



AWD.pharma GmbH & Co. KG

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-11897/22.11.05

685/08-11.05

Triampur® compositum

Кратка характеристика на продукта

1. Търговско име на лекарствения продукт

Triampur® compositum
Триампур® композитум

2. Количествен и качествен състав

1 таблетка съдържа: 25 mg triamterene и 12,5 mg hydrochlorothiazide.

3. Лекарствена форма

Таблетка

4. Клинични данни

4.1. Показания

- ♦ артериална хипертония;
- ♦ отоци в резултат на сърдечни, чернодробни или бъбречни заболявания, особено в случаите, когато е необходимо да се предотврати загубата на калий;
- ♦ в допълнение към гликозидна терапия при сърдечна недостатъчност с трайно предразположение към образуване на отоци.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировката се определя индивидуално от лекаря.

Ако липсва специално предписание, са валидни следните дозировки за възрастни и юноши над 50 kg телесно тегло:

Отоци:

В началото на лечението сутрин и обед по 2 (-4) таблетки до започване на отводняването. По-нататъшното дозиране се извършва в зависимост от степента на отводняване. По принцип поддържащата доза е 1 таблетка дневно сутрин или всеки втори ден 2 таблетки (респективно разделени сутрин и обед). Поддържащата доза може при нужда да се повиши на 4 таблетки дневно (съответно 2 таблетки сутрин и 2 таблетки обед).

Артериална хипертония:

Като начална доза се приемат сутрин и обед по 2 таблетки. При допълнителен прием на други антихипертензивни лекарства, респективно при продължително лечение почти винаги са достатъчни 2 таблетки дневно (съответно 1 таблетка сутрин и 1 таблетка обед).

Съпътстваща терапия на сърдечна недостатъчност със сърдечни гликозиди:

Дозировката се определя в зависимост от клиничния статус. По принцип се приемат 2 таблетки дневно, съответно до максимум 4 таблетки дневно (респективно 1 до максимум 2 таблетки сутрин и обед).

При увредена бъбречна функция (серумен креатинин 1,5-1,8 mg/dl, респ. креатининов клирънс 50-30 ml/min) не трябва да се превишава доза от 1 таблетка дневно.

Таблетките се приемат несдъвкани с малко течност след хранене.

Моля, внимавайте! По време на лечението с Триампур® композитум е необходим достатъчен прием на течности!

Продължителността на лечението се определя от клиничната картина.





Продължителното лечение с Триампур® композитум не трябва да се спира внезапно. Едно планирано завършване на лечението трябва да се извършва плавно, при постепенно намаляване на дозите.

Указание:

Преди изследване на функцията на околоцитовидните жлези или най-малко три дни преди определянето на кръвно-захарен профил при обременяване с глюкоза трябва да се прекъсне лечението с Триампур® композитум.

4.3. Противопоказания

- бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min, серумен креатинин над 1,8 mg/dl);
- остър гломерулонефрит;
- анурия;
- тежко увреждане на чернодробната функция (чернодробна прекома и кома);
- хиперкалиемия;
- резистентна на терапия хипокалиемия;
- хиперкалциемия;
- тежка хипонатриемия;
- хиповолемия;
- свръхчувствителност към лекарствените вещества, някои от помощните вещества или към сулфонамиди (да се внимава за възможни кръстосани реакции).

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Внимание при подагра, нарушена бъбречна функция със стойности на серумния креатинин между горната граница на нормата и 1,8 mg/dl, респективно леко понижение на креатининовия клирънс (30-60ml/min), бъбречни камъни, увреждане на чернодробната функция, Diabetes mellitus или съмнение за недостиг на фолиева киселина.

При продължително лечение с Триампур® композитум трябва да се изследва периодично остатъчният азот, концентрацията на електролити в серума, особено на калия, серумният креатинин, липидният профил, както и стойностите на кръвната захар и пикочната киселина. Особено при пациенти с едновременна терапия със сърдечни гликозиди, кортикостероиди или лаксативи, както и при възрастни пациенти, трябва често да се изследват калий, креатинин и кръвна захар.

При пациенти с промени в електролитния и воден метаболизъм е необходимо по-често контролиране на стойностите на електролитите и креатинина.

При съмнение за дефицит на фолиева киселина (напр. при чернодробна цироза и хронична алкохолна консумация) се препоръчва регулярен контрол на кръвната картина, тъй като лекарственото вещество триамтерен като слаб антагонист на фолиевата киселина може да благоприятства развитието на мегалобластоза.

При съмнение за смущение в бъбречната функция, трябва преди започване на лечението да се изследват серумният калий и серумният креатинин. При стойности на серумния креатинин над 1,5 mg/dl трябва да се внимава особено за появата на хиперкалиемия.

Триампур® композитум не трябва да се приема по време на бременност, тъй като хидрохлортиазидът и триамтеренът преминават в майчиното мляко. Кърмещи майки не трябва да приемат лекарството или трябва да прекратят кърменето.

При продължителен прием на диуретици може да възникне псевдо-Бартер синдром с последица – отоци. Отоците са резултат от повишението на ренина, който предизвиква вторичен хипералдостеронизъм.



Този лекарствен продукт съдържа лактоза и не трябва да се прилага при пациенти с редки вродени заболявания като галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Антихипертензивното действие може да се засили от други хипотензивни, диуретични или съдоразширяващи лекарствени продукти, барбитурати, фенотиазини, трициклични антидепресанти, както и при едновременна употреба на алкохол.

При едновременния прием на АСЕ-инхибитори може в началото на лечението да се стигне до силно понижаване на артериалното налягане.

Антихипертензивното и диуретично действие на лекарственото вещество хидрохлортиазид може да се намали чрез приложение на нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти, напр. салицилати, индометацин.

При едновременен прием индометацинът може да влоши бъбречната функция (ограничена гломерулна филтрация).

Холестирамин и холестипол намаляват резорбцията на хидрохлортиазида.

Много рядко при едновременно лечение с антихипертензивното лекарство Метилдопа е наблюдавана хемолиза, чрез образуване на антитела срещу хидрохлортиазида.

При допълнително приложение на калиеви соли, калийсъхраняващи лекарствени продукти, както и на АСЕ-инхибитори, може да се повиши опасността от хиперкалиемия. При едновременен прием на глюкокортикоиди и лаксативни лекарства (злоупотреба) може да се стигне до загуба на калий.

Други възможни взаимодействия са:

- ◆ отслабване действието на антидиабетните лекарства, продукти, понижаващи нивото на пикочната киселина в кръвта (за лечение на подагра), и на норадреналина и адреналина;
- ◆ засилване на нежеланите лекарствени реакции от приложението на литий при едновременна терапия с литий във високи дози;
- ◆ засилване на нежеланите лекарствени реакции по отношение на централната нервна система от салицилати при едновременна терапия със салицилати във високи дози;
- ◆ засилване действието на кураре-подобни миорелаксиращи лекарствени продукти;
- ◆ засилване действието и нежеланите лекарствени реакции на сърдечните гликозиди при наличен калиев и/или магнезиев недоимък;
- ◆ намаляване отделянето на хинидин при едновременно лечение с хинидин;
- ◆ засилване на миелотоксичното действие при едновременно приложение с цитостатици;
- ◆ смущения на потентността при комбинирана терапия с β -блокери.

4.6. Бременност и кърмене

Триампур[®] композитум не трябва да се приема по време на бременност. Тъй като лекарствените вещества на Триампур[®] композитум преминават в майчиното мляко, кърмещи майки не трябва да бъдат лекувани с това лекарство или съответно трябва да се преустанови кърменето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лечението, провеждано с това лекарство се нуждае от редовен лекарски контрол. Чрез индивидуално появяващи се различни реакции може да се наруши способността за активно участие в уличното движение, за обслужване на машини или за работа без



сигурна опора. Това важи с особена сила в началото на лечението, при повишаване на дозата, при смяна на препарата или при взаимодействие с алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Понякога могат да се появят гадене, повръщане или диария. Тези нежелани лекарствени реакции могат да се избегнат, когато лекарството се приема след хранене.

Понякога се наблюдават оплаквания, свързани с централната нервна система (атаксия, летаргия), сухота в устата или жажда, оплаквания в областта на епигастриума, спастични болки в корема, адинамия на гладката мускулатура с обстипация, както и субилеус до паралитичен илеус, хипотония на скелетната мускулатура, мускулни крампи на подбедриците, умора, главоболие, нервност, ЕКГ-промени, сърцебиене, значително понижаване на кръвното налягане и ортостатични нарушения със световъртеж, унесеност или склонност към колапс. Преди всичко в началото на лечението се появява преходно покачване на азотсъдържащите вещества (урея, креатинин) в кръвта.

При дълготраен системен прием може да се стигне до промени в кръвните нива на електролитите, особено до хипо- или хипернатриемия, хипомагнезиемия, хипохлоремия, рядко до хиперкалциемия, до нарушения във водната обмяна и развитие на метаболитна ацидоза.

Възможно е увеличение на стойностите на пикочната киселина, поради което при предразположени пациенти в редки случаи може да се провокират пристъпи на подагра.

При предразположени пациенти може в зависимост от приетата обща доза да се получи хиперлипемия (покачване концентрацията на холестерола и триглицеридите, особено на VLDL- и LDL-холестерол, както и на фракцията на β -липопротеините).

Чрез повишаване на стойностите на кръвната захар може да се манифестира неизявена до момента захарна болест, респективно да се влоши наличен захарен диабет.

При употреба на високи дози и/или ексцесивна диуреза може в резултат на значителна дехидратация и хиповолемия да се стигне до хемоконцентрация и в редки случаи до гърчове, дезориентираност, колапс и остра бъбречна недостатъчност, както и в резултат на хемоконцентрация до тромбози и емболии.

Рядко се появяват незначителни нарушения в зрението, влошаване на съществуващо късогледство или намаления на слъзната течност (да се съблюдава при носещи контактни лещи).

Не е изключена възможността в редки случаи да се провокира иктер, хеморагичен панкреатит и при наличие на холелитиаза – остър холецистит.

В редки случаи могат да се проявят алергични кожни реакции като пурпура, пруритус, уртикария, кожен лупус еритематодес, фотоалергичен кожен обрив и лекарствена треска.

В единични случаи се наблюдават промени в кръвната картина, като напр. апластична анемия, левкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоза, мегалобластна анемия при предварително неличен дефицит на фолиева киселина, хемолиза чрез образуване на антитела срещу хидрохлортиазида при едновременен прием на метилдопа; анафилактични реакции; некротизиращи васкулити; задълбочаване на остра бъбречна недостатъчност и небактериални интерстициални нефрити с последваща остра бъбречна недостатъчност.

В единични случаи е описана внезапна поява на белодробен оток с шокова симптоматика (системна анафилактична реакция, предизвикана от циркулиращи имунни комплекси).

4.9. Предозиране

Интоксикационни симптоми

При остро предозиране може да настъпи понижаване на кръвното налягане (в екстремни случаи – ортостатичен колапс).



При хронично предозиране може да се стигне до сериозни нарушения на електролитния баланс (особено хипо- или хиперкалиемия).

Лечението трябва да се прекъсне веднага след първите признаци на предозиране (продължителна диуреза, слабост, умора, състояние на обърканост, парестезии, повишаване на нервномускулната дразнимост, смущение в сърдечния ритъм с ЕКГ-промени от типа на наблюдаваните при хипо- или хиперкалиемия).

В екстремни случаи могат да настъпят адинамия, гърчове, състояния на възбуда, алкалоза или ацидоза.

За клинично опасни се считат интоксикации със салуретици при диабет, при налични бъбречни или чернодробни увреждания (възможна е кома), както и при едновременно дигитализиране.

Терапия на интоксикациите при предозиране

Препоръчват се предизвикване на повръщане или стомашна промивка, прилагане на активен въглен за намаляване на резорбцията.

Необходимо е внимателно контролиране и евентуална корекция на електролитния профил, водния баланс, алкално-киселинното равновесие, кръвната захар, уринния профил и функцията на кръвообращението.

Да се внимава за приемане на достатъчно количество течности за предотвратяване на кристализирането на триамтерен в бъбреците.

Една остра ацидоза може да бъде бързо компенсирана чрез инфузия на изотонични бикарбонатни разтвори.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Както триамтерена, така и хидрохлортиазида са фармакологично и клинично добре известни тубулни диуретици.

Хидрохлортиазидът действа върху началната част на дисталния тубул като потиска натриевата реабсорбция. Достига се първоначално до повишено отделяне на електролити и впоследствие, чрез осмотично отделяне на вода - до засилено отделяне на урина. Основният ефект се постига чрез повишено отделяне на натрий, хлор и вода, което предизвиква засилено отделяне на калий и при дълготрайна употреба понижено отделяне на калций. Намалява се отделянето на урея, нараства отделянето на магнезий. При високи дози, в резултат на потискане на карбоанхидразата, може да се засили отделянето на бикарбонати.

Триамтеренът принадлежи към групата на калийсъхраняващите салуретици, действащи на крайната част на дисталния тубул. Той потиска по независим от алдостерона път обмяната на натриеви с водородни и калиеви йони, при което се стига до задръжка на калий. Отделянето на натрий е слабо изразено, а отделянето на пикочна киселина не се повлиява.

Чрез комбинация на *хидрохлортиазид* и *триамтерен* в съотношение 1:2 значително се повлиява покачването на натрийуретичния и диуретичния ефект. В резултат на противоположното въздействие на двете вещества върху отделянето на калий се стига до една желана компенсация и неутрален калиев баланс.

Като механизъм на *антихипертензивното действие* на салуретиците се дискутират намаленото натриево съдържание, редуцията на екстрацелуларната течност и плазмения обем, промяната на бъбречното съдово съпротивление, както и намалената активност по отношение на норадреналин и ангиотензин II.

5.2. Фармакокинетични свойства

След перорален прием хидрохлортиазидът бързо и приблизително 80% се резорбира в гастроинтестиналния тракт.

Бионаличността му е около 70%. Свързва се в около 2/3 с плазмените протеини. Терапевтичното действие е зависимо от дозата, след което кривата – доза/ефект, става полегата, така че след по-нататъшно покачване на дозата не се постига съществено увеличение на лекарственото действие. Диуретичният ефект настъпва след около 1-2 часа, достига своя максимум след 4 часа и продължава в резултат на реабсорбцията от бъбречните тубули в зависимост от дозата 10-12 часа.

Антихипертензивното действие е още по-продължително и може да продължи до 24 часа. Времето на елиминационен полуживот е 6-8 часа. Тиазидите не се метаболизират в черния дроб. Хидрохлортиазидът се излъчва напълно през бъбреците непроменен чрез гломерулна филтрация и тубуларна секреция. При пациенти с бъбречна недостатъчност намалява реналният клирънс.

Триамтеренът се резорбира бързо в стомашно-чревния тракт. Степента на резорбция достига до 80%. Бионаличността обаче се намалява на около 50% в резултат на first-pass ефекта. Триамтеренът се свързва до около 60% с плазмените протеини. Диуретичният ефект настъпва в рамките на 1-2 часа с максимум след 4 часа. Калийсъхраняващото действие може да се задържи до 24 часа. Плазменият полуживот е 4-7 часа. При чернодробна цироза полуживотът може да нарастне до 4 пъти. Триамтеренът се метаболизира бързо в черния дроб. Основен метаболит е 4-хидрокситриамтеренът (като полуестер на сярната киселина), който е още фармакологично активен и има елиминационен полуживот от 2-3 часа. Триамтеренът се елиминира в малка част непроменен през бъбреците и жлъчката, а неговият основен метаболит се отделя в голямата си част през бъбреците, а в по-малка част през жлъчката.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Изследванията върху животни за остра токсичност както на хидрохлортиазид, така и на триамтерен не са показали особени патологични отклонения.

За остра токсичност при хора виж също т.4.9.

Хронична токсичност

При изследвания за субхронична и хронична токсичност на хидрохлортиазид и триамтерен върху животни (кучета, плъхове) освен промени в електролитното равновесие не бяха установени други съществени отклонения.

Мутагенен и канцерогенен потенциал

Продължителни изследвания върху плъхове и мишки не са показали туморогенен потенциал на хидрохлортиазида.

Не е известно триамтеренът да има канцерогенно действие.

Проведените *in vitro* и *in vivo* мутагенни тестове за индукция на генни и хромозомни мутации, причинени от хидрохлортиазид и триамтерен, са показали негативен резултат.

Токсичност върху репродуктивната система

В опити върху животни е установено преминаване на хидрохлортиазид през плацентата. Опитите, проведени върху три вида животни (плъхове, мишки, зайци) не са показали тератогенно действие.

Няма никакви данни за тератогенно действие на триамтерена.

При прилагане през втората половина на бременността, хидрохлортиазидът може да предизвика при новородените жълтеница и тромбоцитопения. Установява се покачване на концентрацията на пикочната киселина и креатинина в амниотичната течност. Възможно е смущенията в електролитния профил на бременната да окажат въздействие върху плода, както и да бъде намалено кръвоснабдяването на плацентата. Затова





даването на хидрохлортиазид по време на бременност е противопоказано, а това на триамтерен трябва да става само при строги индикации.

Триамтеренът и хидрохлортиазидът преминават в майчиното мляко. За тиазидните диуретици е известно, че могат да потискат лактацията.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Lactose monohydrate	63,000 mg
Potato starch	20,000 mg
Polyvidone K25	3,900 mg
Highly dispersed silicon dioxide	0,975 mg
Sodium carboxymethylstarch	2,600 mg
Magnesium stearate	1,300 mg

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма известни

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия за съхранение

Няма

6.5. Данни за опаковката

15 ml бяла полиетиленова банка със запушалка от полиетилен SK 18 x 25
Картонена кутия
Листовка за пациента

6.4. Указание за употреба

Няма

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

AWD.pharma GmbH & Co. KG
Leipziger Str. 7-13
D-01097 Dresden
Germany

POB 100 241
01072

Телефон: +49-351 834 0
Факс +49-351 834 2199

8. Регистрационен № в регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

20000240

9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт

10.09.1981 г., а пререгистрацията на 18.05.1998 г. в ВfArM.

10. Дата на последна актуализация на текста

Февруари 2005 г.

