

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

2013-0126/07

BG/141/14p-46687-8

22-07-2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Витоприл плюс 10 mg/12,5 mg таблетки
Vitopril plus 10 mg/12,5 mg tablets

Витоприл плюс 20 mg /12,5 mg таблетки
Vitopril plus 20 mg/12,5 mg tablets

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Витоприл плюс 10 mg/12,5 mg съдържа лизиноприл дихидрат (*lisinopril dihydrate*), еквивалентен на 10 mg лизиноприл (*lisinopril*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Всяка таблетка Витоприл плюс 20 mg/12,5 mg съдържа лизиноприл дихидрат (*lisinopril dihydrate*), еквивалентен на 20 mg лизиноприл (*lisinopril*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

За пълния списък на помощните вещества виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Витоприл плюс 10 mg/12,5 mg : бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с делителна черта от двете страни и с надпис C10 върху едната страна.

Витоприл плюс 20 mg/12,5 mg : бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с делителна черта от двете страни и с надпис C20 върху едната страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Витоприл плюс е предназначен за лечение на хипертония при пациенти, при които не е постигнато оптимално стабилизиране на артериалното налягане с лизиноприл (или хидрохлоротиазид) прилагани като монотерапия в същите дози.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Определянето на индивидуалната доза лизиноприл и хидрохлоротиазид зависи от профила на пациента и повлияване на кръвното налягане.

Обичайната доза е една таблетка Витоприл плюс, приемана еднократно дневно. Таблетките лизиноприл/хидрохлоротиазид трябва да се приемат по едно и също време всеки ден.

Прилагането на фиксираната комбинация лизиноприл и хидрохлоротиазид се препоръчва след индивидуално титриране на дозите на отделните компоненти. При подходящо клинично състояние и след преценка от лекуващия лекар, може да се премине направо от монотерапия към приложение на фиксираната комбинация.



Витоприл плюс 10 mg/12,5 mg таблетки може да се прилага при пациенти, чието артериално кръвно налягане не е оптимално контролирано с лизиноприл 10 mg, прилаган като монотерапия.

Витоприл плюс 20 mg/12,5 mg таблетки може да се прилага при пациенти, чието артериално кръвно налягане не е оптимално контролирано с лизиноприл 20 mg, прилаган като монотерапия.

Не трябва да се превишава максималната дневна доза от 40 mg/25 mg (лизиноприл/хидрохлоротиазид).

Предхождаща терапия с диуретици

Лечението с диуретици трябва да бъде спряно два – три дни преди започване на лечението с Витоприл плюс. Ако това не е възможно, лечението трябва да започне с монотерапия лизиноприл с доза от 5 mg.

Пациенти с бъбречна недостатъчност:

Комбинацията лизиноприл/хидрохлоротиазид е противопоказана при пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс под 30 ml/min, например умерена или тежка бъбречна недостатъчност). Витоприл плюс може да се използва при пациенти със стойности на креатининовия клирънс между 30 и 80 ml/min, но само след предварително определяне дозата на отделните съставки.

Препоръчителната начална доза на лизиноприл като монотерапия при тези пациенти е 5-10 mg (виж 4.4).

Пациенти в старческа възраст:

В клинични проучвания с използване на комбинацията лизиноприл/хидрохлоротиазид не са установени промени в ефикасността и толерантността при тази група пациенти, в сравнение с по-млади пациенти. Вижте също така раздела "Пациенти с бъбречна недостатъчност" по-горе.

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на лекарството продукт не е доказана при деца.

Начин на приложение

Перорално приложение.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към лизиноприл, към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1, както и към други АСЕ инхибитори;
- Свръхчувствителност към хидрохлоротиазид или към сулфонамиди;
- Анамнеза за ангионевротичен едем, получен при предхождаща терапия с АСЕ инхибитор;
- Вроден или идиопатичен ангиоедем;
- - Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min);
- Анурия;
- Тежко чернодробно увреждане;
- Втори и трети триместър на бременността (виж т 4.4 и 4.6);
- Едновременната употреба на Витоприл плюс с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1);
- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Лизиноприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Симптоматична хипотония

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипертония след прием на първата доза лизиноприл /хидрохлоротиазид. При пациенти с хипертония, които приемат лизиноприл е много вероятна появата на хипотония ако пациентите са с водно-електролитен дисбаланс, например с хиповолемия, хипонатриемия, хипохлоремична алкалоза, хипомагнезиемия или хипокалиемия, които може да бъдат предизвикани от предхождаща диуретична терапия, диета с ограничение на солта, диализа, продължителна диария или повръщане или при тежка ренин-зависима хипертония (вижте точки 4.5 и 4.8). При такива пациенти е необходимо редовно изследване на серумните електролити. При пациенти със сърдечна недостатъчност, с или без съпътстваща бъбречна недостатъчност, е наблюдавано развитие на симптоматична хипотония. Особено внимание се изисква при пациенти с мозъчно-съдова болест или с исхемична болест на сърцето (ИБС), защото ексцесивното понижаване на артериалното налягане може да предизвика исхемични мозъчни инциденти или миокарден инфаркт.

Ако се появят симптоми на хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и при нужда да се направят вливания на физиологичен серум.

Преходна хипотонична реакция не е противопоказание за по-нататъшно лечение с адекватна доза. Може да се наложи корекция с намаляване на дозата или отделно приложение на съставките в подходящата доза.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които са с нормално или ниско кръвно налягане, може да се наблюдава допълнително понижаване на кръвното налягане при прием на лизиноприл. Това е очакван ефект и не е причина за спиране на лечението. Ако обаче се появи симптоматична хипотония, трябва да се намали дозата на лизиноприл или лечението да бъде преустановено.

Аортна и митрална стеноза / хипертрофична кардиомиопатия

Както и другите АСЕ инхибитори, лизиноприл трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти с митрална стеноза или с нарушен кръвоток от лявата камера, например аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

Както и другите АСЕ инхибитори, лизиноприл трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

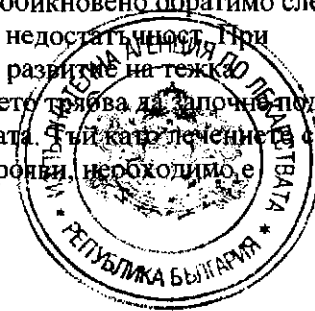
Нарушена бъбречна функция

Тиазидите не са подходящи за диуретично лечение при пациенти с увредена бъбречна функция и не са ефективни при стойности на креатининовия клирънс по-ниски от 30 ml/min (средна и тежка бъбречна недостатъчност).

Витоприл плюс не бива да се прилага на пациенти с креатининов клирънс 30-80 ml/min, докато постепенното титриране на дозата на отделните съставки не покаже възможността за приложение на комбинацията.

При пациенти със сърдечна недостатъчност, хипотонията, възникнала след започване на терапия с АСЕ инхибитори, може да доведе до по-силно увреждане на бъбречната функция. Докладвано е за предимно обратима остра бъбречна недостатъчност в тези случаи.

При някои пациенти с налична билатерална стеноза на бъбречните артерии или артериална стеноза на единствен бъбрек, при лечение с АСЕ инхибитори може да се наблюдава повишаване на стойностите на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено обратимо след прекратяване на терапията. Това е по-често при пациенти с бъбречна недостатъчност. При наличие на реноваскуларна хипертония съществува повишен риск от развитие на тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При такива пациенти, лечението трябва да започне под строг лекарски контрол с ниски дози и последващо титриране на дозата. Същият като лечението с диуретици може да бъде допълнителен допринасящ фактор за тези проблеми. *необходимо е*



мониториране на бъбречната функция през първите няколко седмици на лечението с лизиноприл/хидрохлоротиазид.

При някои хипертоници без установено предшестващо нарушение на бъбречната функция може да се наблюдава леко и преходно повишение на серумните урея и креатинин, когато лизиноприл се дава едновременно с диуретик. Ако се установи такова повишение при лечение с Витоприл плус, той трябва да бъде спрян временно. Терапията може да продължи с редуциране на дозата или с приемане на отделните съставки самостоятелно в подходяща доза.

Предхождаща диуретична терапия

Предхождащата диуретична терапия трябва да се спре 2-3 дни преди започване на лечението с лизиноприл/хидрохлоротиазид. Ако това е невъзможно, лечението започва само с лизиноприл в доза от 5 mg.

Бъбречна трансплантация

Не трябва да се използва лизиноприл, тъй като няма опит с приложението при пациенти, които скоро са били подложени на бъбречна трансплантация.

Анафилактични реакции при пациенти на хемодиализа

Използването на комбинацията лизиноприл /хидрохлоротиазид е противопоказана при пациенти, подлежащи на хемодиализа поради бъбречна недостатъчност.

Анафилактични реакции са наблюдавани при пациенти, подложени на диализа с високопропускливи мембрани (включително AN69) или на LDL-афереза с декстран сулфат и лекувани същевременно с ACE инхибитори. При тези пациенти би трябвало да се обърне внимание на използването на друг вид диализни мембрани или на друг клас антихипертензивни средства.

Анафилактични реакции по време на LDL – афереза

Рядко, пациенти, лекувани с ACE инхибитори, получават животозастрашаващи анафилактични реакции по време на LDL (Low Density Lipoproteins - липопротеини с ниска плътност) афереза с декстран сулфат. Тези реакции се избягват чрез временно прекъсване на терапията с ACE инхибитори преди всяка афереза.

Чернодробни заболявания

Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като минимални промени във водно-електролитното равновесие могат да провокират развитието на хепатална кома (вижте точка 4.3).

Много рядко ACE инхибиторите могат да бъдат асоциирани със синдром, при който се развива холестатична жълтеница или хепатит и прогресира до фулминантна чернодробна некроза, а понякога и до смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Ако пациенти, които приемат ACE инхибитори, развият жълтеница или се повишат стойностите на чернодробните им ензими, трябва да се прекрати приема и те да получат необходимото лечение.

Хирургия/Анестезия:

Лизиноприл може да блокира вторично образуването на ангиотензин II в отговор на компенсаторното освобождаване на ренин при пациенти, подлежащи на големи хирургични интервенции или по време на анестезия с медикаменти, предизвикващи хипотония. Ако настъпи хипотония и се подозира, че тя се дължи на този механизъм, може да бъде коригирана с увеличение на обема.

Метаболитни и ендокринни промени

Необходим е редовен гликемичен контрол през първия месец на лечение на диабетични ACE инхибитор при пациенти, които приемат перорални антидиабетни средства или инсулин. Възможно е съществуващ латентен диабет да се прояви по време на терапия с тиазиди (вижте точка 4.5).



Терапията с АСЕ инхибитори и тиазидни диуретици може да влоши глюкозния толеранс. Това може да наложи корекция в дозата на хипогликемичните лекарствени продукти, в това число и на инсулина. Латентен диабет може да се прояви по време на терапията с диуретици. Терапията с тиазидни диуретици може да предизвика покачване нивата на холестерола и триглицеридите.

Тиазидната терапия може да причини хиперурикемия и влошаване на налична подагра. Обратно на това, лизиноприл е възможно да увеличи уринната екскреция на пикочната киселина и така да намали хиперурикемичния ефект на хидрохлоротиазид.

Електролитен дисбаланс

Както при всички пациенти получаващи диуретична терапия и тук е необходим периодичен контрол на серумните електролити.

Тиазидите, в това число и хидрохлоротиазид, е възможно да предизвикат електролитен дисбаланс /хипокалиемия, хипонатриемия, хипохлоремична алкалоза/. Признаци на нарушен електролитен баланс са сухота на устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулни болки и крампи, мускулна умора, хипотония, олигоурия, тахикардия, гастроинтестинални нарушения като гадене и повръщане.

При горещо време може да се наблюдава дилуционна хипонатриемия при пациенти с отоци. Хлорният дефицит е умерен и не е необходимо лечение.

Тиазидните диуретици могат да понижат уринната калциева екскреция и да предизвикат леко, преходно покачване на серумния калций. Установяване на хиперкалциемия може да бъде белег за скрит хиперпаратиреоидизъм. Преди изследване на функцията на паратиреоидните жлези, приемът на тиазиди трябва да бъде преустановен.

Тиазидите могат да повишат магнезиевата екскреция през бъбреците, което води до развитие на хипомагнезиемия.

Серумен калий

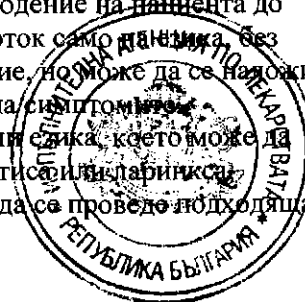
АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с нарушена бъбречна функция и диабет обаче и/или при пациенти, приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици, триметоприм или котримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол, и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

Диабетици

При пациенти, приемащи перорално антидиабетни лекарствени продукти или инсулин, трябва да се осъществява непосредствен гликемичен контрол по време на първия месец от лечението с АСЕ-инхибитор (вж. точка 4.5).

Свръхчувствителност/ангионевротичен едем

Ангиедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса рядко са наблюдавани при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, в това число лизиноприл. Това може да се случи по всяко време при лечението. В такъв случай, приложението на лизиноприл трябва незабавно да се прекрати и да се осигури подходяща терапия и наблюдение на пациента до пълното и трайно изчезване на симптомите. В случай на ограничен оток само да не се използва без респираторен дистрес, състоянието може да се възстанови без лечение, но може да се наложи използването на антихистамини и кортикостероиди за облекчаване на симптомите. Много рядко се наблюдава ангиоедем, съчетан с оток на ларинкса или езика, което може да бъде фатално за пациента. Когато е налице ангажиране на езика, глотиса или ларинкса, причиняващо обструкция на дихателните пътища, трябва незабавно да се проведе подходяща



терапия, напр. подкожно прилагане на адреналин и/или да се предприемат необходимите мерки за освобождаване на дихателните пътища. Пациентът трябва да остане под строг лекарски контрол, докато не настъпи пълно отзвучаване на симптомите.

АСЕ инхибиторите предизвикват ангиоедем с по-висока честота при чернокожи пациенти, в сравнение с тези от бялата раса.

Пациенти с анамнестични данни за ангиоедем, несвързан с терапия с АСЕ-инхибитори, могат да бъдат с повишен риск от развитие на ангиоедем при терапия с АСЕ-инхибитор (виж 4.3).

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза лизиноприл. Лечение с лизиноприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5). Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5). Необходимо е да се подходи с повишено внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор.

При лечение с тиазидни диуретици, пациенти с налична или липсваща анамнеза за бронхиална астма могат да проявят реакции на свръхчувствителност. Обостряне или поява на системен лупус еритематодес може да се наблюдава при лечение с тиазиди.

Съпътстваща употреба на инхибитори на mTOR (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус)
Пациенти, които приемат съпътстващо инхибитори на mTOR (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус), може да бъдат изложени на повишен риск от ангиоедем (т. е. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5).
При лечение с тиазидни диуретици, пациенти с налична или липсваща анамнеза за бронхиална астма могат да проявят реакции на свръхчувствителност. Обостряне или поява на системен лупус еритематодес може да се наблюдава при лечение с тиазиди.

Десензибилизация

Рядко, при пациенти получаващи АСЕ инхибитори по време на десензибилизираща терапия (например с отрова от ципокрили), могат да се развият животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции могат да бъдат избегнати, като терапията с АСЕ инхибитори временно се прекрати, но тези реакции може да се появят отново след невнимателно започване на приложението на лекарствения продукт отново.

Неутропения /Агранулоцитоза:

Неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия са докладвани при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция и липса на други утежняващи фактори, неутропения се наблюдава рядко. Неутропенията и агранулоцитозата са обратими след прекратяване приема на АСЕ инхибитора. Лизиноприл трябва да се използва с много голямо внимание при пациенти със системни колагенози, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол и прокаинамид или комбинация от тези утежняващи фактори, особено ако бъбречната функция е нарушена. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, неподдаващи се на интензивна антибиотична терапия. Ако лизиноприл се прилага при такива пациенти, препоръчителен е периодичен контрол на левкоцитите, като пациентите се инструктират да съобщават за признаци на инфекция.

Расова принадлежност

Чернокожите пациенти са с повишен риск от развитие на ангиоедем при лечение с АСЕ инхибитори, в сравнение с тези от бялата раса.



Както и останалите АСЕ инхибитори, лизиноприл е по-слабо ефективен за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи, най-вероятно поради високата честота на разпространение на ниско ренинова хипертония при чернокожите.

Кашлица

При лечение с АСЕ-инхибитори може да се наблюдава появата на кашлица. Характерно за нея е, че тя е непродуктивна, продължителна и спира след преустановяване на лечението. Индуцираната от АСЕ-инхибитори кашлица да се има в предвид като част от диференциалната диагноза на кашлицата.

Литий

Не се препоръчва едновременното приложение на литий и лизиноприл (виж 4.5).

Бременност и кърмене

Лечение с АСЕ инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Ако все пак лечението с АСЕ инхибитори се смята за наложително, пациентките, планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременността. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитор трябва да бъде преустановено възможно най-бързо и ако е необходимо се започва алтернативно лечение (вижте точка 4.3 и т. 4.6).

Не е препоръчителна употребата на лизиноприл/хидрохлоротиазид по време на кърмене.

Анти-допинг тест

Присъствието на хидрохлоротиазид в тази комбинация може да предизвика позитивиране на резултата в анти-допинговия тест.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

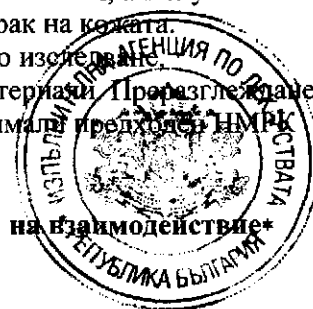
Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата.

Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Препоръчва се на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти в други форми на взаимодействие*



Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Внимателно проследяване на кръвното налягане, бъбречната функция и електролитите, трябва да се провежда при пациенти, които едновременно приемат лизиноприл и други средства, които оказват влияние върху ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС).

Лизиноприл и алискирен не трябва да се прилагат заедно при пациенти със захарен диабет. Едновременната употреба на лизиноприл и алискирен трябва да се избягва при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вижте точка 4.3).

Литий

Обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност се наблюдава по време на едновременния му прием с АСЕ инхибитори.

АСЕ-инхибиторите и диуретичните средства намаляват бъбречната екскреция на литий и увеличават риска от литиева интоксикация. Не се препоръчва комбиниране на лизиноприл с литиеви продукти, но ако такава терапия е необходима, се провежда често мониториране на серумното ниво на лития (виж т. 4.4).

Диуретици

Обикновено понижаващия кръвното налягане ефект на лизиноприл се усилва при едновременно приемане на диуретици. Пациенти, приемащи диуретици, и по-специално тези, които отскоро се лекуват с диуретици, могат понякога при започване на лечение с лизиноприл да получат силно понижаване на кръвното налягане. Рискът от симптоматична хипотония по време на лечение с лизиноприл може да се намали чрез спиране на диуретика преди началото на лечението с това лекарство (виж т. 4.4).

Ако лизиноприл се приема едновременно с калий-губещи диуретици, това би могло да намали риска от диуретик-индуцирана хипокалиемия.

Калий-съхраняващи диуретици, хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта

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), хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта може да доведе до значително повишение на серумния калий при пациенти с увредена бъбречна функция или захарен диабет. Трябва също да се внимава, когато лизиноприл се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като напр. триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Поради това не се препоръчва комбинирането на лизиноприл с гореспоменатите лекарства. Ако е показана съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий.

Лекарствени продукти, асоциирани с появата на torsades de pointes:

Поради риск от хипокалиемия се изисква добра преценка при използването на хидрохлоротиазид едновременно с лекарствени продукти, чието приложение се асоциира с torsades de pointes, като някои антиаритмици, антипсихотици и други лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват torsades de pointes.

Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици:



Едновременната употреба на анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици заедно с АСЕ инхибитори може да има като резултат допълнително понижаване на кръвното налягане (вижте точка 4.4).

Нестероидни потивовъзпалителни средства (НСПВС), включително ацетилсалицилова киселина:

Редовният прием на НСПВС (селективни COX-2 инхибитори, ацетил салицилова киселина > 3 g/дневно и неселективни НСПВС) може да намали антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите и тиазидните диуретици. Комбинацията проявява адитивен ефект спрямо повишаване на серумния калий, което би могло да влоши бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Рядко би могло да се развие остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с компрометирана бъбречна функция, както и при възрастни и дехидратирани пациенти.

Злато

Нитритоидни реакции (симптоми на вазодилатация, като зачервяване, гадене, замайване и хипотония, които понякога могат да бъдат тежки) са докладвани по-често при пациенти на лечение със злато в инжекционна форма и съпътстваща терапия с АСЕ инхибитори.

Симпатикомиметици

Възможно е да редуцират антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите и затова пациентите трябва да се мониторират стриктно.

Антихипертензивни средства

При комбиниране с други антихипертензивни средства, може да настъпи адитивен ефект - рязко понижаване на кръвното налягане. Едновременният прием с глицерил тринитрат и други нитрати или вазодилатори, може още повече да понижи кръвното налягане. Трябва да се избягва едновременната употреба на лизиноприл и алискирен (вижте точка 4.3 и 4.4).

Антидиабетни средства:

Епидемиологични проучвания сочат, че едновременното приложение на АСЕ-инхибитори с антидиабетни средства /инсулин или орални антидиабетични продукти/ може да засили хипогликемизиращия ефект на последните и да повиши риска от развитие на хипогликемия, което да наложи коригиране на дозите им. Този ефект е по-изразен през първите седмици от комбинираната терапия и при пациенти с увредена бъбречна функция.

Кортикостероиди, амфотерицин В /парентерален/, карбеноксолон, кортикотропин (АСТН), стимулиращи лаксативи:

Хидрохлортиазид може да засили електролитния дисбаланс, в частност хипокалиемията.

Калциеви соли:

Повишават серумните калциеви нива, като екскрецията може да се намали при използването им едновременно с тиазидни диуретици.

Сърдечни гликозиди:

Повишеният риск от дигиталисова токсичност се асоцира с тиазид-индуцирана хипокалиемия.

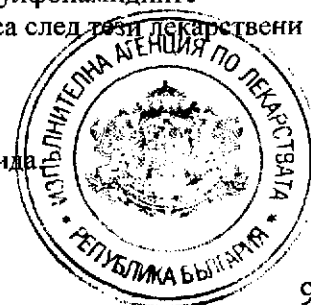
Холестирамин и колестипол

Може да се забави и да се намали абсорбцията на хидрохлортиазида. Сулфонамидните диуретици трябва да се приемат един час преди или четири до шест часа след тези лекарствени продукти.

Недеполяризиращи мускулни релаксанти (като тубокурарин хлорид):

Ефектът на тези лекарствени продукти се потенцира от хидрохлортиазида.

Триметроприм:



Едновременната употреба на АСЕ инхибитори и тиазиди, заедно с триметоприм повишава риска от хиперкалиемия.

Соталол:

Предизвиканата от тиазида хипокалиемия повишава риска от соталол индуцирана аритмия.

Алопуринол:

Едновременната употреба на АСЕ инхибитор и алопуринол повишава риска от бъбречно увреждане и може да доведе до нарастване на риска от левкопения.

Циклоспорин

При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с циклоспорин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

Хепарин

При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с хепарин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

Ловастатин:

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори и ловастатин повишава риска от хиперкалиемия.

Прокаиномид, цитостатици и имunosупресивни лекарствени продукти:

Едновременната им употреба е възможно да доведе до повишаване на риска от левкопения.

Тромболитици и/или бета-блокери

Лизиноприл може да се приема едновременно с тромболитици и бета-блокери.

Хемодиализа

Комбинацията лизиноприл/хидрохлоротизаид не е показана при пациенти, подлагани на диализа поради високата честота на анафилактични реакции, докладвани при пациенти на диализа с високопропускливи мембрани и едновременно лекувани с АСЕ инхибитор. Поради това тази комбинация трябва да се избягва.

Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точка 4.3 и 4.4).

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол)

Пациенти, получаващи съпътстващо ко-тримексазол (триметоприм/сулфаметоксазол), може да бъдат изложени на повишен риск от хиперкалиемия (вж. точка 4.4).

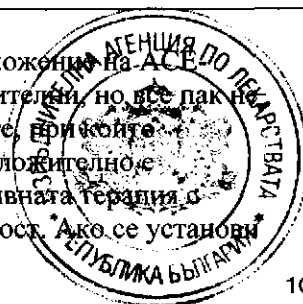
4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

АСЕ инхибитори:

Употребата на АСЕ-инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. 4.4). Употребата на АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е противопоказна (вж. 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно тератогенния риск вследствие приложение на АСЕ инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни, но все пак може да се изключи известно повишение на този риск. При пациентките, при които продължаване на започнатото лечение с АСЕ-инхибитор се смята за наложително, е необходимо, при планиране на бременност да се смени антихипертензивната терапия с алтернативна, с установен профил на безопасност по време на бременност. Ако се установи



бременност, лечението с АСЕ-инхибитор трябва да се преустанови незабавно и ако е подходящо да се започне алтернативно лечение.

Приложението на АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е свързано с фетотоксичност (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, хипоплазия на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вижте също точка 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Ако се установи експозиция на АСЕ-инхибитори от началото на втория триместър на бременността, е препоръчително ултразвуково изследване за проследяване на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори, трябва стриктно да бъдат проследявани за поява на хипотония (вж. 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Опитът с приложение на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър е ограничен. Изследванията върху животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Предвид фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, неговата употреба по време на 2-ри и 3-ти триместър на бременността може да причини фето-плацентарна исхемия и да предизвика фетални и неонатални ефекти, като иктер, нарушение в електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на гестационен едем, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риск от намаляване на плазменния обем и плацентарна хиперперфузия, без да има положителен ефект по отношение на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен в редките случаи, когато не може да се приложи друго лечение.

Кърмене:

АСЕ инхибитори

Тъй като няма информация относно употребата на лизиноприл/хидрохлоротиазид в периода на кърмене, Витоприл плюс не се препоръчва за употреба в този период, като се предпочита използването на алтернативна терапия с по-добре установен профил на безопасност, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се екскретира в малка степен в кърмата. Тиазидите, прилагани във високи дози предизвикват форсирана диуреза и потискат секрецията на кърма. Не се препоръчва употребата на лизиноприл/хидрохлоротиазид по време на кърмене. Ако лизиноприл/хидрохлоротиазид се приема по време на кърмене, дозите трябва да бъдат възможно най-ниски.

Наблюдавана е свръхчувствителност към производни на сулфонамида лекарствени продукти, хипокалиемия и ядрена жълтеница.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Както и при други антихипертензивни лекарствени продукти, комбинацията лизиноприл/хидрохлоротиазид може да има лек до умерен ефект по отношение на способността за шофиране и работа с машини. Това е по-вероятно при започване на терапията, при промяна на дозата или при едновременна употреба на алкохол, като зависи от индивидуалната чувствителност.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани и описани в хода на лечение с лизиноприл и/или хидрохлоротиазид със съответната честота: *много често* ($\geq 1/10$), *често* ($\geq 1/100$ до $< 1/100$), *нечесто* ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), *редки* ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), *много редки* ($< 1/10000$), *неизвестна честота* (от наличните данни не може да се направи оценка).

Нарушения на метаболизма и храненето



Нечести: подагра

Нарушения на нервната система и психични нарушения

Чести: замаяност, която обикновено отшумява след понижаване на дозата и не се налага преустановяване на лечението

Нечести: парестезия, астения

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: Суха и продължителна кашлица, която след прекратяване на лечението отшумява

Сърдечни и съдови нарушения

Чести: хипотония, включително ортостатична хипотония

Нечести: сърцебиене, гръдна болка, мускулни спазми и мускулна слабост

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: диария, гадене, повръщане, нарушено храносмилане, панкреатит, сухота в устата.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: обрив

Редки: Ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса (виж точка 4.4).

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: импотентност

Други

Редки: комплекс от симптоми, включващи един или няколко от следните: треска, васкулит, миалгия, артралгия или артрит, положителен ANA, ускорено СУЕ, еозинофилия, левкоцитоза, обрив, фоточувствителност или други дерматологични прознаци.

Лабораторни изследвания

Отклоненията в резултатите от лабораторни изследвания нямат особено клинично значение. Хипергликемия, хиперурикемия или хипокалиемия са докладвани като изолирани случаи. Повишени стойности на холестерол и триглицериди са наблюдавани при лечение с тиазидни диуретици. Леко повишени стойности на кръвна урея и серумен креатинин са наблюдавани при пациенти, които не са имали анамнеза за нарушена бъбречна функция. След преустановяване на лечението обикновено тези стойности влизат в граници на нормата. Докладвана е костно-мозъчна супресия, която може да доведе до анемия и/или тромбоцитопения, и/или левкопения. В редки случаи агранулоцитоза е докладвана, но не е доказана взаимовръзка с приема на Витоприл плюс. Леко понижени стойности на хемоглобин и хематокрит са докладвани често при пациенти с хипертония, които, освен случаите на анемия, не са от клинично значение. Повишени стойностите на чернодробните ензими и/или серумен билирубин рядко са наблюдавани, но причинно-следствена връзка с приема на лизиноприл/хидрохлоротиазид не е доказана. Рядко е докладвано за хемолитична анемия.

Нежелани лекарствени реакции, съобщавани при отделните активни вещества

Хидрохлоротиазид (неизвестна честота):

Инфекции и инфестации

Сналоаденит.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Левкопения, неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия, хемолитична анемия, костно-мозъчна супресия.

Нарушения на метаболизма и храненето



Анорексия, хипергликемия, глюкозурия, хиперурикемия, електролитни нарушения, /включващи хипонатриемия и хипокалиемия/, повишаване на холестерола и триглицеридите, подагра.

Психични нарушения

Безпокойство, депресия, нарушения на съня.

Нарушения на нервната система

Загуба на апетит, парестезии, замаяност.

Нарушения на очите

Ксантопсия, преходно замъглено виждане, остра миопия и остра тесноъгълна глаукома.

Нарушения на ухото и лабиринта

Вертиго.

Сърдечни нарушения

Постурална хипотония

Съдови нарушения

Некротизиращ ангиит, васкулит (кожен васкулит).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Респираторен дистрес (включващ пневмонит и белодробен едем).

Стомашно-чревни нарушения

Стомашно възпаление, диария, констипация, панкреатит.

Хепато-билиарни нарушения

Жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Реакции на фоточувствителност, обрив, кожни лупус еритематодес подобни реакции, активиране на кожен лупус еритематодес, уртикария, анафилактични реакции, токсична епидермална некролиза.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Мускулни спазми, мускулна слабост.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нарушения на бъбречната функция, интерстициален нефрит.

Общи нарушения

Треска, слабост.

Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

С неизвестна честота: Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)

Описание на избрани нежелани реакции

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки и 5.1).

Лизиноприл:

Нарушения на кръвта и лимфната система:



Редки: понижение на хемоглобина и хематокрита.

Много редки: потискане на костно-мозъчната функция с анемия, тромбоцитопения, левкопения, неутропения, агранулоцитоза (вижте точка 4.4), хемолитична анемия, лимфаденопатия, автоимунни заболявания.

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки: хипогликемия.

Нарушения на нервната система

Чести: замайване, главоболие, синкоп.

Нечести: промени в настроението, парестезии, вертиго, нарушения във вкуса, нарушения на съня

Редки: обърканост, нарушение на обонянието

С неизвестна честота: симптоми на депресия.

Сърдечни и съдови нарушения

Чести: ортостатични ефекти (вкл. хипотония).

Не чести: миокарден инфаркт или мозъчно-съдови инциденти, вероятно вторични, поради ексцесивна хипотония при високо рискови пациенти (вижте точка 4.4), палпитации, тахикардия, синдром на Рейно.

С неизвестна честота: енхимоза

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: кашлица.

Нечести: ринит.

Много редки: бронхоспазм, синусит, алергичен алвеолит/еозинофилна пневмония.

Стомачно-чревни нарушения

Чести: диария, повръщане.

Нечести: гадене, абдоминална болка, нарушения на храносмилането.

Редки: сухота в устата.

Много редки: панкреатит, интестинален ангиоедем.

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: повишение на чернодробните ензими и билирубина.

Много редки: хепатит (хепатоцелуларен или холестатичен), жълтеница, чернодробна недостатъчност (вижте точка 4.4).

Има съобщения за много редки случаи, при които съществуващ хепатит е прогресирал до чернодробна недостатъчност. Пациентите, получаващи комбинацията лизиноприл /хидрохлоротиазид, при които се е появила жълтеница или изразено повишаване на чернодробните ензими, трябва да прекратят лечението и да бъдат под медицинско наблюдение.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: обрив, сърбеж.

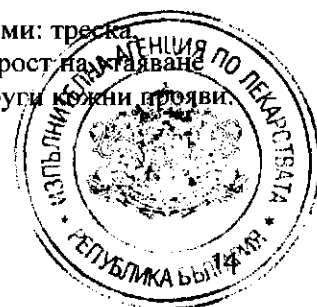
Редки: свръхчувствителност/ангионевротичен едем: ангионевротичен едем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса, уртикария, алоpecia, псориазис.

Много редки: диафореза, пемфигус, токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе.

Наблюдавана е появата на синдром, който може да включва следните симптоми: треска, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положителни ANA, ускорено СУЕ (скорост на утаяване на еритроцитите), еозинофилия, левкоцитоза, обрив, фотосензибилизация, други кожни прояви.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: бъбречна дисфункция.



Редки: уремия, остра бъбречна недостатъчност.
Много редки: олигоурия, анурия.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: импотентност.
Редки: гинекомастия.

Нарушения на ендокринната система

Редки: Необичайна секреция на антидиуретичен хормон.

Общи нарушения

Нечести: умора, астения.

Изследвания

Нечести: повишаване стойностите на кръвната урея, серумния креатинин, чернодробните ензими, хиперкалиемия.
Редки: хипонатриемия.

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 лекарствени продукти, ул. Дамян Груев 8, 1303 София, телефон: +359 2 8903417, уебадрес: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

Няма точна информация за лечение на предозиране с лизиноприл/хидрохлоротиазид. Лечението е симптоматично и поддържащо. Лечението трябва да бъде незабавно прекратено и пациентите да бъдат под медицинско наблюдение. Терапевтичните мерки зависят от тежестта на симптомите. Те трябва да бъдат насочени към понижена абсорбция и ускорено елиминиране. Други терапевтични мерки включват индуциране на повръщане и стомашен лаваж, ако лекарството е приложено скоро, докато дехидратацията, електролитния дисбаланс и хипотонията трябва да бъдат лекувани по установения начин.

Лизиноприл

Има ограничено количество данни за предозиране при хора. Симптомите при предозиране с ACE инхибитори може да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитен дисбаланс, бъбречна недостатъчност, хипервентиляция, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяност, безпокойство, кашлица.

Препоръчително лечение при предозиране е интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. Ако настъпи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение. При наличност се използва ангиотензин II инфузия, и/или интравенозно се прилагат катехоламини. Ако са налице гастроинтестинални нарушения се прилагат мерки за елиминиране на лизиноприл (предизвиква се повръщане, лаваж на стомаха, абсорбенти, натриев сулфат).

Лизиноприл може да бъдат отстранен от циркулацията посредством хемодиализа (вижте точка 4.4). Пейсмейкър терапия се налага при резистентна брадикардия. Виталните белези, серумните електролити и концентрацията на креатинина се мониторира често.

Хидрохлоротиазид

Симптоми от предозиране с хидрохлоротиазид са усилване на диурезата, потискане на съзнанието до кома, конвулсии, пареза, сърдечна аритмия и бъбречна недостатъчност. Брадикардия или силно изразени вагусови реакции трябва да се третират с приложението на атропин.



При едновременен прием на дигиталис, хипокалиемията може да бъде придружена от сърдечни аритмии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ACE инхибитори и диуретици, АТС код: C09BA03

Механизъм на действие

Витоприл плюс е комбиниран антихипертензивен продукт съдържащ лизиноприл, инхибитор на ангиотензин конвертирация ензим и хидрохлоротиазид, тиазиден диуретик. Двете съставки имат самостоятелно действие, а в комбинация проявяват взаимно потенциращ се антихипертензивен ефект.

Лизиноприл е пептидил дипептидазен инхибитор. Той блокира ангиотензин конвертирация ензим (АСЕ), който катализира превръщането на ангиотензин I във вазоконстрикторния пептид ангиотензин II. Ангиотензин II стимулира също и отделянето на алдостерон от надбъбречната кора. Инхибирането на ангиотензин конвертирация ензим води до намаляване на концентрацията на ангиотензин II в плазмата, понижаване на вазопресорната активност и редукция на алдостероновата секреция. Последното може да причини повишаване на серумната концентрация на калия.

Въпреки убеждението, че механизмът на понижаване на артериалното налягане от лизиноприл се дължи главно на блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, лизиноприл има хипотензивен ефект и при ниско ренинови хипертоници, АСЕ е идентичен на киназа II, ензим който разгражда брадикинина. Ролята на повишените нива на брадикинина, който е мощен вазодепресорен пептид, в терапевтичните ефекти на лизиноприл не е напълно проучена и изисква допълнителни изследвания.

Хидрохлоротиазид е сулфонамиден диуретик с антихипертензивен ефект. Той действа на ниво дистални бъбречни тубули, като участва в реабсорбцията на електролити и повишава екскрецията на натриеви и хлорни йони в почти еквивалентни количества. Загубата на натрий се последва от загуба на калий и бикарбонати. Механизмът на антихипертензивно действие на тиазидните диуретици не е уточнен. Те обичайно не повлияват нормалното артериално налягане.

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от АСЕ инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ



инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокатор при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представящите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случаи на БКК и 8 629 случаи на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случаи на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~ 25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

5.2. Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на лизиноприл и хидрохлоротиазид има малък или никакъв ефект върху бионаличността на отделните съставки. Установена е биоеквивалентност между комбинираната таблетка и двете ѝ съставки, приемани едновременно.

Лизиноприл:

Абсорбция:

След перорален прием на лизиноприл, , въпреки че се наблюдава тенденция на малко забавяне в необходимото време за достигане на пикови серумни концентрации при пациенти с остър миокарден инфаркт.

Въз основа на определянето на уринната екскреция, средната степен на абсорбция на лизиноприл е около 25% с интериндивидуални вариации (6-60%) при всички тествани дози (5-80 mg). Абсорбцията на лизиноприл не се повлиява от наличието на храна в гастроинтестиналния тракт. Пикови серумни концентрации се наблюдават в рамките на 6-8 часа. Ефектът върху понижаване на кръвното налягане се наблюдава до 1-2 часа, достига пик до 6 часа и действието продължава до 24 часа. Абсолютната бионаличност се понижава с около 16% при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Разпределение:

Лизиноприл не се свързва с другите серумни протеини, освен с циркулиращия ангиотензин-конвертиращ ензим (АСЕ).

Елиминиране:

Лизиноприл не се метаболизира и се екскретира напълно непроменен с урината. При многократен прием лизиноприл има ефективен плазмен полуживот от около 12 часа.

Хидрохлоротиазид

Плазменият полуживот на хидрохлоротиазид варира между 5½- 15 часа при наблюдавани плазмени нива за поне 24 часа.

Приблизително 61% от дозата се елиминира непроменена за 24 часа.

След перорално приложение началото на диуретичното действие се регистрира на втория час, а максимална плазмена концентрация се постига на 4 час и продължителността на действие е 12 часа. Хидрохлоротиазид преминава плацентарната, но не и кръвно-мозъчната бариера.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Лизиноприл и хидрохлоротиазид са лекарствени продукти с добре установен клиничен профил, както поотделно, така и в комбинация. Цялата необходима информация за лекуващия лекар е представена в кратката характеристика на продукта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Витоприл плюс 10 mg/12,5 mg и Витоприл плюс 20mg/12,5 mg:

Калциев хидрогенфосфат дихидрат (E341)

Царевично нишесте

Магнезиев стеарат (E470b)

Манитол (E421)

Колоиден, безводен силициев хидроксид (E551)

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

Витоприл плюс 10 mg/12,5 mg таблетки: 4 години

Витоприл плюс 20 mg/12,5 mg таблетки: 5 години

6.4. Специални условия на съхранение

Няма специални условия на съхранение.

6.5. Данни за опаковката

Блистерни опаковки от PVC/PVDC алуминиево фолио, поставени в картонени кутии.

Таблетки 10/12,5 mg по 10, 14, 15, 28, 30, 40, 50 в една опаковка.

Таблетки 20/12,5 mg по 10, 14, 15, 28, 30, 40, 50 в една опаковка.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Витоприл плюс 10 mg /12,5 mg таблетки: Рег.№: 20130126

Витоприл плюс 20 mg /12,5 mg таблетки: Рег.№ 20130127

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

Дата на първо разрешаване: 22.03.2013

Дата на последно подновяване: 24.07.2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Април 2019

