

до  
12.09.03г.

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-8070/07-10-07	
673/23-09-03	<i>mev...</i>

**1. Търговско име на лекарствения продукт**

Tritace 5 plus

Тритейс 5 плюс

**2. Количествен и качествен състав**

Всяка таблетка Tritace 5 Plus съдържа 5 mg ramipril и 25 mg hydrochlorothiazide.

**3. Лекарствена форма**

Таблетки.

**4. Клинични данни**

**4.1 Терапевтични показания**

Есенциална хипертония. Tritace 5 plus е показан при пациенти, чието кръвно налягане не се повлиява достатъчно само от лечение с рамиприл.

**4.2 Дозировка и начин на употреба**

Принципно лечението на високото кръвно налягане започва с монотерапия с ниски дози от избрания лекарствен продукт.

Прилагането на Tritace 5 plus се препоръчва да бъде предхождано от монотерапия и индивидуално дозиране (титриране на дозата) на рамиприл и хидрохлоротиазид. При клинични показания, може директно да се премине от монотерапия към комбинирано лечение.

Тъй като при преминаването от монотерапията с рамиприл към лечение с Tritace 5 plus (особено при пациенти със соли или воден дисбаланс), може да се получи рязко спадане на кръвното налягане, се препоръчва пациентите да останат под лекарско наблюдение най-малко 8 часа.

Обичайната дневна дозировка при пациенти, за които е препоръчителна комбинирана терапия, възлиза на 1/2 таблетка Tritace 5 plus респ. 1 таблетка Tritace 2,5 plus (съответно 2,5 mg рамиприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид). Максималната доза от 1 таблетка Tritace 5 plus респ. 2 таблетки Tritace 2,5 plus на ден не трябва да бъде надвишавана.

*Дозировка при умерено ограничена бъбречна функция (Креатининов клирънс 30 до 60 ml/min респ. концентрация на серумния креатинин >1,2 < 1,8 mg/dl) и при по-възрастни пациенти (над 65 годишна възраст):*

Настройването на дозата трябва да се извърши особено внимателно (титриране на отделните компоненти).

Начин и продължителност на приложение:

Tritace 5 plus таблетки трябва да се приемат несдъвкани и с достатъчно количество течност преди, по време или след ядене. Препоръчваната дневна доза би трябвало да се взема сутрин наведнъж.

Продължителността на приложението се определя от лекуващия лекар.

**4.3 Противопоказания**

Tritace 5 plus не трябва да се прилага при:



- свръхчувствителност спрямо рамиприл, други ACE инхибитори, тиазиди, както и сулфонамиди (да се внимава за възможни кръстосани реакции) или спрямо някое от помощните вещества;
- известен от анамнезата ангионевротичен оток (напр. вследствие на предишна терапия с ACE-инхибитор);
- тежка бъбречна недостатъчност (серумен креатинин > 1,8 mg/dl, респ. креатининов клирънс < 30 ml/min);
- пациенти на диализа;
- стеноза на бъбречната артерия (двустранно или при единичен бъбрек);
- състояние след бъбречна трансплантация;
- хемодинамично значима стеноза на аортната или на митралната клапа или хипертрофична кардиомиопатия;
- нелекувана, декомпенсирана сърдечна недостатъчност;
- първичен хипералдостеронизъм;
- тежки нарушения на функциите на черния дроб (чернодробна кома/прекома) или първично чернодробно заболяване;
- клинично значими електролитни нарушения (хиперкалциемия, хипонатриемия, хипокалиемия);
- бременност (по-ранно изключване, както и предпазване от забременяване!)
- период на кърмене (отбиване от кърмене!)

Тъй като няма налице достатъчно терапевтичен опит, Tritase 5 plus не трябва да бъде прилаган при:

- деца.

#### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба

Едновременното приложение на Tritase 5 plus или на други ACE инхибитори с екстракорпорални методи на лечение, водещи до контакт между кръвта и отрицателно заредени повърхности, трябва да се избягва поради риск от тежки анафилактични реакции и животозастрашаващ шок. Следователно по време на лечение с Tritase 5 plus не трябва да се извършва диализа или хемофилтрация с поли (акрилонитрил, натрий-2-метил – алил- сулфонат) високо пропускливи мембрани (напр. AN 69) и LDL (липопротеин с ниска плътност) афереза с декстран сулфат. В случай на спешна диализа или хемофилтрация или необходимост от LDL афереза, лечението трябва да се замени с друго антихипертензивно лекарство, различно от ACE инхибитор или да се използва различна диализна мембрана. (Моля, съблюдавайте указанията на производителя на диализната мембрана)..

По време на десенсибилизираща терапия срещу инсектни отрови (напр. от пчели или оси) и едновременно приложение на ACE-инхибитор могат да се появят реакции на свръхчувствителност (напр. спадане на кръвното налягане, задух, повръщане, кожни алергични реакции), които понякога могат да са животозастрашаващи. Реакции на свръхчувствителност могат да се срещнат и след ужилвания от инсекти (като ужилване от пчела или оса).



Ако е необходима десенсибилизираща терапия срещу инсектни отрови, ACE-инхибиторът трябва да се замести временно с друго лекарство за лечение на хипертония.

Tritace 5 plus трябва да бъде прилаган само след много внимателна преценка на ползата и риска при редовен контрол на репрезентативни, клинични и лабораторно-химични параметри при следните състояния:

- клинично значима протеинурия (повече от 1 g/ден)
- потиснат имунен отговор или заболяване на съединителната тъкан (напр. Lupus erythematoses, склеродермия)
- едновременна системна терапия с лекарства, които потискат защитните реакции (напр. кортикостероиди, цитостатици, антиметаболити), алопуринол, прокаинамид или литий
- подагра
- хиповолемия
- коронарна склероза (ИБС)
- мозъчно съдова болест
- нарушена чернодробна функция
- манифестен или латентен Diabetes melitus

При пациенти с повишена активност на ренин – ангиотензивната система съществува риск от внезапно настъпващо изразено спадане на артериалното налягане и влошаване на бъбречната функция, вследствие на ACE – инхибирането. При такива случаи, ако Tritace 5 plus се прилага за първи път или в по-висока начална доза, кръвното налягане трябва да се проследява внимателно до стабилизирането му.

Повишена активност на ренин – ангиотензин системата може да се очаква при пациенти:

- на предшестваща терапия с диуретици
- с дефицит на соли и/или течности
- с тежка хипертония
- с обструкция в изхода на лявата камера (напр. При аортна или митрална стеноза; хипертрофична кардиомиопатия)
- с хемодинамично значима стеноза на бъбречната артерия (може да е необходимо прекратяване на едновременното лечение с диуретик).

В началото на лечението следните пациенти също трябва внимателно да се проследяват:

- пациенти в напреднала възраст (над 65 години);
- пациенти, с повишен риск от нежелано изразено спадане на артериалното налягане (напр. пациенти със стеноза на коронарните или мозъчните съдове).

Съществуващият дефицит на соли и/или течности (напр. поради бедна на готварска сол диета, повръщане, диария или предходна терапия с диуретици) трябва да бъде коригиран преди започване на лечението с Tritace 5 plus.

Преди прилагане на Tritace 5 plus трябва да бъде изследвана функцията на бъбреците.

Препоръчително е да се проследява бъбречната функция, особено през първите няколко седмици от лечението. Това се отнася специално за:



- пациенти със сърдечна недостатъчност;
- пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия (в този случай лекото увеличение на серумния креатинин може вече да бъде доказателство за влошена функция на засегнатия бъбрек);
- пациенти с нарушена бъбречна функция (серумен креатинин до 1,8 mg/dl респ. креатининов клирънс 30-60 ml/min).

Пациентите с нарушена бъбречна функция изискват по-често изследване на концентрацията на серумния креатинин.

Особено в началото на лечението и при рискови пациенти (болни с нарушена бъбречна функция, захарен диабет, пациенти в напреднала възраст, заболяване на съединителната тъкан, лечение с цитостатици, имunosупресори, с алопуринол, прокаинмид, сърдечни гликозиди, глюкокортикоиди, лаксативи за кратко време е необходим контрол на серумните електролити и серумния креатинин, кръвната захар, съответно кръвната картина.

Ако по време на лечението с Tritace 5 plus се появят признаци на фебрилитет, подуване на лимфните възли и / или възпаление на гърлото, съответно повишена склонност към кървене (напр. трудно овладявано кървене от венците), веднага трябва да се изследва кръвната картина.

При пациенти с нарушено отделяне на урина (напр. при хиперплазия на простатата), може да има внезапно увеличение на потока на урината, водещо до изшиурия и остро свръхразтягане на пикочния мехур.

При поява на ангионевротичен оток по време на лечението с Tritace 5 plus незабавно трябва да се прекрати приемът на лекарството. Ангионевротичен оток, причинен от ACE инхибитор може да прогресира до обхващане на езика, фаринкса и ларинкса. При животозастрашаващ ангионевротичен оток с участие на езика, глотиса, и/или гръкляна се препоръчват следните спешни мерки:

Незабавна бавна интравенозна доза от 0,1 мг епинефрин (да се спазват указанията за разреждане!) с контрол на ЕКГ и на кръвното налягане или субкутанна доза от 0,3-0,5 мг епинефрин, веднага след това системно приложение на глюкокортикостероиди. Освен това се препоръчва интравенозна доза антихистаминови лекарства и H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти. Допълнително към приложението на епинефрин при известен от преди недостиг на C<sub>1</sub>-инактиватор да бъде взето под внимание прилагане на C<sub>1</sub>-инактиватор. Пациентът трябва да бъде хоспитализиран и под наблюдение поне 12 до 24 часа и не трябва да бъде изписван до пълно отзвучаване на симптомите.

#### 4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

Могат да възникнат следните взаимодействия при едновременното приложение на Tritace 5 plus, други ACE-инхибитори или хидрохлоротиазид и следните лекарства или вещества:

- Калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици (напр. amiloride, triamterene, spironolactone): изразено увеличаване на серумната концентрация на калий. (Ако е назначена съпътстваща терапия с подобни лекарства, се изисква стриктно мониториране на серумния калий);



- Хепарин: възможно увеличаване на серумната концентрация на калий;
- Антихипертензивни и други лекарства с потенциал да понижават кръвното налягане (напр. други диуретици, бета-блокери, нитрати, вазодилататори, барбитурати, фенотиазини, трициклични антидепресанти): усилва се понижаваният кръвното налягане ефект на Tritace 5 plus;
- Хипнотици, наркотици, анестетици: по-изразено понижено налягане (да се информира анестезиолога относно терапията с Tritace 5 plus!);
- Катехоламини (напр. адреналин): могат да отслабят понижаваният кръвното налягане ефект на Tritace 5 plus (препоръчва се стриктно мониториране на кръвното налягане);
- Нестероидни противовъзпалителни лекарства, аналгетици: (напр. indomethacin, aspirin): понижаваният кръвното налягане ефект на Tritace 5 plus може да бъде отслабен; възможен е увеличен риск от влошаване на бъбречната функция и повишаване на серумния калий. Може да се предизвика остра бъбречна недостатъчност, особено в случаи на хиповолемия;
- Високи дози на салицилати: усилване на токсичното действие на салицилатите върху ЦНС чрез хидрохлоротиазид;
- Литий: увеличаване на серумната концентрация на литий и оттам увеличени кардиотоксични и невротоксични ефекти на лития (изисква се редовен контрол на серумната концентрация на лития);
- Allopurinol, procainamide, системни кортикостероиди, цитостатици, имunosупресори и други лекарства, които могат да причинят промени в кръвната картина: повишена вероятност за хематологични реакции, особено понижено на броя на кръвните левкоцити-левкопения;
- Цитостатици (напр. cyclophosphamide, fluorouracil, methotrexate): увеличена костномозъчно токсичност (най-вече гранулоцитопения) като резултат от действието на хидрохлоротиазид;
- Диуретици (напр. furosemide), глюкокортикоиди, АСТН, carbexolone, както и по-големи количества liquorice и други лекарства със засилено калиуретично действие (напр. amphotericin B, penicillin G) или злоупотреба с лаксативи: увеличена загуба на калий и/или магнезий като резултат от действието на хидрохлоротиазид;
- Сърдечни глюкозиди: при наличен дефицит на калий и/или магнезий може да се усили действието и честотата на нежеланите лекарствени реакции на сърдечните глюкозиди;
- Орални противодиабетни лекарства (напр. сулфонилурейни, бигваниди), инсулин: ефективността им може да бъде намалена от хидрохлоротиазид или да бъде засилен понижаваният кръвната захар ефект от gatifil. (Може да бъде необходима корекция на дозата на оралните антидиабетици или инсулин, в началото на лечението се препоръчва стриктно мониториране на кръвната захар.)
- Лекарства, понижавачи пикочната киселина: хидрохлоротиазидът може да отслаби действието им;
- Cholestyramine и colestipol: намалена абсорбция на хидрохлоротиазид;
- Methyl dopa: единични случаи на хемолiza поради образуване на антитела срещу хидрохлоротиазид;



- Мускулни релаксанти от кураре-тип: активността на мускулните релаксанти е засилена или удължена от хидрохлоротиазида (да се информира анестезиолога относно терапията с Tritace 5 plus!);
- Готварска сол: отслабване на понижаващото кръвното налягане действие на Tritace 5 plus;
- Алкохол: понижаване на кръвното налягане и засилване на действието на алкохола;

#### 4.6 Бременност и кърмене

Преди прилагането на лекарство, съдържащо АСЕ инхибитор като Tritace 2.5 plus, трябва да се изключи бременност при жени в детеродна възраст. Тези жени трябва да вземат подходящи контрацептивни мерки по време на лечението. Ако обаче се установи бременност по време на лечението, трябва възможно най-скоро да се смени терапията и да се потърсят различни терапевтични възможности с по-малък риск за детето. Това е така, защото приема на Tritace 5 plus, особено през последните 6 месеца от бременността, може да причини увреджане на плода и дори и смърт

За човека няма налице достатъчно опит за безопасността на приложението на рамиприл по време на бременност. За АСЕ-инхибитори през последните години са описани случаи на фетален синдром, който се характеризира с тежка хипоплазия на черепните кости, интраутеринно забавяне на растежа, олигохидрамнион и неонатална анурия и може да доведе до смърт на новороденото. Като причина за това се приема хипотензивното действие върху фетуса по време на 2-рия и 3-тия триместър на бременността. При навременна смяна на терапията с друго антихипертензивно лекарство през първия триместър на бременността, не трябва да се очакват такива ефекти.

При човека има налице опит с приложението на хидрохлоротиазид по време на бременност за повече от 7500 двойки майка-дете. От тях 107 са били експозирани в първия триместър. Предполага се, че след приложение през втората половина на бременността при новородени може да бъде предизвикана тромбоцитопения. Възможно е смущенията на електролитното равновесие у бременната да въздействат и върху фетуса.

Рамиприл и хидрохлоротиазид преминават в майчиното мляко. Няма опит при хора за приложението на АСЕ инхибитори по време на кърмене. За тиазидните диуретици е известно, че могат да потиснат лактацията. Следователно трябва да се спазва следната препоръка: кърмещите майки не трябва да вземат Tritace 2.5 plus

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

Лечението на високото кръвно налягане с това лекарство изисква редовен лекарски контрол. Чрез индивидуално настъпващи различни реакции може да бъде увредена способността за активно участие в уличното движение, за работа с машини или за работа без сигурна опора. Това важи особено за началото на терапията, увеличаване на дозата и смяна на лекарството, както и при употреба на алкохол.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при терапия с Tritace 5 plus или други АСЕ-инхибитори респ. хидрохлоротиазид:



#### *Сърдечно-съдова система:*

Понякога, най-вече в началото на лечението с Tritace 5 plus, както и при пациенти с недостиг на соли и/или течности (напр. повръщане/диария, предходна терапия с диуретици), сърдечна недостатъчност, тежка хипертония и при повишаване на дозата може да настъпи прекомерно понижаване на кръвното налягане (хипотония, ортостатична реакция), евентуално до шок. Световъртеж, чувство на празнота в главата със загуба на концентрация при определени обстоятелства, потене, чувство на слабост и зрителни смущения, рядко загуба на съзнание (синкоп) могат да бъдат симптоми на прекомерно понижаване на кръвното налягане.

Могат да се появят следните нежелани лекарствени реакции при прилагане на комбинации от ACE-инхибитори във връзка със засилено падане на кръвното налягане: тахикардия, палпитации, ангина пекторис, в изолирани случаи инфаркт на миокарда, преходни исхемични атаки, мозъчен инсулт. Могат да се появят или да се влошат сърдечни аритмии, циркулаторните смущения, вследствие на съдова стеноза, могат да се влошат при третиране с Tritace 5 plus.

#### *Бъбреци:*

Понякога могат да се появят или да се засилят смущения на бъбречната функция, в единични случаи до остра бъбречна недостатъчност. Рядко се наблюдава протеинурия, отчасти с едновременно влошаване на функцията на бъбреците.

Има отделни случаи на абактериален интерстициален нефрит с последваща ОБН при приложение на хидрохлоротиазид.

#### *Дихателна система:*

Понякога може да се появи суха дразнеща кашлица. Редки нежелани реакции са бронхоспазъм, задух, бронхит, синусит, ринит. В редки случаи ангионевротичен оток, предизвикан от ACE инхибитора, може да прогресира и да обхване ларинкса, фаринкса и/или езика. По-висока честота на ангионевротичен едем е наблюдавана при черни индивиди, отколкото при бялата раса. В изолирани случаи се описва внезапно появяващ се белодробен оток със симптоми на шок, вероятно в резултат на алергична реакция към хидрохлоротиазид.

#### *Храносмилателна система/Черен дроб*

Понякога могат да се появят нежелани реакции като стомашни болки, гадене, оплаквания от горната част на корема (в някои случаи с повишаване на ензимите на панкреаса) и смущения в храносмилането, рядко повръщане, диария, запек, липса на апетит и най-вече при съществуваща отпреди това холелитиаза – остър холецистит.

Има редки съобщения за възпаление на лигавицата на устната кухина или езика, стомашно чревния тракт, сухота в устата и жажда.

В единични случаи при терапия с ACE-инхибитори бе наблюдаван синдром, който започва с холестатичен иктер и напредва до хепатална некроза (понякога с летален изход).

При поява на иктер или при подчертано повишаване на чернодробните ензими лечението с Tritace 5 plus трябва да се прекрати и пациентът да се наблюдава от лекар.

Описани са единични случаи на смущения на функцията на черния дроб, включително остра чернодробна недостатъчност, хепатит, панкреатит и (суб-)илеус при лечение с ACE-инхибитори.



### *Кожна, съдове, анафилактични и анафилактоидни реакции*

Понякога, като израз на алергична реакция, могат да се появят кожни реакции като например обрив (макулопапулозен или лихеноиден екз- или енантем), уртикария, пруритус или ангионевротичен оток с участието на устните, лицето и/или крайниците и да наложат прекратяване на лечението. Възможни са също и по-леки неангионевротични отоци, напр. в областта на скочните /глезенните/ стави. В единични случаи са описани тежки кожни реакции като Erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и лупус еритематозус на кожата (единични случаи при употреба на хидрохлоротиазид). Кожните изменения могат да протичат с температура, миалгии, артралгии/артрит, васкулит, еозинофилия, левкоцитоза и/или повишени ANA-титри, повишен BCG.

При поява на тежка кожна реакция, лечението с Tritase 5 plus трябва да се преустанови.

Има единични съобщения за анафилактоидни реакции, пемфигус, изостряне на псориазис, псориазоформени или пемфигодни кожни, или лигавични лезии, фоточувствителност зачервяване, диафореза, конюнктивит, алоpecia, онихолиза, васкулити и влошаване или предизвикване на феномен на Рейно.

Под влиянието на ACE-инхибитори анафилактичните и анафилактоидните реакции могат да настъпят по-бързо и да протекат по-тежко. Това трябва да бъде взето под внимание при десенсибилизираща терапия.

Рядко при големи дози хидрохлоротиазид в резултат на загуба на течност, най-вече при по-възрастни пациенти или при съпътстващи заболявания на вените, може да се стигне до образуване на кръвни съсиреци и запушване на кръвоносни съдове (тромбози и емболии). Рядко при хидрохлоротиазид се наблюдава намалено образуване на слъзна течност.

### *Нервна система*

Понякога могат да се появят главоболие, умора, слабост, апатия, рядко замаяност и сомнолентност, депресии, смущения на съня, импотентност, намаляване на либидото, парестезии, смущения на равновесието, обърканост, чувство на страх, нервност, безпокойство, тремор, смущения на слуха (напр. тинитус), замъглено зрение, както и промени във вкуса или временна загуба на вкуса. В отделни случаи се наблюдава фебрилитет.

### *Двигателен апарат*

Рядко може да се стигне до мускулни спазми, слабост на скелетната мускулатура и миалгии. В единични случаи могат да се появят артралгии и артрит. Освен това под действието на хидрохлоротиозида може да се наблюдават парези вследствие на хипокалиемия.

### *Промени в кръвната картина и лабораторните показатели*

Понякога може да се наблюдава понижаване на хемоглобина, хематокрита, броя на левкоцитите или тромбоцитите. Рядко, най-вече при пациенти с ограничена бъбречна функция, болест на съединителната тъкан или съпътстваща терапия с алопуринол, прокаинамид, някои лекарства, които потискат имунните реакции, или с други лекарства, които могат да увредят кръвната картина, може да се стигне до анемия (включително апластична анемия, в отделни случаи хемолитична анемия, също и във връзка с недостиг на глюкозо-6-фосфат-дехидрогеназа).





тромбоцитопения, левкопения, неутропения, еозинофилия, в единични случаи до агранулоцитоза или панцитопения (напр. в следствие на миелосупресия).

Активната съставка хидрохлоротиазид може понякога да предизвика хипокалиемия, хипохлоремия, хипомагнезиемия, хиперкалциемия, глюкозурия и метаболитна алкалоза. Наблюдавани са повишения на кръвната захар, холестерола, триглицеридите, пикочната киселина и амилазата в серума.

Могат да се провокират пристъпи на подагра, особено при пациенти с предхождащо повишение на пикочната киселина в серума. Може да се влоши глюкозния толеранс. Латентен Diabetes mellitus може да стане манифестен; манифестен Diabetes mellitus може да се влоши.

Рядко, най-вече при пациенти със смущения на бъбречната функция, серумната концентрация на урея, креатинин и калий може да се повиши, както и концентрацията на натрий в серума да намалее. Повишаване на серумния калий е наблюдаван при пациенти с диабет. Рядко може да се наблюдава екскреция на белтък в урината, увеличаване на концентрациите на чернодробните ензими и билирубина. В единични случаи се наблюдава левкоцитоза, повишени ANA-титри и повишено BCG.

Гореспоменатите лабораторни параметри трябва да бъдат контролирани преди и редовно по време на терапията с Tritace 5 plus.

Най-вече в началото на лечението и при рискови пациенти (пациенти със нарушена бъбречна функция, Diabetes mellitus, пациенти в напреднала възраст, с болест на съединителната тъкан, терапия с имunosупресори, цитостатици, алопуринол, прокаинамид, сърдечни глюкозиди, глюкокортикостероиди, лаксативи) се препоръчва проследяване на концентрациите на серумните електролити и серумния креатинин, на кръвната захар и изследване на кръвната картина през определени кратки срокове.

Ако в хода на лечението с Tritace 5 plus се появят симптоми като фебрилитет, увеличени лимфни възли и/или възпаление на гърлото, повишена склонност към кървене (напр. трудно овладяващо се кървене на венците), незабавно трябва да бъде изследвана кръвната картина.

#### 4.9 Предозиране

Симптоми при свръхдоза и интоксикация

В зависимост от степента на предозиране са възможни следните симптоми: продължителна диуреза, смущения в електролитния баланс, тежка хипотония, смущения на съзнанието (до кома), конвулсии, парези, нарушения на сърдечния ритъм, брадикардия, циркулаторен шок, бъбречна недостатъчност, паралитичен илеус.

При предозиране респ. интоксикация терапевтичните мерки зависят от вида и момента на прилагането, както и от вида и тежестта на симптомите. Заедно с общите мерки, които служат за елиминиране на Tritace 5 plus (напр. промиване на стомаха, прилагане на адсорбенти и натриев сулфат в рамките на 30 минути след приемането на Tritace 5 plus), трябва да бъдат проследявани и съответно коригирани жизнените параметри в условията на интензивни грижи. Tritace 5 plus почти не се диализира.



При хипотония трябва най-напред да се извърши електролитно и обемно заместване. При липса на реакция, би трябвало след това да се приложат допълнително интравенозно катехоламини. Може да бъде обмислена терапия с Angiotensin II. При рефрактерна на лечение брадикардия, трябва да бъде проведена терапия с пейсмейкър.

Постоянно трябва да бъдат провеждани контроли на водно-електролитния и киселинно-алкалния баланс, както и на кръвната захар, серумния креатинин и урея. При хипокалиемия е необходима калиева субституция.

## 5. Фармакологични данни

АТС: C09 BA 05

Рамиприл и хидрохлоротиазид се използват поотделно и комбинирано за лечение на високото кръвно налягане. Tritace 5 plus е комбинация от активните вещества рамиприл и хидрохлоротиазид; тя има както антихипертензивно, така и диуретично действие.

Антихипертензивният ефект на двете съставки е почти адитивен. Рамиприл може да отслаби предизвиканата от хидрохлоротиазид загуба на калий.

### Механизъм на действие

#### *Рамиприл*

След орална доза рамиприл се резорбира бързо и чрез хидролиза на естера се превръща в активния метаболит рамиприлат. Това разпадане на естера се извършва предимно в черния дроб. Рамиприлат избирателно инхибира конвертиращия ензим (ACE) и антагонизира по този начин действията му в ренин-ангиотензин-системата и в каликреин-кинин-системата както системно, така и локално. Приемът на рамиприл води до покачване на плазмената ренинова активност и до понижаване на концентрацията на Angiotensin II и алдостерон в плазмата.

Като отговорни за антихипертензивната активност на рамиприл се разглеждат инхибиране на образуването на ангиотензин II в плазмата и тъканите и инхибиране на разграждането на брадикинин. Предполага се, че този механизъм участва също и в понижаващата кръвното налягане и метаболитна активност на ACE-инхибиторите. Освен това тази система се счита за едновременно отговорна за определени нежелани реакции.

#### *Хидрохлоротиазид*

Хидрохлоротиазидът е бензотиазид. Тиазидите действат директно върху бъбреците, като увеличават отделянето на натриев хлорид и свързаното с това отделяне на вода. Клинично значимото им основно място на действие е началната част на дисталния бъбречен тубул. Там те препятстват електронеутралния Na-Cl-котранспорт в луминалната клетъчна мембрана. Калият и магнезият се увеличават, а отделянето на калций намалява. Хидрохлоротиазидът повлиява незначително отделянето на бикарбонат, а отделянето на хлорид превишава отделянето на натрий. При приема на хидрохлоротиазид може да се развие метаболитна ацидоза. Хидрохлоротиазид се отделя активно в проксималния тубул. Диуретичното действие остава запазено при метаболитна ацидоза или метаболитна алкалоза.

Като механизми на антихипертензивното действие на хидрохлоротиазид се дискусират променено съдържание на натрий, редукция на екстрацелуларната течност и плазменния обем.



промяна на бъбречната съдова резистентност, както и редуцирана реактивност към норепинефрин и ангиотензин II.

### 5.1 Фармакодинамични свойства

#### Фармакодинамика

##### *Рамиприл*

При пациенти с хипертония рамиприл води до понижаване на кръвното налягане в легнало и право положение, без да се увеличава компенсаторно сърдечната честота.

При хемодинамични изследвания рамиприл подчертано редуцира периферната артериална резистентност. По правило не се наблюдават клинично значими изменения на бъбречния плазмен поток и скоростта на гломерулната филтрация. При повечето пациенти началото на антихипертензивното действие се наблюдава около 1,5 часа след орална доза на рамиприл. Максималното действие се достига след 3 до 6 часа. Антихипертензивният ефект продължава при препоръчаните дозировки до 24 часа. Максималният понижаваш кръвното налягане ефект на една дефинирана доза рамиприл може да се прояви по правило след 3 до 4 седмици.

При препоръчаната дневна доза антихипертензивното действие остава запазено и по време на продължителна терапия. Краткотрайно прекъсване на рамиприл не води до бързо прекомерно повишаване на кръвното налягане (обратно действие - rebound).

##### *Хидрохлоротиазид*

Електролитната и водна екскреция на хидрохлоротиазид започва след 2 часа, достига максимума на действие след 3-6 часа и продължава 6-12 часа.

Антихипертензивното действие започва едва след 3-4 дни и може да продължи до една седмица след края на терапията.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

##### *Рамиприл*

Резорбцията на рамиприл след перорално приложение се извършва бързо и практически не се повлиява от едновременно поетата храна. Максимални концентрации на рамиприл в плазмата се достигат в рамките на един час. Елиминирането се извършва бързо с време на полуелиминиране от около 1 час. След резорбцията рамиприл се хидролизира почти напълно, предимно в черния дроб, до активната субстанция рамиприлат. Максимални концентрации на рамиприлат в плазмата се достигат между 2 и 4 часа след орална доза на рамиприл. Елиминирането на рамиприлат се извършва на няколко фази. Във фазата на разпределение и елиминиране концентрацията на рамиприл в плазмата спада с време на полуелиминиране от около 3 часа. Следва преходна фаза с време на полуелиминиране от около 15 часа и дълга терминална фаза с много ниски концентрации на рамиприлат в плазмата, с време на полуелиминиране от около 4 до 5 дни. Дългата терминална фаза е обусловена от бавната дисоциация на рамиприлат от тясната, но наситена връзка към конвертиращия ензим. Ин витро бе определено дисоциационно време на полуелиминиране от 10,7 часа.

Въпреки удълженото време на полуелиминиране, постоянните плазмени концентрации („steady state“) на рамиприлат се достигат след 4 дни при дозировка от 2,5 mg. Затова след многократна



доза се получава значимото за дозировката "ефективно" време на полуелиминиране от 13-17 часа.

Обемът на разпределение на рамиприл възлиза на около 90 литра, съответният обем на разпределение на рамиприлат – на около 500 литра. Свързването със серумните протеини на рамиприл е около 73 %, а на рамиприлат – около 56%.

При ограничена функция на бъбреците (креатининов клирънс < 60 ml/min), бъбречното отделяне на рамиприлат е намалено, като бъбречния клирънс на рамиприлат намалява пропорционално на креатининовия клирънс. От това като резултат се получават увеличени концентрации на рамиприлат в плазмата, които намаляват по-бавно, отколкото при бъбречно здрави.

Ограничената функция на черния дроб води при големи дози (10 mg) до забавено метаболизиране на рамиприл в рамиприлат и по-бавно елиминиране на рамиприлата.

При пациенти със сърдечна недостатъчност след 2-седмично лечение с 5 mg рамиприл бе наблюдавано повишаване на концентрацията на рамиприлат в плазмата, както и на AUC-стойностите с 1,5-1,8 пъти.

При пациенти в напреднала възраст (65-76 години) кинетиката на рамиприл и рамиприлат бе сравнима с тази на млади, здрави лица при клинични изпитвания.

След орална доза радиоактивно маркиран рамиприл, 39 % от радиоактивността се отделят с фекалиите и около 60 % - с урината. Също и след интравенозна доза на рамиприл между 50 и 60 % от дозата се откриват отново като рамиприл и неговите метаболити в урината. Ако се даде рамиприлат интравенозно, около 70 % от дозата се появява отново като рамиприлат и неговите метаболити в урината. Съответно след интравенозна доза както на рамиприл, така и на рамиприлат, значителна част от дозата (около 50 респ. 30 %) се отделя неренално. При пациенти с дренаж на жлъчните пътища в рамките на 24 часа след оралния прием на 5 mg рамиприл, се откриват отново почти същите части от дозата в урината и в жлъчната течност.

Въз основа на изразеното First-pass-метаболизиране след орална доза, само малки количества непроменен рамиприл се откриват отново в урината. Заедно с метаболизирането до рамиприлат, рамиприлът се превръща и глюкуронира също и до инактивен дикетопиперазин. Също и рамиприлат се глюкуронира и превръща в дикетопиперазинова киселина. С изключение на рамиприлат всички образувани метаболити и самият рамиприл са фармакологично неактивни.

#### *Хидрохлоротиазид*

Хидрохлоротиазид се резорбира след орална доза до 60-75 %. Максимални концентрации на хидрохлоротиазид в плазмата от 70 ng/ml се достигат 1,5-4 часа след орална доза от 12,5 mg хидрохлоротиазид, от 142 ng/ml 2-5 часа след орална доза от 25 mg хидрохлоротиазид и от 260 ng/ml 2-4 часа след орална доза от 50 mg хидрохлоротиазид.

Хидрохлоротиазид се свързва 65 % с плазмени протеини.

Хидрохлоротиазид се отделя ренално почти напълно непроменен (повече от 95%), след орален прием 50-70% от дозата се отделят след 24 часа; още след 60 минути в урината се появяват установими количества.



Крайното време на полуелиминиране възлиза на 6-8 часа. При бъбречна недостатъчност настъпва намаляване на отделянето и удължаване на времето на полуелиминиране. При това бъбречният клирънс на хидрохлоротиазид показва тясна корелация с креатининовия клирънс. При пациенти с ограничена гломерулна филтрация (по-малка от 10 ml/min) само още 10 % от дадената доза може да се установи в урината. По-нови изследвания показват екстраренални пътища за елиминиране (жлъчка).

При чернодробна цироза няма значимо изменение на фармакокинетиката на хидрохлоротиазид. Няма налице изследвания на кинетиката на хидрохлоротиазид при пациенти със сърдечна недостатъчност.

#### **Бионаличност**

##### *Рамиприл*

Бионаличността на рамиприл е между 15 % за 2,5 mg рамиприл и 28 % за 5 mg рамиприл. Бионаличността на активния метаболит рамиприлат след орална доза от 2,5 и 5 mg рамиприл възлиза на около 45 %, отнесено към интравенозна доза на същите количества рамиприл.

##### *Хидрохлоротиазид*

След орален прием бионаличността на хидрохлоротиазид възлиза на около 70 %.

#### **Едновременно приложение на рамиприл и хидрохлоротиазид:**

Едновременното приложение на рамиприл и хидрохлоротиазид не оказва влияние на бионаличността. Комбинираната таблетка трябва да се разглежда като биоеквивалентна на съответните единични субстанции.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### Токсикологични свойства на рамиприл

##### *Остра токсичност*

Оралната LD<sub>50</sub>-стойност за рамиприл при плъхове е по-голяма от 10 000 mg/kg телесно тегло, това означава, че рамиприл е практически нетоксичен. Симптоматиката на остро отравяне е неспецифична. Рамиприл е нетоксичен също и при кучета от породата Бигъл (LD<sub>50</sub> 1000 mg/kg телесно тегло).

##### *Хронична токсичност*

Проучванията за хронична токсичност на рамиприл бяха проведени с плъхове, кучета и маймуни. Продължително приложение на дневни дози от порядъка на 40 mg/kg телесно тегло при плъхове, водят до анемия и електролитни изменения в плазмата. При дози от 3,2 mg/kg телесно тегло и повече се наблюдават морфологични промени на бъбреците (атрофия на дисталните тубули); касае се за ефекти, които могат да бъдат обяснени фармакодинамично и са присъщи на класа субстанция. Тубулната атрофия се появява само при плъхове, не при кучета и маймуни.

При кучетата и маймуните бе наблюдавано изразено уголемяване на юкстагломеруларния апарат, най-вече при дози от 250 mg/kg телесно тегло дневно и повече. Това може да бъде интерпретирано като индиректно доказателство за фармакодинамичната активност на рамиприл при инхибирането на ангиотензин-конвертиращия ензим (увеличено производство на ренин).



Признаци за изменение на кръвната картина, както и електролитни промени са установени също и при кучета и маймуни.

#### *Канцерогенен и мутагенен потенциал*

Продължителни изследвания с рамиприл върху мишки и плъхове не показаха неопластични свойства. Наблюдаваното главно при мъжки плъхове появяване на оксифилни клетки в бъбречните каналчета след относително големи дози рамиприл корелира със зависимите от възрастта функционални и морфологични изменения при хроничната бъбречна недостатъчност. Подробните проучвания за мутагенност в няколко системи бяха негативни.

#### *Репродуктивна токсичност*

Изследвания за репродуктивната токсичност на рамиприл върху плъхове, зайци и маймуни не доказаха тератогенни свойства на субстанцията.

Приложението на рамиприл на плъхове в дози от 10 mg/kg телесно тегло/ден и повече по време на феталния период и през лактационния период, води при потомството до необратимо увреждане на бъбреците (разширение на бъбречното легенче).

Смущения във фертилността при мъжки и женски плъхове не бяха наблюдавани. В опита с животните рамиприл преминава в млякото на майката.

#### *Имунотоксичност*

В проведените тестове имунна токсичност не се доказва.

#### Токсикологични свойства на хидрохлоротиазид

#### *Остра токсичност*

В проучванията за остра токсичност при мишки, LD<sub>50</sub> бе по-висока от 10 000 mg/kg при перорално приложение на суспензия и 884 mg/kg при интравенозна доза. При плъхове острата LD<sub>50</sub> бе по-висока от 10 000 mg/kg при орален прием и 3130 mg/kg при интраперитонеално приложение на суспензията. При зайци острата LD<sub>50</sub> при интравенозно приложение бе 461 mg/kg, а при кучета около 1000 mg/kg. Перорални дози от порядъка на 2000 mg/kg бяха понесени от кучета без признаци на токсичност.

#### *Субхронична и хронична токсичност*

Студии за субхронична токсичност при перорално приложение при плъхове с 500, 1000 и 2000 mg суспензия на kg дневно, прилагани 5 дни в седмицата в продължение на общо 3 седмици, не показаха признаци на влияние на лекарството. Смъртните случаи се дължат на пневмония. При други животни не бяха наблюдавани признаци за влияние на лекарството. При кучета, на които бяха приложени дози от 250, 500 и 1000 mg/kg 7 дни в седмицата в продължение за 8 седмици, не се появиха значителни признаци за влияние на лекарството, освен повлияване на електролитното равновесие.

Студиите за хронична токсичност при перорално приложение при плъхове с дози до 2000 mg/kg/ден 5 дни в седмицата в продължение на 26 седмици не показаха признаци за влияние на лекарството и обусловени от него изменения при изследване post mortem. При кучета бяха проведени студии с орални дози от 0, 125 и 250 mg/kg/ден 5 дни в седмицата за 26 седмици, 250 mg/kg/ден за 7 седмици, 11 седмици без прием на лекарството, след това 500 mg/kg/ден 7 дни



седмичата за 8 седмици. Стигна се до леко понижение на плазмения калий. Освен това бяха намерени малки количества жълти кристални преципитати в пикочния мехур на 2 от 12 кучета при макроскопското изследване. Хистоморфологичните изследвания не показаха обусловени от лекарството нарушения.

#### *Мутагенен и канцерогенен потенциал*

Хидрохлоротиазид бе прилаган на мъжки и на женски плъхове и мишки в дози до 2000 респ. 5000 ppm в продължение на 2 години с храната. При това не можа да се докаже канцерогенно действие на субстанцията.

Хидрохлоротиазидът при достатъчни ин витро и ин vivo изследвания с прилагане на терапевтична дозировка не показва значими мутагенни ефекти.

#### *Репродуктивна токсичност*

В опитите с животни хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Изследванията с 3 животински вида ( мишки, плъхове и зайци) не показаха признаци на тератогенно действие. Хидрохлоротиазид преминава в малки количества в майчиното мляко. За тиазидните диуретици е известно, че те могат да потиснат лактацията.

#### Токсикологични свойства на рамиприл и хидрохлоротиазид

##### *Остра токсичност*

Оралната LD<sub>50</sub>-стойност при плъхове и мишки е по-голяма от 10 000 mg/kg телесно тегло, това означава, че комбинацията рамиприл : хидрохлоротиазид (1 : 5) е практически нетоксична.

Това съответства на резултатите от проучванията за остра токсичност на отделните компоненти.

##### *Субхронична и хронична токсичност*

Изследвания върху плъхове и маймуни не показаха забележими находки, освен изменения в електролитното равновесие

##### *Канцерогенен и мутагенен потенциал*

Не бяха проведени изследвания на канцерогенността и мутагенността в комбинация, тъй като изследванията на отделните компоненти не показаха мутагенен риск.

##### *Репродуктивна токсичност*

При ембриотоксикологични опити бе приложена комбинацията на плъхове в дози от 1, 10, 150, 600 или 2400 mg/kg/ден и зайци в дози от 0,96 и 2,40, както и 6,00 mg/kg/ден орално в чувствителната фаза на органогенезата. Хидрохлоротиазид бе изследван отделно аналогично върху плъхове в дневни дози от 125, 500 или 2000 mg/kg и върху зайци в дневна доза от 2 mg/kg. Дозите хидрохлоротиазид съответстват на пропорциите, съдържащи се в големите дозировки на комбинацията.

Изследванията върху плъхове показват, че 1 и 10 mg/kg от комбинацията се понасят от животните-майки без усложнения. Дози от 150 mg/kg нагоре са токсични за майките и водят до редуцирано поемане на храна и наддаване на тегло. Бе редуцирано теглото на сърцето и на черния дроб. След 2400 mg/kg се появяват симптоми на клинична непоносимост и смъртни случаи. Увеличено отделяне на урина при дози от 150 mg/kg нагоре и леко завишени тегла на бъбреците се дължат на фармакодинамичното действие на хидрохлоротиазид. 1 mg/kg не



уврежда ембрионалното развитие на плодовете. Дози от 10 mg/kg и повече водят до леко ретардиране на плода, което се изразява в забавена скелетна осификация и от 150 mg/kg нагоре в малко телесно тегло и малка телесна дължина. Също и теглото на плацентата бе намалено. Морфологичното изследване на фетуса показва, че доза от 150 mg/kg и повече води до повишена честота на отдалечено разположени бъбречни легенчета и пикочопроводи, както и на вълнообразни, удебелени ребра, а доза от 600 mg/kg и повече - до изкривявания и скъсявания на скапулата и на костите на крайниците. Изследванията с хидрохлоротиазид потвърждават, че феталната ретардация е причинена от диуретика. Останалите находки свидетелстват за взаимно действие на двете съставки в комбинацията.

При зайци комбинацията в дози от 0,96 mg/kg доведе при майките до лека редуция на приемането на храна и намалено наддаване на теглото. Върху интраутеринното развитие на потомството обаче тя нямаше въздействие. След дози от 2,40 и 6,00 mg/kg животните-майки ограничиха поемането на храна и питейна вода и намалиха на тегло. Освен това след двете високи дози се появиха смъртни случаи и аборти. Живородените плодове бяха изостанали в растежа в малка степен. Не бяха установени външно различими аномалии, както и аномалии на вътрешните органи и на скелета на плодовете, които биха могли да бъдат причинени от прилагането на комбинацията. Само хидрохлоротиазид в дневни дози от 2 mg/kg бе поносим за животните-майки и за техните плодове.

Двете изследвания върху плъхове и зайци показаха, че комбинацията е малко по-токсична отколкото единичните компоненти, но все пак не се появи признак за тератогенно действие на комбинацията и на хидрохлоротиазида.

В пери- и постнатални опити за поносимост върху плъхове комбинацията бе прилагана орално в дневни дози от 10 и 60 mg/kg в последния триместър на бременността и през 3-седмичния период на кърмене. При това бе установено, че дози от 10 mg/kg нямаха за последица нито увреждане на общото здравословно състояние, на бременността и раждането на животните-майки, нито смущение на интраутеринното и постнаталното развитие на потомството. След 60 mg/kg при животните-майки се стигна до лека редуция на поемането на храна, а младите животни показаха при раждането и през първата седмица на отглеждане леко намалено телесно тегло. Във времето след това постнаталното развитие на младите животни стана нормално. Разширения на бъбречното легенче, както са установени след по-големи дози рамиприл, не се наблюдаваха често.

Изследвания за възможно увреждане на фертилността и репродукцията не са проведени с комбинацията, тъй като резултатите с отделните компоненти показват, че не може да се очаква токсично действие.

## **6. Фармацевтични данни**

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

Pregelatinized maize starch, microcrystalline cellulose, hypromellose, octadecyl hydrogen fumarate.

### **6.2 Физико-химични 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 Препоръки при употреба**

Няма специални изисквания

**7. Притежател на разрешението за употреба и производител:**

Aventis Pharma Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Postfach 1109

D-65796 Bad Soden

**8. Регистрационен № в регистъра**

**9. Дата на първото разрешение за употреба/подновяване на разрешението**

**10. Дата на актуализация на текста**

Март 2002г

