, C_{max}, t_{max}, полуживот) не се различават от тези, наблюдавани след самостоятелно приложение на отделните съставки.

Абсорбцията на активните вещества на Скоприл Комбо в стомашно-чревния тракт не се повлиява от приема на храна.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани предклинични проучвания с комбинацията от лизиноприл и амлодипин.

Лизиноприл
Неклиничните данни не показват особен риск за хора при употребата на лизиноприл на базата на конвенционални общи фармакологични проучвания, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал.
Показано е, че класът на АСЕ инхибиторите причинява нежелани реакции върху късното развитие на плода, което води до смърт на плода и вродени ефекти, по-специално засягащи черепа. Съобщава се също за фетотоксичност, вътрематочно забавяне на растежа и проходим ductus arteriosus. Смята се, че тези аномалии в развитието се дължат отчасти на директното действие на АСЕ инхибиторите върху феталната ренин-ангиотензинова система и отчасти на исхемията, произтичаща от хипотонията на майката, забавянето на кръвообращението между плода и плацентата и намаляването на доставянето на кислород/хранителни вещества към плода.

Амлодипин
Репродуктивна токсичност
Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължаване на продължителността на раждането и намаляване на преживяемостта на потомството при дози, приблизително 50 пъти по-големи от максималната препоръчителна доза при хора, изчислени на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета
Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (от мъжки пол – в продължение на 64 дни, а от женски пол – в продължение на 14 дни преди оплождане) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* по-високи от максималната препоръчителна доза при хора от 10 mg/ден, изчислена на база mg/m^2). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипин безилат в продължение на 30 дни с доза, сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени плазмени фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) и тестостерон,

както и понижени плътност на спермата и брой на зрели сперматиди и сертолиеви клетки.

Карциногенеза, мутагенеза
Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в диетата в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки – близка до, а при плъхове – двукратно* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg/ден, изчислена на база mg/m^2) е била близка до максимално допустимата доза за мишки, но не и за плъхове.
Проучвания за мутагенност не показват лекарствено-обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

*Изчислена на базата на тегло 50 kg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Калциев хидрогенфосфат
Манитол
Прежелатинизирано царевично нишесте
Натриев нишестен гликолат тип А
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Скоприл Комбо 10 mg/5 mg таблетки:
Таблетките са опаковани в блистери от PVC/PVDC/алуминиево фолио.
Картонената кутия съдържа 20, 30, 60 или 90 таблетки, опаковани в блистери, и листовка.

Скоприл Комбо 20 mg/10 mg таблетки:
Таблетките са опаковани в блистери от PVC/PVDC/алуминиево фолио.
Картонената кутия съдържа 20, 30, 60 или 90 таблетки, опаковани в блистери, и листовка.

Скоприл Комбо 20 mg/5 mg таблетки:
Таблетките са опаковани в блистери от PVC/PVDC/алуминиево фолио.
Картонената кутия съдържа 20, 30, 60 или 90 таблетки, опаковани в блистери, и листовка.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ALKALOID-INT d.o.o.,
Šlandrova ulica 4,
1231 Ljubljana – Črnuče, Словения
тел.: 386 1 300 42 90
факс: 386 1 300 42 91
имейл: info@alkaloid.si

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Скоприл Комбо 10 mg/5 mg таблетки	Рег. №	20210039
Скоприл Комбо 20 mg/5 mg таблетки	Рег. №	20210040
Скоприл Комбо 20 mg/10 mg таблетки	Рег. №	20210041

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12 Февруари 2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2023

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ