

### **ПРИЛОЖЕНИЕ III**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,  
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TRITACE® Plus 2,5 mg / 12,5 mg tablets  
ТРИТЕЙС Плюс 2,5 mg / 12,5 mg таблетки

TRITACE® Plus 5 mg / 25 mg tablets  
ТРИТЕЙС Плюс 5 mg / 25 mg таблетки

|                                                  |                  |
|--------------------------------------------------|------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА              |                  |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |                  |
| Към РУ                                           | П-5199, 16.06.09 |
| Одобрено                                         | 35 / 14.07.09    |

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg рамиприл / 12,5 mg хидрохлоротиазид (2,5 mg ramipril / 12,5 mg hydrochlorothiazide)

Всяка таблетка съдържа 5 mg рамиприл / 25 mg хидрохлоротиазид (5 mg ramipril / 25 mg hydrochlorothiazide)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на хипертония

Комбинацията с фиксирани дози е показана при пациенти, чието кръвно налягане не е достатъчно добре контролирано при самостоятелното прилагане на рамиприл или хидрохлоротиазид.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение

Препоръчва се TRITACE PLUS да бъде приеман веднъж дневно, по едно и също време всеки ден, обикновено сутрин.

Тъй като приема на храна не променя бионаличността му, TRITACE PLUS може да бъде приеман преди, по време на или след хранене (вж. точка 5.2).

TRITACE PLUS трябва да се поглъща с течност. Не трябва да се дъвче или разтрошава.

#### Възрастни

Дозата трябва да бъде индивидуализирана според профила на пациента (вж. точка 4.4) и контрола на кръвното налягане. Прилагането на фиксираната комбинация от рамиприл и хидрохлоротиазид обикновено се препоръчва след титрация на дозата с един от отделните компоненти.

TRITACE PLUS трябва да бъде започван с най-ниската възможна доза. Ако е необходимо, дозата може да бъде прогресивно увеличавана до достигане на желаното кръвно налягане, максимално допустимите дози са 10 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид дневно.



### Специални популации

#### *Пациенти, лекувани с диуретици*

При пациенти, едновременно лекувани с диуретици, се препоръчва повишено внимание, тъй като може да възникне хипотония след започване на лечението. Трябва да се има предвид намаляване на дозата на диуретика или спирането му, преди започване на лечение с TRITACE PLUS.

#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

TRITACE PLUS е противопоказан при тежко бъбречно увреждане, поради хидрохлоротиазидната компонента (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3). Пациенти с нарушение на бъбречната функция могат да изискват намалени дози TRITACE PLUS. Пациенти с нива на креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min могат да бъдат лекувани само с най-ниските дози на фиксираната комбинация рамиприл и хидрохлоротиазид, след самостоятелно прилагане на рамиприл. Максималните допустими дози са 5 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид дневно.

#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, лечението с TRITACE PLUS трябва да бъде започнато само под стриктно медицинско наблюдение и максималните дневни дози са 2,5 mg рамиприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид. TRITACE PLUS е противопоказан при тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

#### *Старческа възраст*

Началните дози трябва да бъдат по-ниски и последващото титриране на дозата трябва да бъде по-бавно, поради по-голямата възможност от нежелани реакции, особено при много възрастни и немощни пациенти.

#### *Педиатрична популация*

TRITACE PLUS не се препоръчва за употреба при деца и юноши до 18 години, поради недостатъчни данни за безопасност и ефикасност.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към друг АСЕ инхибитор (инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим), хидрохлоротиазид, друг тиазиден диуретик, сулфонамиди или някое от помощните вещества на TRITACE PLUS (вж. точка 6.1).
- Анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или вследствие лечение с АСЕ инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs))
- Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5)
- Значима двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на бъбречна артерия на единствен функциониращ бъбрек
- Втори или трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Кърмене (вж. точка 4.6)
- Тежко увреждане на бъбречната функция с креатининов клирънс под 30 ml/min при недиализирани пациенти
- Клинично значими електролитни нарушения, които могат да се влошат след лечение с TRITACE PLUS (вж. точка 4.4)
- Тежко увреждане на чернодробната функция, чернодробна енцефалопатия



#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Специални популации

**Бременност:** Лечение с АСЕ инхибитори като рамиприл или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs) не трябва да се започва по време бременност. При пациентките, планиращи да забременеят, терапията с АСЕ инхибитори /AIIAs трябва да се замени с алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако не се счита за крайно необходима. При установяване на бременност, лечението с АСЕ инхибитори/ AIIAs трябва да бъде спряно незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

- *Пациенти с особен риск от хипотония*

- *Пациенти със повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостерон системата*  
Пациенти със повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостерон системата са изложени на риск от силно изразено понижаване на кръвното налягане и влошаване на бъбречната функция, поради АСЕ инхибиране, особено когато АСЕ инхибитор или съпътстващ диуретик се приема за пръв път или при начално повишаване на дозата. Значима активност на ренин-ангиотензин-алдостерон системата може да се очаква и е необходимо медицинско наблюдение, включващо проследяване на кръвното налягане, при:

- пациенти с тежка хипертония
- пациенти с декомпенсирана застойна сърдечна недостатъчност
- пациенти с хемодинамично влошен лявокамерен изходящ или входящ кръвоток (напр. стеноза на аортата или митралната клапа)
- пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия с втори функциониращ бъбрек
- пациенти, при които има или може да настъпи намален обем на телесните течности или соли (включително пациенти, приемащи диуретици)
- пациенти с чернодробна цироза и/или асцит
- пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция или анестезия със средства, които предизвикват хипотония

Обикновено се препоръчва коригиране на дехидратацията, хиповолемията или солевия дефицит преди началото на лечението (при пациенти със сърдечна недостатъчност обаче корекцията трябва да бъде внимателно преценена спрямо риска от обемно натоварване).

##### *Хирургични интервенции*

Препоръчва се, когато е възможно, лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим като рамиприл, да бъде прекъснато един ден преди хирургична процедура.

- *Пациенти, изложени на риск от сърдечна или мозъчна исхемия в случай на остра хипотония*

Началото на терапията изисква строг медицински контрол.

- *Първичен хипералдостеронизъм*

Комбинацията рамиприл + хидрохлоротиазид не е избор за лечение при първичен хипералдостеронизъм. Ако рамиприл + хидрохлоротиазид се използва при пациенти с първичен хипералдостеронизъм се изисква внимателно проследяване на плазмените нива на калия.

- *Пациенти в старческа възраст*

Вижте точка 4.2.

- *Пациенти с чернодробно заболяване*



Електролитни нарушения, поради диуретична терапия, включително хидрохлоротиазид могат да причинят чернодробна енцефалопатия при пациенти с чернодробно заболяване.

#### Проследяване на бъбречната функция

Бъбречната функция трябва да бъде оценена преди и по време на терапията и дозата трябва да бъде коригирана особено през първите седмици от лечението. Особено внимателно проследяване се изисква при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Има риск от влошаване на бъбречната функция, особено при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или след бъбречна трансплантация.

#### Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно заболяване, тиазидите могат да предизвикат уремия. Кумулативни ефекти на активните вещества могат да се проявят при пациенти с нарушена бъбречна функция. Ако настъпи прогресия на бъбречното увреждане, установено чрез повишен небелтъчен азот е необходима внимателна преоценка на терапията с оглед на преустановяване на диуретичната терапия (вж. точка 4.3).

#### Електролитен дисбаланс

Необходимо е да се извършва периодично изследване на серумните електролити през подходящи интервали, както при всеки пациент, приемащ диуретична терапия. Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да причинят дисбаланс на телесните течности или електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Въпреки че хипокалиемия може да се развие при употребата на тиазидни диуретици, съпътстващата терапия с рамиприл може да намали диуретик-индуцираната хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е най-голям при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти с форсирана диуреза, при пациенти, приемащи неподходящи електролити и при пациенти, приемащи съпътстваща терапия с кортикостероиди или АКТХ (вж. точка 4.5). Първото определяне на плазмените нива на калия трябва да се извърши през първата седмица след започване на лечението. Препоръчва се коригиране, ако се установи ниско ниво на калия. Може да настъпи дилутационна хипонатриемия. В началото пониженото ниво на натрия може да бъде асимптомно и поради това е важно редовното му изследване. Изследването трябва да е по-често при пациенти в старческа възраст и циротични пациенти. Тиазидите водят до повишена екскреция на магнезий в урината, което може да доведе до хипомагнезиемия.

#### Хиперкалиемия

При някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително с TRITACE PLUS, се наблюдава хиперкалиемия. Риск от хиперкалиемия има при пациенти с бъбречна недостатъчност, на възраст > 70 години, с неконтролиран захарен диабет или такива приемащи калиеви соли, калии съхраняващи диуретици и други активни вещества повишаващи плазмените нива на калия или състояния като дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза. Ако едновременната употреба на посочените средства се счита за подходяща, препоръчва се редовно проследяване на серумния калий (вж. точка 4.5).

#### Чернодробна енцефалопатия

Електролитни нарушения поради диуретична терапия, включително хидрохлоротиазид могат да причинят чернодробна енцефалопатия при пациенти с чернодробно заболяване. В случай на чернодробна енцефалопатия лечението трябва да се прекрати незабавно.

#### Хиперкалциемия

Хидрохлоротиазида стимулира бъбречната реабсорбция на калция и може да причини хиперкалциемия. Това може да попречи при изследване на паратиреоидната функция.

#### Ангиедем

Ангиедем е съобщаван при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8).



В случай на ангиоедем, приемът на TRITACE PLUS трябва да се прекрати. Трябва незабавно да се назначи спешна терапия. Пациентът трябва да бъде поставен под наблюдение поне за 12 до 24 часа и изписан след напълно отшумяване на симптомите. Интестинален ангиоедем е съобщаван при пациенти, лекувани с ACE инхибитори, включително TRITACE PLUS (вж. точка 4.8). При тези пациенти се наблюдава абдоминална болка (със или без гадене и повръщане).

#### Анафилактични реакции по време на десенсибилизиране

Вероятността от поява и тежестта на анафилактични и анафилактоидни реакции към отровата на насекоми и други алергени са повишени при ACE инхибиране. Трябва да се има предвид временно прекъсване на TRITACE PLUS преди десенсибилизация.

#### Неутропения/агранулоцитоза

Рядко са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, съобщавана е също и костно-мозъчна супресия. Препоръчва се проследяване на броя бели кръвни клетки, за да се установи евентуална левкопения. По-често проследяване се препоръчва в началото на лечението и при пациенти с нарушена бъбречна функция, при такива със съпътстваща колагеноза (напр. лупус еритематодес или склеродермия), и при лекувани с други лекарствени продукти, които могат да причинят промени в кръвната картина (вж. точка 4.5 и 4.8).

#### Етнически различия

ACE инхибиторите причиняват ангиоедем с по-висока честота при чернокожи пациенти, отколкото при останалите.

Както и другите ACE инхибитори, рамиприл може да бъде по-малко ефективен при понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при останалите, поради по-честото наличие на хипертония с ниски ренинови нива при чернокожата популация.

#### Спортисти

Хидрохлоротиазид може да даде положителен аналитичен резултат при антидопинг тестовете.

#### Метаболитни и ендокринни ефекти

Тиазидната терапия може да наруши глюкозния толеранс. При пациенти с диабет може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или пероралните антидиабетни средства. Латентен захарен диабет може да се прояви по време на тиазидната терапия.

Повишени нива на холестерола и триглицеридите се свързват с тиазидна диуретична терапия. Може да настъпи хиперурикемия или де се ускори възникването на подагра при някои пациенти, приемащи тиазидна терапия.

#### Кашлица

При употребата на ACE инхибитори е съобщавана кашлица. Характерно е, че тя е непродуктивна, продължителна и отзвучава след прекратяване на терапията. Индуцираната от ACE инхибитор кашлица, трябва да се разглежда като част от диференциалната диагноза на кашлица.

#### Други

Реакции на сенсibiliзация могат да се проявят при пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма. Съобщава се за възможност от обостряне или активиране на системен еритематозен лупус.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Противопоказани комбинации

Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като например диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр.



полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстран сулфат, поради повишен риск от тежка анафилактична реакция (вж. точка 4.3). Ако се изисква подобно лечение, необходимо е да се обмисли използване на различен тип диализна мембрана или различен клас антихипертензивно средство.

#### Предпазни мерки при употреба

*Калиеви соли, хепарин, калий-съхраняващи диуретици и други активни вещества повишаващи плазмените нива на калия (включително ангиотензин II антагонисти, триметоприм, такролимус, циклоспорин):* възможно е да се прояви хиперкалиемия, поради което се изисква стриктно проследяване на серумния калий.

*Антихипертензивни средства (напр. диуретици) и други вещества, които могат да понижат кръвното налягане (напр. нитрати, трициклически антидепресанти, анестетици, прекомерен прием на алкохол, баклофен, алфузозин, доксazosин, празозин, тамсулозин, тетразозин):* може да се очаква увеличаване на риска от хипотония (вж. точка 4.2 за диуретици)

*Вазопресорни симпатикомиметици и други вещества (епинефрин), които могат да намалят антихипертензивния ефект на рамиприл:* препоръчва се стриктно проследяване на кръвното налягане.

*Алопуринол, имunosупресори, кортикостероиди, прокаинамид, цитостатици и други вещества, които могат да променят броя на кръвните клетки:* повишена вероятност от поява на хематологични реакции (вж. точка 4.4).

*Литиеви соли:* екскрецията на лития може да бъде понижена от ACE инхибиторите и поради това токсичността на лития може да се увеличи. Нивата на лития трябва да се проследяват. Едновременната употреба на тиазидни диуретици може да повиши риска от литиева токсичност и да усилва вече повишения от ACE инхибитора риск от литиева токсичност. Поради това комбинацията от рамиприл и хидрохлоротиазид с литий не се препоръчва.

*Антидиабетни средства, включително инсулин:* могат да възникнат хипогликемични реакции. Хидрохлоротиазидът може да отслаби ефекта на антидиабетните лекарства. Поради това се препоръчва особено стриктно проследяване на нивата на кръвната захар през началния период на едновременното прилагане.

*Нестероидни противовъзпалителни средства и ацетилсалицилова киселина:* може да се очаква намаляване на антихипертензивния ефект на TRITACE PLUS. Освен това, съпътстващото лечение с ACE инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и да увеличи калиемията.

*Перорални антикоагуланти:* антикоагулантният ефект може да бъде намален поради едновременната употреба на хидрохлоротиазид.

*Кортикостероиди, АКТХ, амфотерицин В, карбеноксолон, големи количества сладък корен, лаксативи (в случай на продължителна употреба), и други средства, които увеличават уринната екскреция на калий или намаляват плазмения калий:* повишен риск от хипокалиемия.

*Дигиталисови препарати, активни вещества, за които е известно, че удължават QT- интервала и антиаритмици:* тяхната проаритмична токсичност може да се повиши или антиаритмичният им ефект да намалее при наличие на електролитни нарушения (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия).

*Метилдопа:* възможна е хемолиза.



*Холестирамин или други перорално прилагани йонообменни вещества:* намалена абсорбция на хидрохлоротиазид. Сулфонамидните диуретици трябва да бъдат вземани поне един час преди или четири до шест часа след тези лекарства.

*Кураре-подобни миорелаксанти:* възможен е усилен и удължен миорелаксиращ ефект.

*Калциеви соли и повишаващи плазменния калций лекарствени продукти:* в случай на едновременно прилагане с хидрохлоротиазид може да се очаква повишена серумна концентрация на калция, поради което се изисква стриктно проследяване на серумния калций.

*Карбамазепин:* риск от хипонатриемия поради адитивния ефект с хидрохлоротиазид.

*Йод-съдържащо контрастно вещество:* в случай на дехидратация, предизвикана от диуретици, включително хидрохлоротиазид, има повишен риск от остро бъбречно увреждане, особено при употреба на значими дози йод-съдържащо контрастно вещество.

*Пеницилин:* хидрохлоротиазид се екскретира в дисталните тубули и намалява екскрецията на пеницилина.

*Хинин:* хидрохлоротиазид намалява екскрецията на хинин.

#### 4.6 Бременност и кърмене

TRITACE PLUS не се препоръчва по време на първия триместър на бременност (вж. точка 4.4) и е противопоказан по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точка 4.3).

Епидемиологични данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не са убедителни, но леко повишаване на риска не може да бъде изключено. При пациентките планиращи бременност, терапията с ACE инхибитори трябва да се замени с алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако не се счита за крайно необходима. При установяване на бременност, лечението с ACE инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия. Известно е, че терапията с ACE инхибитор /ангиотензин II рецепторен антагонист (AIIA) по време на втория и третия триместър причинява фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също 5.3 „Предклинични данни за безопасност”). В случай на експозиция на ACE инхибитор през втория триместър на бременността, се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа чрез ултразвук. Новородени, чиито майки са приемали ACE инхибитори, трябва да бъдат стриктно наблюдавани за хипотония, олигурия и хиперкалиемия (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазидът, в случай на продължителна експозиция по време на третия триместър на бременността, може да причини фетоплацентарна исхемия и риск от изоставане в растежа. Освен това, редки случаи на хипогликемия и тромбоцитопения при новородени са съобщавани в случай на експозиция непосредствено преди термина. Хидрохлоротиазидът може да намали обема на плазмата както и вътреплацентарния кръвен ток.

TRITACE PLUS е противопоказан по време на кърмене.

При прилагането на терапевтични дози рамиприл и хидрохлоротиазид на кърмещи жени е възможно рамиприл и хидрохлоротиазид да се екскретират в кърмата в такова количество, което да оказва ефект върху кърмачето. Поради недостатъчна информация относно употребата на рамиприл по време на кърмене (вж. точка 5.2) за предпочитане е алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено кърмаче. Хидрохлоротиазид се екскретира в кърма. Тиазидите



приемани от майки кърмачки се свързват с намаляване или дори подтискане на лактацията. Може да се прояви свръхчувствителност към активните вещества - деривати на сулфонамидите, хипокалиемия и иктер. Поради възможността за сериозни реакции при кърмачетата и от двете активни вещества, трябва да бъде взето решение дали да бъде прекратено кърменето или да бъде прекратена терапията, като се вземе предвид значението на терапията за майката.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Някои странични ефекти (напр. симптоми на понижаване на кръвното налягане като замаяване) могат да нарушат способността на пациента за концентрация и реакция, ето защо представлява риск в ситуации, при които тези способности са от особено значение (напр. шофиране и работа с машини).

Това може да се случи особено при начало на лечението или при преминаване от други препарати. След първата доза или последващо повишаване на дозата не е препоръчително шофиране или работа с машини за няколко часа.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на рамиприл + хидрохлоротиазид включва нежелани лекарствени реакции, проявяващи се във връзка с хипотония и/или с намаляване на телесните течности, поради повишена диуреза. Активното вещество рамиприл може да причини упорита суха кашлица, докато активното вещество хидрохлоротиазид може да доведе до влошаване метаболизма на глюкозата, липидите и пикочната киселина. Двете активни вещества имат противоположни ефекти върху плазмения калий. Сериозните нежелани лекарствени реакции включват ангиоедем или анафилактична реакция, бъбречно или чернодробно увреждане, панкреатит, тежки кожни реакции и неутропения/агранулоцитоза.

Честотата на нежеланите реакции се определя, чрез използване на следната конвенция: Много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/10\ 000$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

|                                               | Чести       | Нечести                                                                                                                                   | Много редки | С неизвестна честота                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Сърдечни нарушения</u>                     |             | Миокардна исхемия, включително ангина пекторис, тахикардия, аритмия, палпитации, периферен едем                                           |             | Миокарден инфаркт                                                                                                                                         |
| <u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u> |             | Понижен брой на белите кръвни клетки, понижен брой червени кръвни клетки, намален хемоглобин, хемолитична анемия, намален брой тромбоцити |             | Костно- мозъчна супресия, неутропения, включително агранулоцитоза, панцитопения, еозинофилия, хемоконцентрация, свързана с намаляване на телесни течности |
| <u>Нарушения на</u>                           | Главоболие, | Световъртеж,                                                                                                                              |             | Мозъчна исхемия,                                                                                                                                          |



|                                                         |                                          |                                                                                                                                                         |                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>нервната система</u>                                 | замайване                                | парестезия, тремор, нарушено равновесие, усещане за парене, дисгеузия, агеузия                                                                          |                                                                                              | включително исхемичен инсулт и транзиторна исхемична атака, психомоторни нарушения, паросмия                                                                                                                   |
| <u>Нарушения на очите</u>                               |                                          | Зрителни смущения, включително замъглено виждане, конюнктивит                                                                                           |                                                                                              | Ксантопсия, намалена лакримация поради хидрохлоротиазида                                                                                                                                                       |
| <u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>                   |                                          | Тинитус                                                                                                                                                 |                                                                                              | Увреждане на слуха                                                                                                                                                                                             |
| <u>Респираторни, гръдни и медиастинални и нарушения</u> | Непродуктив на дразнеща кашлица, бронхит | Синузит, диспнея, запушен нос                                                                                                                           |                                                                                              | Бронхоспазъм, включително обострена астма,<br><br>Алергичен алвеолит, некардиогенен белодробен оток поради хидрохлоротиазида                                                                                   |
| <u>Стомашно-чревни нарушения</u>                        |                                          | Стомашно-чревно възпаление, храносмилателни смущения, коремни дискомфорт, диспепсия, гастрит, гадене, запек<br><br>Гингивит свързан с хидрохлоротиазида | Повръщане, Афтозен стоматит, глосит, диария, болка в горната част на корема, сухота в устата | Панкреатит (случаи с фатален изход са съобщавани изключително рядко при лечение с ACE инхибитори), повишаване на панкреасните ензими, ангиоедем на тънкото черво<br><br>Сиалoadенит свързан с хидрохлоротиазид |
| <u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>        |                                          | Бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност, полиурия, повишена урея в кръвта, повишен креатинин в кръвта                             |                                                                                              | Влошаване на съществуваща протеинурия,<br><br>Интерстициален нефрит свързан с хидрохлоротиазида                                                                                                                |
| <u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>           |                                          | Ангиоедем; изключително рядко обструкция на въздухоносните пътища в резултат от ангиоедем може                                                          |                                                                                              | Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе                                                                                                                                 |



|                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                        |                                                 |                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                    | да има фатален изход; псориаатичен дерматит, хиперхидроза, обрив в частност макуло-папулозен, алопеция |                                                 | пемфигус, обострен псориазис, ексфолиативен дерматит, реакция на фоточувствителност, онихолиза, пемфигоиден или лихеноиден екзантем или енантем, уртикария<br><br>Системен еритематозен лупус поради хидрохлортиазида |
| <u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u> |                                                                                                                                                                                                                                                    | Миалгия                                                                                                |                                                 | Артралгия, мускулни спазми<br><br>Мускулна слабост, скелетно-мускулна скованост, тетания поради хидрохлортиазида                                                                                                      |
| <u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>                            | Недобре контролиран захарен диабет, намален глюкозен толеранс, повишено ниво на кръвната захар, повишено ниво на пикочната киселина в кръвта, обострена подагра, повишени кръвни нива на холестерола и/ или триглицеридите поради хидрохлортиазида | Анорексия, понижен апетит<br><br>Намален калий в кръвта, жажда поради хидрохлортиазида                 | Повишено ниво на калий в кръвта поради рамиприл | Понижено ниво на натрия в кръвта<br><br>Глюкозурия, метаболитна алкалоза, хипохлоремия, хипомагнезиемия, хиперкалциемия, дехидратация поради хидрохлортиазида                                                         |
| <u>Съдови нарушения</u>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                    | Хипотония, ортостатизъм, синкоп, зачервяване                                                           |                                                 | Тромбоза свързана със силно намален обем на телесните течности.                                                                                                                                                       |



|                                                           |                |                                                                                                                                                                                                   |  |                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                           |                |                                                                                                                                                                                                   |  | стесняване на съдовете, хипоперфузия, феномен на Raynaud, васкулит                                                              |
| <u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>   | Умора, астения | Гръдна болка, пирексия                                                                                                                                                                            |  |                                                                                                                                 |
| <u>Нарушения на имунната система</u>                      |                |                                                                                                                                                                                                   |  | Анафилактични или анафилактоидни реакции, свързани както с рамиприл, така и с хидрохлоротиазид, повишени антинуклеарни антитела |
| <u>Хепато-билиарни нарушения</u>                          |                | Холестатичен или цитолитичен хепатит (изключително рядко с фатален изход), повишени нива на чернодробните ензими и/или конюгирания билирубин<br><br>Калкулоза холецистит поради хидрохлоротиазида |  | Остра чернодробна недостатъчност, жълтеница, холестатично хепатоцелуларно увреждане                                             |
| <u>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</u> |                | Преходна еректилна импотенция                                                                                                                                                                     |  | Понижено либидо, гинекомастия                                                                                                   |
| <u>Психични нарушения</u>                                 |                | Понижено настроение, апатия, тревожност, нервност, нарушение на съня, включително сънливост                                                                                                       |  | Състояние на обърканост, безпокойство, нарушено внимание                                                                        |

#### 4.9 Предозиране

Симптомите, свързани с предозиране на ACE инхибитори могат да включват прекомерна периферна вазодилатация (със подчертана хипотония, шок), брадикардия, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, сърдечна аритмия, нарушение на съзнанието, включително кома, церебрални конвулсии, парези и паралитичен илеус.



При предразположени пациенти (напр. простатна хиперплазия) предозирането на хидрохлоротиазид може да предизвика остра ретенция на урина.

Пациентът трябва да бъде стриктно наблюдаван, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Предлаганите мерки, включват първоначална детоксикация (стомашна промивка, прилагане на адсорбенти) и мерки за възстановяване на хемодинамичната стабилност, включително прилагане на алфа 1-адренергични агонисти или ангиотензин II (ангиотензинамид). Рамиприлат, активният метаболит на рамиприл, се отстранява незадоволително чрез хемодиализа от общото кръвообращение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: рамиприл и диуретици, АТС код : C09BA05

#### Механизъм на действие

##### Рамиприл

Рамиприлат, активният метаболит на предлекарството рамиприл, инхибира ензима дипептидилкарбоксипептидаза I (синоними: ангиотензин-конвертиращ ензим; кининаза II). В плазмата и тъканите този ензим катализира конвертирането на ангиотензин I до активния вазоконстриктор ангиотензин II, както и инхибира разграждането на активния вазодилатор брадикинин. Пониженото образуване на ангиотензин II и инхибиране на разграждането на брадикинин, водят до вазодилатация.

Тъй като ангиотензин II стимулира освобождаването на алдостерон, рамиприлат води до намаляване на алдостероновата секреция. Средностатистически повлияването от монотерапия с ACE инхибитор е по-слабо при чернокожи (афро-карибска раса) хипертонични пациенти (обикновено популация с хипертония с нисък ренин), отколкото при нечернокожи пациенти.

##### Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно изяснен. Те инхибират реабсорбцията на натрий и хлориди в дисталните тубули. Повишената бъбречна екскреция на тези йони се съпътства от повишено отделяне на урина (поради осмотичното свързване на вода). Калиевата и магнезиева екскреция се повишават, намалява се екскрецията на пикочна киселина. Възможен механизъм на антихипертензивно действие на хидрохлоротиазида може да бъде: променен натриев баланс, намаляване количеството на екстрацелуларната течност и плазмения обем, промяна в бъбречната съдова резистентност, както и понижен отговор към норепинефрин и ангиотензин II.

#### Фармакодинамични ефекти

##### Рамиприл

Прилагането на рамиприл води до значително понижаване на периферната артериална резистентност. В повечето случаи няма значими промени в бъбречния кръвоток и скоростта на гломерулната филтрация. Прилагането на рамиприл при пациенти с хипертония води до понижаване на кръвното налягане в изправено и легнало положение, без компенсаторно повишаване на сърдечната честота.

При повечето пациенти началото на антихипертензивния ефект на еднократната доза се проявява 1 до 2 часа след перорално приложение. Пиковият ефект на еднократната доза обикновено се достига 3 до 6 часа след перорално приложение. Антихипертензивният ефект на еднократна доза обикновено продължава 24 часа.



Максималният антихипертензивен ефект на продължително лечение с рамиприл обикновено настъпва след 3 до 4 седмици. Доказано е, че антихипертензивният ефект е постоянен при дълготрайна терапия продължаваща 2 години.

Рязкото прекъсване приема на рамиприл не води до бърз и прекомерен ребаунд ефект на повишаване на кръвното налягане.

#### Хидрохлоротиазид

С хидрохлоротиазид началото на диурезата настъпва до 2 часа и пиковият ефект настъпва до 4 часа, като действието продължава приблизително 6 до 12 часа.

Началото на антихипертензивния ефект настъпва след 3 до 4 дни и може да продължи до една седмица след прекратяване на терапията.

Ефектът на понижаване на кръвното налягане се придружава от леко повишаване на фракцията на филтриране, бъбречната съдова резистентност и активността на плазмения ренин.

#### Едновременно прилагане на рамиприл-хидрохлоротиазид

При клинични изпитвания, комбинацията води до по-голямо намаляване на кръвното налягане, отколкото при самостоятелното прилагане на продуктите. Вероятно чрез блокиране на ренин-ангиотензин-алдостерон системата, едновременното прилагане на рамиприл и хидрохлоротиазид води до обратима загуба на калий, свързана с този клас диуретици.

Комбинацията от ACE –инхибитор с тиазиден диуретик дава синергичен ефект и намаляване на риска от хипокалиемия, провокирана при самостоятелна употреба на диуретика.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Фармакокинетика и метаболизъм

#### Рамиприл

##### Абсорбция

След перорално приложение рамиприл се абсорбира бързо в стомашно-чревния тракт: пикова плазмена концентрация на рамиприл се достига в рамките на един час. Въз основа на възстановяването в уринната, степента на абсорбция е поне 56% и не се повлиява значимо от присъствието на храна в стомашно-чревния тракт. Бионаличността на активния метаболит рамиприлат след перорално приложение на 2,5 mg и 5 mg рамиприл е 45 %. Пикова плазмена концентрация на рамиприлат, единствения активен метаболит на рамиприл се достига 2-4 часа след приема на рамиприл. Стационарните плазмени концентрации на рамиприлат след прилагане веднъж дневно на обичайни дози рамиприл се достигат след около четири дни лечение.

##### Разпределение

Свързването с плазмените протеини на рамиприл е около 73 %, а това на рамиприлат около 56 %.

##### Метаболизъм

Рамиприл почти напълно се метаболизира до рамиприлат, и до дикетопиперазинов естер, дикетопиперазинова киселина, и глюкуронидите на рамиприл и рамиприлат.

##### Елиминиране

Екскрецията на метаболитите е предимно бъбречна. Плазмената концентрация на рамиприлат намалява по полифазов начин. Поради неговото силно, насищащо свързване с ACE и бавното разделяне от ензима, рамиприлат показва удължена терминална елиминационна фаза при много ниски плазмени концентрации.

След многократно прилагане на дози рамиприл, веднъж дневно, ефективният полуживот на рамиприлат е 13-17 часа за дози от 5-10 mg и по-дълъг за по-ниските дози 1,25-2,5 mg. Тази разлика е свързана с капацитета за насищане на ензима чрез свързване с рамиприлат.



Еднократна перорална доза рамиприл дава неоткриваемо ниво на рамиприл и неговите метаболити в кърмата. Обаче ефектът при многократно прилагане е неизвестен.

**Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2)**

Бъбречната екскреция на рамиприлат е намалена при пациенти с нарушена бъбречна функция, и бъбречният клирънс на рамиприлат е пропорционално свързан с креатининовия клирънс. Това води до повишена плазмена концентрация на рамиприлат, която намалява по-бавно отколкото при индивиди с нормална бъбречна функция.

**Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)**

При пациенти с нарушена чернодробна функция, метаболизирането на рамиприл до рамиприлат е забавено, поради намалената активност на чернодробните естерази и плазмените нива на рамиприл при тези пациенти са повишени. Пиковите концентрации на рамиприлат при тези пациенти, обаче не се различават от тези наблюдавани при индивиди с нормална чернодробна функция.

### Хидрохлоротиазид

#### Абсорбция

След перорално приложение около 70 % от хидрохлоротиазида се абсорбират от стомашно-чревния тракт. Пикова плазмена концентрация на хидрохлоротиазид се достига в рамките на 1,5 до 5 часа.

#### Разпределение

Свързването с плазмените протеини на хидрохлоротиазид е 40 %.

#### Метаболизъм

Хидрохлоротиазид претърпява незначителен чернодробен метаболизъм.

#### Елиминиране

Хидрохлоротиазид се елиминира почти напълно (> 95 %) в непроменена форма през бъбреците; 50 до 70 % от еднократна перорална доза се елиминират в рамките на 24 часа. Елиминационният полуживот е 5 до 6 часа.

**Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2)**

Бъбречната екскреция на хидрохлоротиазид е понижена при пациенти с нарушена бъбречна функция и бъбречния клирънс на хидрохлоротиазид е свързан пропорционално с креатининовия клирънс. Това води до повишена плазмена концентрация на хидрохлоротиазид, която намалява по-бавно, отколкото при индивиди с нормална бъбречна функция.

**Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)**

При пациенти с чернодробна цироза фармакокинетиката на хидрохлоротиазид не се променя значимо. Фармакокинетиката на хидрохлоротиазид не е проучвана при пациенти със сърдечна недостатъчност.

### Рамиприл и хидрохлоротиазид

Едновременното прилагане на рамиприл и хидрохлоротиазид не засяга тяхната бионаличност. Комбинираният продукт може да се счита като биоеквивалентен на продуктите, съдържащи отделните компоненти.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При плъхове и мишки комбинацията от рамиприл и хидрохлоротиазид няма остра токсичност до 10 000 mg/kg. Проучванията при многократно прилагане, проведени при плъхове и маймуни, показват само нарушения в електролитния баланс.



Не са провеждани проучвания за мутагенност и карциногенност с комбинацията, като проучванията с отделните компоненти не показват риск.  
Репродуктивни проучвания при плъхове и зайци показват, че комбинацията е донякъде по-токсична от самостоятелните компоненти, но нито едно от проучванията не показва тератогенен ефект на комбинацията.

## **6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Прежелатинизирано царевично нишесте, микрокристална целулоза, хипромелоза, октадецил хидроген фумарат

### **6.2 Несъвместимости**

До сега не са известни несъвместимости.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Няма

### **6.5 Данни за опаковката**

28 таблетки в PVC/alu блистери; външна опаковка-картонена кутия.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

## **7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

TRITACE® Plus 2,5 mg / 12,5 mg  
Aventis Pharma Deutschland GmbH  
D-65926 Frankfurt am Main  
Германия

TRITACE® Plus 5 mg / 25 mg  
Sanofi- Aventis Deutschland GmbH  
D-65926 Frankfurt am Main  
Германия

## **8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА**

TRITACE® Plus 2,5 mg / 12, 5 mg 20030627  
TRITACE® Plus 5 mg / 25 mg 20030628



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

07.10. 2003

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Март 2009

