

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Витоприл 20 mg таблетки
Vitopril 20 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	11-3315, 30.10.08
Добро:	25/28.10.08

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ
Всяка таблетка от 20 mg съдържа 21,78 mg лизиноприлов дихидрат (*Lisinopril dihydrate*), еквивалентен на 20 mg лизиноприл (*Lisinopril*).

За пълния списък с помощни вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка, бяла, кръгла, двойноизпъкнала, с маркировка "20" от едната страна и с делителни черти от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Артериална хипертония
Лечение на артериална хипертония.

Сърдечна недостатъчност

Лечение на сърдечна недостатъчност.

Остър инфаркт на миокарда

Краткосрочно (шест седмично) лечение на хемодинамично стабилни пациенти в първите 24 часа на острия миокарден инфаркт.

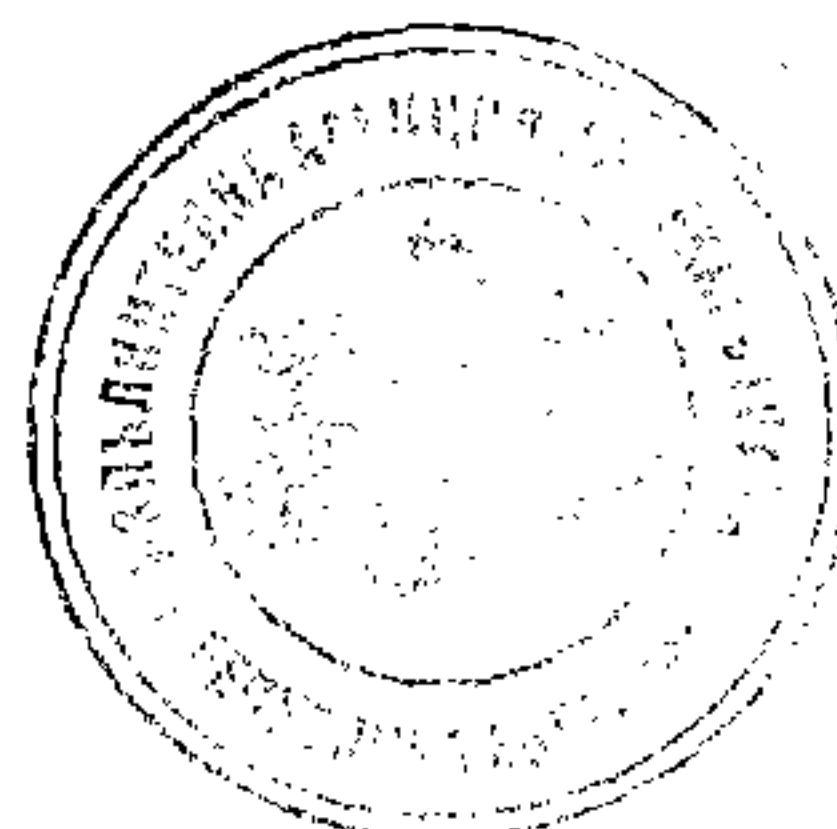
Бъбречни усложнения при диабет

Лечение на бъбречни заболявания при хипертоници с диабет тип 2 и начална нефропатия (виж т. 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Таблетките витоприл са предназначени за перорален прием веднъж дневно. Като всички лекарства, приемани веднъж дневно, витоприл трябва да се приема приблизително по едно и също време всеки ден. Абсорбцията на витоприл не се повлиява от храна. Дозировката трябва да бъде адаптирана индивидуално в зависимост от профила на пациента и повлияването на кръвното налягане (виж т. 4.4).

Таблетката може да се разделя на четири равни части. За целта таблетката се поставя върху твърда плоска повърхност с делителната черта нагоре и се натиска леко с пръст.



Хипертония

Витоприл може да се използва самостоятелно или в комбинация с други лекарства за антихипертензивна терапия.

Начална доза

При пациенти с хипертония препоръчителната начална доза е 10 mg. При пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостерон система (по-специално при реноваскуларна хипертония, недостатъчност на течности и соли, сърдечна недостатъчност или тежка хипертония), след прием на първоначалната доза е възможно рязко понижаване на кръвното налягане. Препоръчителната начална доза в такива случаи е 2,5-5 mg, като в началото лечението трябва да се проведе под лекарски контрол. По-ниска начална доза се препоръчва и при пациенти с бъбречна недостатъчност (виж по-долу таблица 1).

Поддържаща доза

Обикновено ефективната поддържаща доза е 20 mg, приложена веднъж дневно. По принцип, ако желаният терапевтичен ефект не бъде постигнат за период от 2 до 4 седмици, дозировката трябва да бъде увеличена. Максималната доза, прилагана в дългосрочни контролирани клинични изследвания, е била 80 mg/ден.

Пациенти, лекувани с диуретици

След започване на лечение с витоприл може да се появи симптоматична хипотония. Това е по-вероятно при пациенти, които се лекуват с диуретици. При такива пациенти е необходимо внимание, тъй като при тях може да се получи недостиг на електролити и течности. Те трябва да спрат приема на диуретици, ако е възможно, 2 до 3 дни преди да започнат лечението с витоприл. При хипертоници, чието лечение с диуретици не може да бъде спряно, лечението с витоприл трябва да започне с начална доза от 5 mg. Трябва да бъдат проследявани бъбречната функция и нивото на серумния калий. Последващата дозировка трябва да бъде съобразена с повлияването на кръвното налягане. Ако е необходимо, лечението с диуретици може да бъде възобновено (виж т. 4.4 и т. 4.5).

Дозиране при пациенти с бъбречна недостатъчност

Дозировката при пациенти с бъбречна недостатъчност трябва да бъде съобразена с креатининовия клирънс, така както е указано по-долу, в таблица 1.



Таблица 1**Дозиране при пациенти с бъбречна недостатъчност**

Креатининов клирънс (ml/min)	Начална доза (mg/ден)
По-малко от 10 ml/min (включително пациенти на диализа)	2,5 mg*
10 – 30 ml/min	2,5 – 5 mg
31 – 80 ml/min	5 – 10 mg

* Дозировката и/или честотата на приложение трябва да бъдат определени в зависимост от повлияването на кръвното налягане.

Дозировката може да бъде повишавана докато се постигне адекватен контрол на кръвното налягане или докато бъде достигнат максимум от 40 mg лизиноприл дневно.

Сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност, витоприл може да се предписва като допълнение към лечението с диуретици и когато е необходимо дигиталис или бета-блокери. Лечението може да започне с начална доза от 2,5 mg витоприл, един път дневно, като трябва да се осъществява под лекарски контрол, за да бъде проследен ефектът върху кръвното налягане. Повишаването на дозата трябва да става:

- чрез повишаване, не по-голямо от 10 mg;
- на интервали, не по-малки от 2 седмици;
- до най-високата, поносима от пациента доза, до максимална доза от 35 mg лизиноприл дневно.

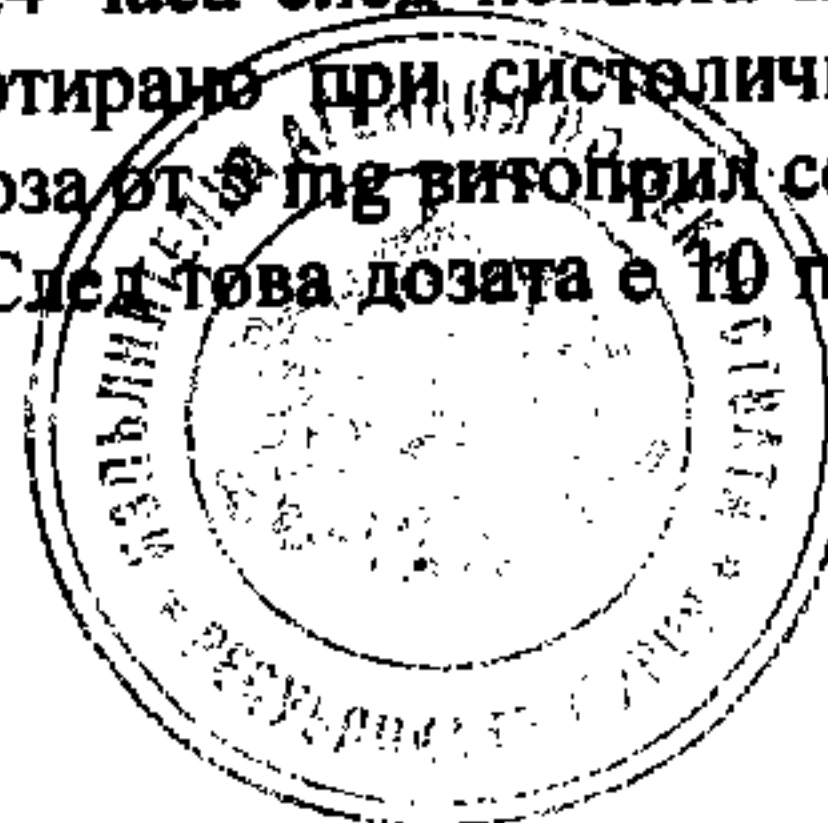
Дозирането трябва да е съобразено с индивидуалния клиничен отговор на пациента. При пациенти с висок риск от симптоматична хипотония, например пациенти с недостиг на соли, с или без хипонатриемия, пациенти с хиповолемия или пациенти, приемащи салидиуретик, ако е възможно, тези нарушения трябва да бъдат коригирани преди започване на лечение с витоприл. Трябва да бъдат проследявани бъбречната функция и нивата на серумния калий (виж т. 4.4).

Остър инфаркт на миокарда

Пациентите трябва да получават съответната стандартна препоръчителна терапия с тромболитици, аспирин и бета-блокери. Възможно е едновременно интравенозно или трансдермално приложение на глицерил тринитрат (нитроглицерин) и витоприл.

Начална доза (през първите 3 дни след инфаркта)

Лечението с витоприл трябва да започне до 24 часа след появата на първите симптоми. Лечението не трябва да бъде стартирано при систолично кръвно налягане, по-ниско от 100 mmHg. Началната доза от 5 mg витоприл се последва от 5 mg след 24 часа и от 10 mg след 48 часа. След това дозата е 10 mg на ден.





Пациенти с ниско систолично налягане (≤ 120 mmHg) в началото на лечението или през първите 3 дни след инфаркта трябва да получават по-ниска доза - 2,5 mg (виж т. 4.4).

В случай на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 80 ml/min), началната доза витоприл трябва да бъде съобразена с креатининовия клирънс на пациента (виж таблица 1).

Поддържаща доза

Поддържащата доза е 10 mg дневно. При пациенти с хипотония (систолично налягане по-ниско или равно на 100 mmHg) дневната поддържаща доза не трябва да превишава 5 mg или ако е необходимо може временно да се намали до 2,5 mg. Ако хипотонията продължи (систолично кръвно налягане по-ниско от 90 mmHg за повече от 1 час), приемът на витоприл трябва да се преустанови. Лечението трябва да продължи 6 седмици, след което пациентът трябва отново да бъде прегледан. Пациенти със симптоми на сърдечна недостатъчност трябва да продължат лечението с витоприл (виж т. 4.2).

Бъбречни усложнения вследствие на диабет

При хипертоници с диабет тип 2 и начална нефропатия дозата е 10 mg витоприл дневно, която, ако е необходимо, може да бъде повишена до 20 mg дневно, за да се достигне диастолично налягане под 90 mmHg. В случаите на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 80 ml/min), началната доза витоприл трябва да бъде съобразена с креатининовия клирънс на пациента (виж таблица 1).

Употреба при деца

Тъй като безопасността и ефективността при деца не е установена, лечение на деца с това лекарство не се препоръчва.

Употреба от пациенти в старческа възраст

Клиничните изследвания не са установили зависимост между възрастта на пациентите и ефикасността и безопасността на витоприл. Като се има предвид, че старческата възраст се свързва с намалена бъбречна функция, трябва да се следват указанията в таблица 1, за да се определи началната доза витоприл при такива пациенти. След това дозировката трябва да бъде съобразена с повлияването на кръвното налягане.

Употреба при пациенти с бъбречна трансплантация

Тъй като няма опит с приложението на витоприл при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация, лечението им с това лекарство не се препоръчва.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към витоприл, някое от помощните вещества или друг ACE-инхибитор.
- Анамнеза за ангиоедем при предшестващо лечение с ACE-инхибитори.
- Херeditарен или идиопатичен ангиоедем.

- Втори или трети триместър от бременността (виж т. 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Симптоматична хипотония

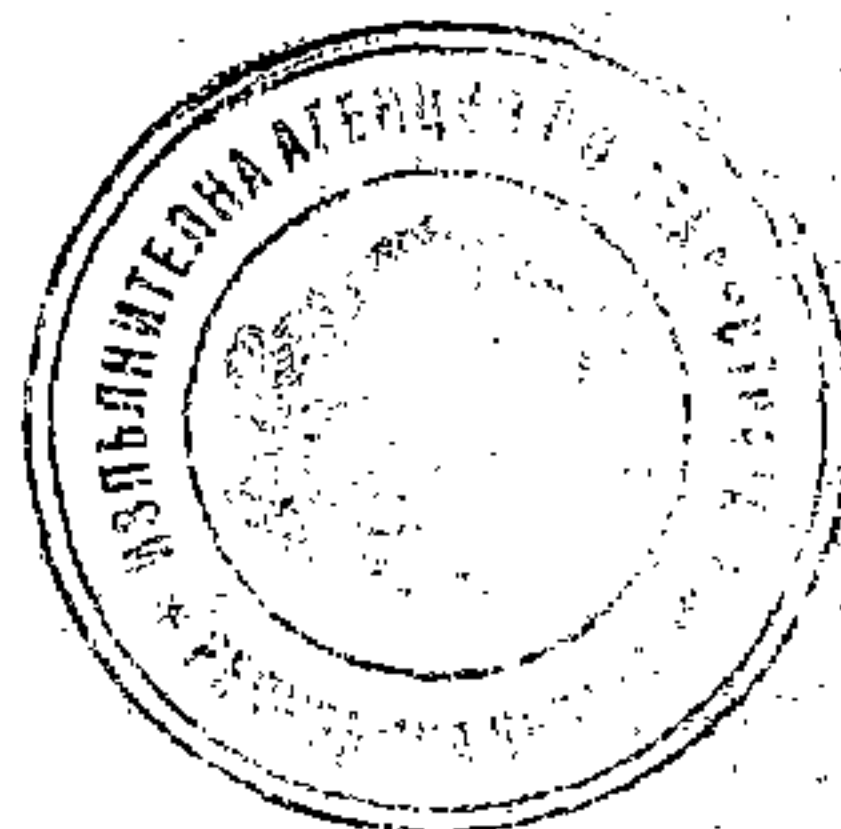
Симптоматична хипотония се среща рядко при пациенти с неусложнена хипертония. Хипотонията е по-вероятна при дехидратирани пациенти или такива с електролитна недостатъчност, при лечение с диуретици, при диета с ограничен прием на сол, след диализа, при повръщане или диария или при пациенти с тежка ренин-зависима хипертония (виж т.4.5 и т. 4.8). Тази хипотония се съобщава главно при пациенти със значима сърдечна недостатъчност, придружена или не от бъбречна недостатъчност, при пациенти на терапия с бримкови диуретици във високи дози и при пациенти с хипонатриемия или функционална бъбречна недостатъчност. При пациенти с повишен риск от симптоматична хипотония в началото, лечението трябва да се извършва под постоянен лекарски контрол. Същото важи и за пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които прекомерното понижаване на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

При поява на хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и ако е необходимо да се приложи интравенозно физиологичен разтвор. Краткотраен хипотоничен отговор не е противопоказание за допълнителни дози, които могат да бъдат давани, обикновено без усложнения, щом кръвното налягане се повиши след увеличаване обема на течностите.

При пациенти със сърдечна недостатъчност, с нормално или ниско кръвно налягане, може да се наблюдава допълнително понижаване на кръвното налягане след употребата на витоприл. Този ефект е предвидим и обикновено не е причина за преустановяване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична е необходимо дозата витоприл да бъде намалена или да се преустанови приемът.

Хипотония при остър инфаркт на миокарда

Не трябва да се започва лечение с витоприл при пациенти с остър инфаркт на миокарда, при които има риск от сериозно влошаване на хемодинамичното състояние след лечение с вазодилататор. Това се отнася за пациенти със систолично налягане, по-ниско от 100 mmHg или такива с кардиогенен шок. През първите 3 дни след инфаркта дозата трябва да бъде намалена, ако систоличното налягане е 120 mmHg или по-ниско. Поддържащата доза трябва да бъде намалена до 5 mg или временно до 2,5 mg, ако систоличното налягане е 100 mmHg или по-ниско. Ако хипотонията е постоянна (систолично налягане под 90 mmHg за повече от 1 час), лечението с витоприл трябва да се преустанови.



Аортна или митрална стеноза / хипертрофична кардиомиопатия

Както всички АСЕ-инхибитори, така и витоприл трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с митрална стеноза и обструкция в изхода на лявата камера, като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

Бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 80 ml/min), началната дозировка на витоприл трябва да бъде съобразена с креатининовия клирънс на пациента (виж таблица 1 в т. 4.2), а след това, в зависимост от отговора на пациента на лечението. Редовното наблюдение на калия и креатинина са част от рутинната медицинска практика при тези пациенти.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност може да възникне хипотония след започване на лечение с АСЕ-инхибитори, което може да доведе до допълнително нарушаване на бъбречната функция. Има съобщения за остра бъбречна недостатъчност в такива ситуации, която обикновено е обратима.

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерията на единствен бъбрек, лекувани с АСЕ-инхибитори, се наблюдава повишаване на уреята и серумния креатинин, което обикновено е обратимо след преустановяване на терапията. Това важи особено за пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако е налице и реноваскуларна хипертония, нараства рискът от остра хипотония и бъбречна недостатъчност. При тези пациенти лечението трябва да започне под непосредствен лекарски контрол с ниски дози и при внимателно дозиране. Тъй като лечение с диуретици може да бъде фактор, който да допринесе за повишаване на стойностите на уреята и серумния креатинин, през първите седмици от лечението с витоприл техният прием трябва да бъде прекъснат и трябва да бъде проследявана бъбречната функция.

При някои пациенти с хипертония без видимо съществуващи бъбречни заболявания са установени повишени стойности на урея и серумен креатинин в кръвта, обикновено незначителни и преходни, особено когато витоприл е приеман едновременно с диуретици. Това е по-вероятно да се наблюдава при пациенти с вече съществуваща бъбречна недостатъчност. В такива случаи може да се наложи намаляване на дозата и/или прекъсване на диуретика и/или витоприл.

Пациенти с остър инфаркт на миокарда не трябва да започват лечение с витоприл, ако имат симптоми на отклонения в бъбречната функция, дефинирани с концентрация на серумния креатинин, надвишаваща $177 \mu\text{mol/l}$ и/или протеинурия, надвишаваща $500 \text{ mg}/24\text{h}$. Ако пациентът развие бъбречна недостатъчност по време на лечението с витоприл (серумна креатининова концентрация, надвишаваща $265 \mu\text{mol/l}$ или удвояване на базовите концентрации на серумния креатинин), приемът на витоприл трябва да се преустанови.



Свърхчувствителност / ангиоедем

Има съобщения за редки случаи на ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти лекувани с АСЕ-инхибитори, включително и витоприл. Това може да се прояви по всяко време на терапията. В такива случаи, приемът на витоприл трябва да бъде спрян незабавно и да бъде назначено подходящо лечение под наблюдение до пълното изчезване на симптомите. Дори и в случаите, когато подут е само езикът, без респираторен дистрес, пациентът може да се нуждае от продължително наблюдение, тъй като лечение с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно.

Много рядко се съобщава за смъртни случаи, дължащи се на ангиоедем, свързан с ларингеален едем или едем на езика. Ако ангиоедема включва езика, глотиса или ларинкса е по-вероятно да настъпи обструкция на дихателните пътища, особено при пациенти с операция на дихателните пътища. В такива случаи е необходимо да се започне незабавно лечение. То може да включва прием на адреналин и/или поддържане на дишането. Пациентът трябва да бъде под непосредствено лекарско наблюдение до пълното отзвучаване на симптомите.

При чернокожи пациенти вероятността АСЕ-инхибиторите да предизвикат ангиоедем е по-голяма, отколкото при пациентите с друг цвят на кожата.

При пациенти с анамнеза за ангиоедем, който не е свързан с прием на АСЕ-инхибитори, съществува повишен риск от ангиоедем при употребата им (виж т. 4.3).

Анафилактични реакции при пациенти на хемодиализа

Съобщено е за анафилактични реакции при пациенти, подложени на диализа с високопропускливи мембрани (напр. AN 69) и в същото време лекувани с АСЕ-инхибитор. При тези пациенти трябва да се използват други диализиращи мембрани или да се използват други лекарства за лечение на хипертония.

Анафилактични реакции по време на LDL-липидна афереза

Животозастрашаващи анафилактични реакции са възможни при пациенти на лечение с АСЕ-инхибитори, претърпели LDL (липопротеини с ниска плътност)-афереза с декстрансулфат. Тези реакции се избягват като временно се прекъсва терапията с АСЕ-инхибитора преди всяка афереза.

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация

Пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори по време на лечение за десенсибилизация (напр. с отрова от ципокрили), могат да получат тежки анафилактични реакции. Тези реакции могат да бъдат избегнати, като временно се прекъсне приемът на АСЕ-инхибитори, но могат да се появят отново при повторна невнимателна употреба на такива лекарства.

Чернодробна недостатъчност

Лечение с АСЕ-инхибитори много рядко се свързва със синдром, започващ с холестатична жълтеница, прогресираща до чернодробна некроза с фатален



изход в някои случаи. Механизмът на този синдром не е известен. Ако пациенти на лечение с витоприл развият жълтеница или покажат повишение на чернодробните ензими, приемът на лекарството трябва да се преустанови и пациентът подлежи на лекарски контрол.

Неутропения / агранулоцитоза

Има съобщения за неутропения / агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия при пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори, неутропения възниква рядко. Неутропенията и агранулоцитозата са обратими след преустановяване на лечението с АСЕ-инхибитора. Витоприл трябва да се използва с особено внимание при пациенти със системни заболявания на съединителната тъкан; пациенти, лекувани с имunosупресори; пациенти, лекувани с алопуринол или прокаинамид или пациенти, при които е налице комбинация от тези усложняващи фактори, особено ако имат нарушена бъбречна функция. При някои пациенти могат да се развият сериозни инфекции, които в редки случаи не се повлияват от интензивна антибиотична терапия. При такива пациенти е необходим периодичен контрол на нивата на белите кръвни клетки. Пациентите трябва да съобщават за всеки признак за инфекция.

Раса

При чернокожи пациенти вероятността АСЕ-инхибиторите да предизвикат ангиоедем е по-голяма, отколкото при пациентите с друг цвят на кожата. Витоприл, както и другите АСЕ-инхибитори, може да е по-малко ефективен при чернокожи пациенти, отколкото при пациентите с друг цвят на кожата, най-вероятно поради ниските нива на ренина при чернокожата популация, страдаща от хипертония.

Кашлица

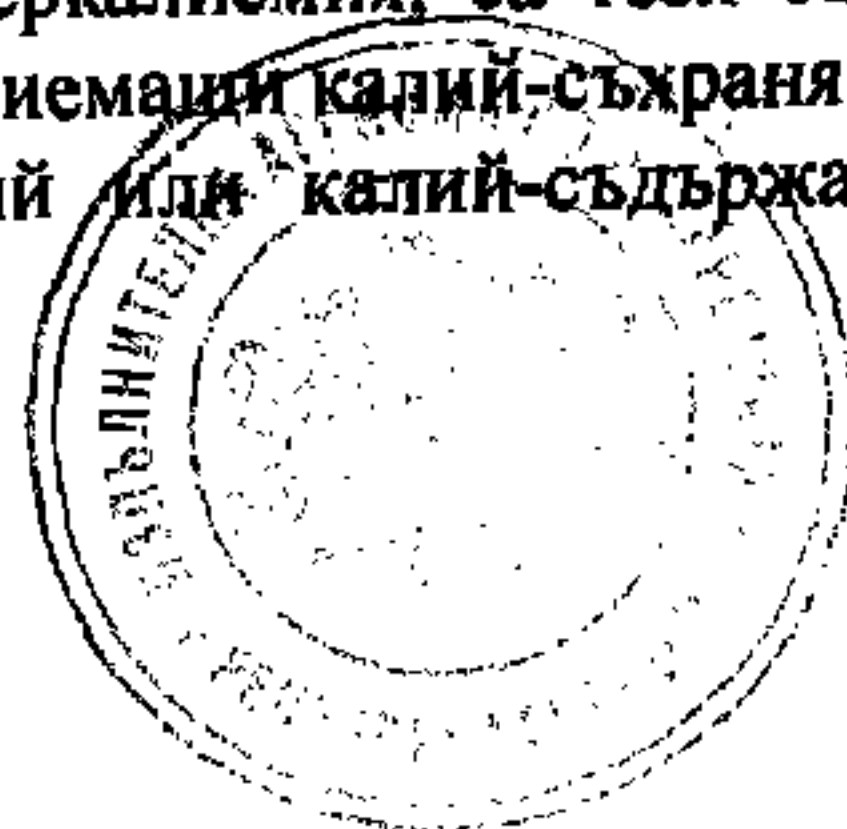
Съобщава се за появата на кашлица по време на употребата на АСЕ-инхибитори. Тази кашлица е непродуктивна, персистираща и преминава след спиране на лечението. Кашлицата, предизвикана от АСЕ-инхибитори, трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на кашлицата.

Хирургия / анестезия

Витоприл може да блокира вторично формирането на ангиотензин II след компенсаторно освобождаване на ренин при пациенти, подложени на значителни хирургични интервенции или на анестезия с лекарства, понижаващи кръвното налягане. Като резултат се получава изразена хипотония, която може да се коригира чрез вливане на плазмозаместители.

Хиперкалиемия

По време на лечение с АСЕ-инхибитори, включително витоприл, може да се наблюдава покачване нивото на серумния калий при някои пациенти. Пациенти, при които има риск да се прояви хиперкалиемия, са тези със съществуваща бъбречна недостатъчност, диабет или приемащи калий-съхраняващи диуретици, хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи соли (напр.



диетична сол), или други лекарства, предизвикващи значително увеличаване на серумния калий (напр. хепарин). Ако едновременното използване на горните продукти е показано, нивото на серумния калий трябва да се контролира периодично по време на лечението (виж т. 4.5).

Диабетици

При пациенти, приемащи перорално антидиабетни лекарства или инсулин, трябва да се осъществява непосредствен гликемичен контрол по време на първия месец от лечението с АСЕ-инхибитор (виж 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Литий

По принцип комбинацията на литий с витоприл не се препоръчва (виж т. 4.5).

Бременност и кърмене

Лизиноприлът не трябва да се употребява по време на първия триместър от бременността. Употребата на витоприл е противопоказна през втория и третия триместър на бременността (виж т. 4.3). Когато се установи бременност, лечението с лизиноприл трябва да бъде преустановено възможно най-бързо (виж т. 4.6). Не е препоръчителна употребата на лизиноприл по време на кърмене.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Диуретици

Обикновено понижавания кървното налягане ефект на витоприл 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 витоприл да получат силно понижаване на кървното налягане. Рискът от симптоматична хипотония по време на лечение с витоприл може да се намали чрез спиране на диуретика преди началото на лечението с това лекарство (виж т. 4.4 и т. 4.2).

Хранителни добавки, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици или прием на калий-съдържащи соли (напр. диетична сол)

Въпреки че при клиничните изпитвания нивата на серумния калий обикновено са оставали в нормални граници, възможно е да възникне хиперкалиемия при някои пациенти. Рисковите фактори за развиване на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, диабет, прием на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), прием на хранителни добавки, съдържащи калий или прием на калий-съдържащи соли (напр. диетична сол). Употребата на хранителни добавки, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици или прием на калий-съдържащи соли (напр. диетична сол) от пациенти с нарушена бъбречна функция може да доведе до значително повишаване на нивото на серумния калий. Ако витоприл бъде приеман



съвместно със салидиуретици, може да се появи хипокалемия, предизвикана от тези диуретици.

Литий

Има съобщения за обратимо повишаване на токсичността и на серумните концентрации на литий при едновременната му употреба с АСЕ-инхибитори. Съвместната употреба на тиазидни диуретици и АСЕ-инхибитори може да увеличи риска от литиева токсичност и да засили вече съществуваща такава. Едновременна употреба на витоприл и литий не е препоръчителна, но ако обстоятелствата налагат такава комбинация, трябва да бъдат проследявани внимателно нивата на серумния литий на пациента.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НПВС) заедно с ацетилсалицилова киселина $\geq 3g/дневно$

Продължителният (хроничен) прием на НПВС може да намали антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибитора. НПВС и АСЕ-инхибиторите оказват допълнително влияние върху повишаването на нивото на серумния калий, което може да доведе до влошаване на бъбречната функция. Този ефект обикновено е обратим. В редки случаи може да възникне остра бъбречна недостатъчност при пациенти с нарушена бъбречна функция, както и при пациенти в старческа възраст или дехидратирани пациенти.

Други антихипертензивни лекарства

Едновременната употреба с такива лекарства може да засили хипотензивния ефект на витоприл. Едновременната употреба с глицерил тринитрат и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане (вж. т.4.4).

Трициклични антидепресанти / антипсихотици / анестетици

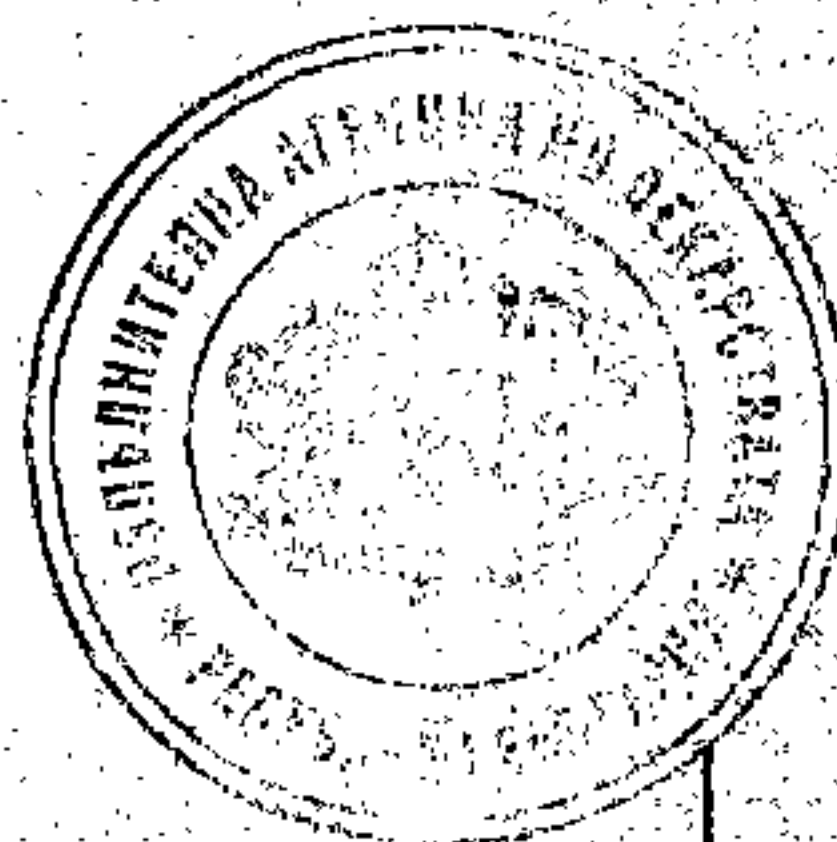
Едновременната употреба на АСЕ-инхибитори с определени анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици може да доведе до допълнително понижаване на кръвното налягане (виж т. 4.4).

Симпатикомиметици

Симпатикомиметици могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите.

Антидиабетици

Епидемиологичните изследвания показват, че съвместното приложение на АСЕ-инхибитори и антидиабетни средства (инсулин, перорални антидиабетни лекарства) може да причини засилване на ефекта на понижаване на глюкозата в кръвта с риск от хипогликемия. По-вероятно е този феномен да възникне през първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с бъбречна недостатъчност.



Ацетилсалицилова киселина, тромболитици, бета-блокери, нитрати
Витоприл може да бъде употребяван едновременно с ацетилсалицилова киселина (в дози, използвани в кардиологията), тромболитици, бета-блокери и/или нитрати.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Витоприл не трябва да бъде използван по време на първия триместър от бременността. Когато бременността е планирана или потвърдена, трябва да се премине на алтернативно лечение възможно най-бързо. Не са провеждани контролирани изследвания с АСЕ-инхибитори при хора, но ограниченият брой изследвания с установена токсичност през първия триместър на бременността не показват малформации в съответствие с фетотоксичността при хора, както е описано по-долу.

Противопоказно е да се приема витоприл през втория и третия триместър от бременността.

Продължителна употреба на АСЕ-инхибитор през втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксичност при хора (влошаване на бъбречната функция, олигохидрамния, черепно-лицеви деформации) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия – виж също т. 5.3). Препоръчително е наблюдение на бъбречната функция и черепа на плода от втория триместър на бременността.

Кърмачета, които са били изложени вътрематочно на витоприл, трябва да се изследват за хипотония, олигурия или хиперкалиемия. витоприл, преминал през плацентата, може да бъде отстранен от неонаталната циркулация чрез перитониална диализа с известен клиничен успех и теоретично може да бъде отстранен с обменна трансфузия.

Кърмене

Не е известно дали витоприл се екскретира в човешката кърма. Лизиноприлът се екскретира с кърмата при плъхове. Употребата на витоприл по време на кърмене не е препоръчителна.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Трябва да се има предвид, че способността за активно участие в пътно движение или да се управляват машини, може понякога да бъде намалена поради световъртеж или отпадналост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции, наблюдавани и докладвани по време на лечение с витоприл и други АСЕ-инхибитори, са подредени по честота, като се използва следната класификация:



Много чести $\geq 1/10$); чести $\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести $\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Редки: Понижаване на хемоглобина, понижаване на хематокрита.

Много редки: Костно мозъчна депресия, анемия, тромбоцитопения, левкопения, неутропения, агранулоцитоза (виж т. 4.4), хемолитична анемия, лимфаденопатия, автоимунно заболяване.

Нарушения на метаболизма и храненето:

Много редки: Хипогликемия

Нарушения на нервната система и психични нарушения:

Чести: Световъртеж, главоболие

Нечести: Промени в настроението, парестезия, вертиго, вкусови нарушения, смущения в съня

Редки: Умствени нарушения

Сърдечни и съдови нарушения:

Чести: Ортостатични нарушения (вкл. хипотония)

Нечести: Инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент, който може да доведе до тежка хипотония при високорискови пациенти (виж т. 4.4), сърцебиене, тахикардия, синдром на Рейно.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Чести: Кашлица

Нечести: Ринит

Много редки: Бронхоспазъм, синусит, алергичен алвеолит/ еозинофилия пневмония

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: Диария, повръщане

Нечести: Гадене, коремна болка и стомашно разстройство

Редки: Сухота в устата

Много редки: Панкреатити, ангиоедем, хепатит, жълтеница, чернодробна недостатъчност (виж т. 4.4)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Нечести: Обрив, сърбеж

Редки: Свръхчувствителност/Ангioneвротичен оток: ангионевротичен оток на лицето, крайниците устните, езика, глотиса и/или ларинкса (виж т. 4.4), уртикария, алопеция, псориазис.

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

Дерматологичните промени могат да бъдат придружени от повишена температура, васкулити, миалгия, артралгия, левкоцитоза и/или повишен ANA-титър, повишена скорост на утаяване на еритроцитите, еозинофилия и левкоцитоза, обрив, фоточувствителност.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Чести: Неправилно функциониране на бъбреците

Редки: Уремия, остра бъбречна недостатъчност



Много редки: Олигурия / анурия

Нарушения на репродуктивната система и гърдите:

Нечести: Импотентност

Редки: Гинекомастия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Нечести: Умора, астения

Изследвания:

Нечести: Увеличаване на серумните нива на урея, креатинин, повишаване на чернодробните ензими, хиперкалиемия

Редки: Повишаване на нивото на серумния билирубин, хипонатриемия

4.9 Предозиране

Има ограничени данни за предозиране при хора. В зависимост от степента на предозиране могат да се очакват следните симптоми: тежка хипотония, шок, електролитен дисбаланс, бъбречна недостатъчност, хипервентиляция, тахикардия, сърцебиене, брадикардия, световъртеж, безпокойство и кашлица. Препоръчителното лечение при предозиране е интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. Ако е налице хипотония, пациентите трябва да се поставят в легнало положение. Ако е възможно, може да се направи инфузия с ангиотензин II и/или може да бъде обсъдено интравенозно приложение на катехоламини. Ако предозирането е извършено скоро, трябва да се предприемат мерки за елиминирането на витоприл (напр. предизвикване на повръщане, промивка на стомаха, прилагане на абсорбенти и натриев сулфат). Витоприл може да се отстрани чрез хемодиализа (виж т. 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба). При устойчива на лечение брадикардия, трябва да се използва пейсмейкър. Трябва често да се проследяват жизнените признаци, серумните концентрации на електролитите и креатинина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим.

АТС код: C09A A03

Витоприл е пептидил дипептидаза инхибитор. Той инхибира ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ), който катализира превръщането на ангиотензин I във вазоконстрикторен пептид ангиотензин II. Ангиотензин II също стимулира секрецията на алдостерон от надбъбречната медула. Инхибирането на АСЕ води до намаляване на концентрациите на ангиотензин II, водещо до намаляване на вазопресорната активност и намаляване секрецията на алдостерон. Намаляването на плазмените нива на алдостерона може да доведе до повишаване на серумната концентрация на калий. Въпреки че се предполага, че механизмът, чрез който лизиноприлът понижава кръвното налягане е основно потискане на ренин-ангиотензин-алдостерон системата, той действа също и при хипертонични пациенти с ниска плазмена концентрация на ренин. АСЕ е идентичен с кининаза II, ензим, който разгражда брадикинина. Не е все



още изяснене дали повишаването на нивата на брадикинина, силен вазодилататорен пептид, играе роля за терапевтичното действие на лизиноприл. Влиянието на лизиноприл върху смъртността и заболеваемостта от сърдечна недостатъчност е изследвана, като са сравнени пациенти с прием на висока доза (32,5 mg или 35 mg дневно) с такива с прием на ниска доза (2,5 mg или 5 mg дневно). При изследвани 3164 пациенти, за период със средна продължителност 46 месеца за преживелите пациенти, при пациентите, приемали висока доза, има 12% намаление на риска от смърт и хоспитализация в комбинираната крайна точка за всички случаи ($p = 0,002$) срещу 8% намаление на риска от смърт и сърдечно-съдова хоспитализация в комбинираната крайна точка за всички случаи, при пациентите приемали ниска доза ($p = 0,036$). Наблюдавано е понижаване на риска при всички случаи на смърт (8%; $p = 0,128$) и от сърдечно-съдова смърт (10%; $p = 0,073$). В пост-хок анализа броят на хоспитализираните за сърдечна недостатъчност е намален с 24% ($p = 0,002$) при пациенти, лекувани с висока доза лизиноприл, в сравнение с тези, лекувани с ниска доза. Симптоматичните ползи са подобни при пациентите, лекувани с високи и ниски дози лизиноприл.

Резултатите от изследванията показват, че общият профил на нежелани ефекти получен от пациенти лекувани с високи и ниски дози лизиноприл е подобен по естество и брой. Предсказуемите събития, възникнали в следствие на ACE инхибирането, като хипотония или изменение в бъбречната функция, са лесно управляеми и рядко водят до преустановяване на лечението. Кашлицата е рядко срещана при пациенти лекувани с високи дози лизиноприл, отколкото при тези лекувани с ниски.

GISSI-3 проучване, при което се използва 2x2 факториален дизайн за да се сравни ефекта от прием на лизиноприл и глицерил тринитрат, приемани самостоятелно или в комбинация, в продължение на 6 седмици по отношение на контролна група показва, че при 19 394 пациенти, които са били подложени на лечение с лизиноприл в рамките на 24 часа след остър инфаркт на миокарда, има статистически значимо намаляване на риска от смъртност с 11% ($2p = 0,03$) по отношение на контролната група.

Намаляването на риска след прием на глицерил тринитрат не е значимо, но комбинацията от лизиноприл и глицерил тринитрат показва значимо намаляване на риска от смъртност с 17% ($2p = 0,02$). В подгрупата на пациентите в старческа възраст (над 70 години) и жени, определени предварително като пациенти с висок риск от смъртност, са наблюдавани значимо подобряване за комбинираната крайна точка на сърдечната функция и намаляване на смъртността. Комбинираната крайна точка за всички пациенти лекувани с лизиноприл и комбинация от лизиноприл и глицерил тринитрат в продължение на 6 седмици, както и при пациентите от високорисковата подгрупата лекувани в продължение на 6 месеца, също показва значим превантивен ефект на лизиноприл. Както би могло да се очаква от всяко лечение с вазодилататор, се увеличават случаите на хипотония и бъбречна дисфункция, свързани с лечението с лизиноприл, но те не са свързани с пропорционално нарастване на смъртността.



В двойно-слепи, рандомизирани, мултицентрови проучвания, сравняващи лизиноприл с блокер на калциевите канали, при 335 хипертоници с диабет тип 2 и с начална нефропатия, характеризираща се с микроалбуминурия, е прилаган лизиноприл 10 mg и 20 mg дневно в продължение на 12 месеца, вследствие на което е понижено систоличното/диастоличното кръвно налягане с 13/10 mmHg и е намалена скоростта на уринарната екскреция на албумин с 40%. Сравнени с пациенти, приемащи блокер на калциевите канали и при които понижаването на кръвното налягане е подобно, пациентите, лекувани с лизиноприл, показват значително по-голяма редукция на скоростта на уринарната екскреция на албумин, което доказва, че ACE-инхибиторното действие на лизиноприл намалява микроалбуминурията чрез директен механизъм в бъбречните тъкани, като допълнение към понижавания му кръвното налягане ефект. Лечението с лизиноприл не оказва влияние върху гликемичния контрол, показано с липса на значим ефект върху нивата на гликирания хемоглобин (HbA1c).

5.2. Фармакокинетични свойства

Лизиноприлът е перорално активен не-сулфидрил-съдържащ ACE-инхибитор.

Абсорбция

След перорално приемане на лизиноприл, пикът в плазмената концентрация се достига за около 7 часа, като при пациенти с остър инфаркт на миокарда съществува тенденция за незначително удължаване на времето за достигане на максимална плазмена концентрация. При клинични проучвания, на базата на получени стойности в отделената урина, средното абсорбирано количество на лизиноприл е около 25%, като индивидуалната вариабилност при всички дози (5-80 mg) е 6-60%. Абсолютната бионаличност намалява до около 16% при пациенти със сърдечна недостатъчност. Абсорбцията на лизиноприл не се повлиява от едновременен прием на храна.

Разпределение

Лизиноприлът не се свързва със серумните протеини, освен с ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE). Изследвания при плъхове показват, че лизиноприлът преминава слабо през кръвно-мозъчната бариера.

Елиминиране

Лизиноприлът не се метаболизира и се екскретира напълно непроменен в урината. Времето на полуживот на лизиноприл след многократно прилежание е 12,6 часа. Клирънсът на лизиноприл при здрави доброволци е около 50 ml/min. По-голямата част от активното вещество се отделя в ранната фаза, която при ниски концентрации се последва от удължена терминална фаза, което не води до кумулиране на лекарството. Тази терминална фаза вероятно се базира на наситено свързване към ACE и не е пропорционална на дозата.

Чернодробна недостатъчност



Нарушена чернодробна функция при пациенти с цирроза намалява абсорбцията на лизиноприл (около 30% определено в отделената урина), а увеличава експонирането (приблизително 50%) в сравнение със здравите доброволци, което се дължи на забавения клирънс.

Бъбречна недостатъчност

Нарушения в бъбречната функция намаляват бъбречното елиминиране на лизиноприл, който се екскретира чрез бъбреците, но това намаление е клинично значимо само когато скоростта на гломерулна филтрация е по-ниска от 30 ml/min. При лека до средна бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30 – 80 ml/min) средните AUC стойности са се повишили само с 13%, докато при остра бъбречна недостатъчност е налице 4,5-пъти нарастване на средните AUC стойности (креатининов клирънс 5-30 ml/min). Лизиноприлът може да бъде отстранен чрез диализа. По време на 4-часова хемодиализа, плазмените концентрации на лизиноприл намаляват средно с 60%, при диализен клирънс между 40 и 55 ml/min.

Сърдечна недостатъчност

Пациентите със сърдечна недостатъчност имат увеличена експозиция на лизиноприл в сравнение със здравите доброволци (повишаване на AUC стойностите средно с 125%), но на базата на стойностите определени в отделената урина, налице е една намалена абсорбция до около 16% в сравнение със здравите доброволци.

Пациенти в старческа възраст

Пациентите в старческа възраст имат по-високи стойности в кръвта и повишени AUC-стойности (приблизително с 60%) в сравнение с по-младите пациенти.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за безопасност не показват особени рискове за хората на базата на традиционните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен ефект. Установено е че, ACE-инхибиторите, като клас, оказват влияние върху късното развитие на зародиша, което може да доведе до смърт и конгенитални аномалии, особено черепно-лицеви деформации. Има също съобщения за фетална токсичност, забавяне на вътрешноматочния растеж и отворен ductus arteriosus. Смята се, че тези аномалии в развитието се дължат отчасти на прякото действие на ACE-инхибиторите върху ренин-ангиотензин системата на фетуса и отчасти на исхемия, дължаща се на хипотония при майката и намаляване на плацентарния кръвен ток и притока на кислород до зародиша.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

Списък на помощните вещества

Калциев хидроген фосфат дихидрат

Колоиден силициев диоксид

Магнезиев стеарат



Царевично нишесте
Манитол
Прежелатинизирано царевично нишесте

6.2 Несъвместимости
Неприложимо.

6.3 Срок на годност
3 години.

6.4 Специални условия на съхранение
Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5 Данни за опаковката
ПВХ/алуминиев блистер.
Опаковки по 30 и 100 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне
Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG,
Stadastrasse 2-18,
D-61118 Bad Vilbel,
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
20030440

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

04.2003

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
Октомври 2008

