

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА VIVACE PLUS

### 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ Vivace Plus

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество в една таблетка:

Една таблетка Vivace Plus 2,5/12,5 mg съдържа Ramipril 2,5 mg и Hydrochlorothiazide 12,5 mg.

Една таблетка Vivace Plus 5/25 mg съдържа Ramipril 5,0 mg и Hydrochlorothiazide 25,0 mg.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Показания

За лечение на есенциална хипертония, когато не е постигнат адекватен контрол на артериалното налягане при монотерапия с Ramipril и/или при пациенти при които е постигнато стабилизиране на артериалното налягане с отделните компоненти давани в същите дози.

#### 4.2. Дозировка и начин на употреба

По лекарско предписание. Приема се перорално.

Таблетките се приемат с достатъчно вода, независимо от приема на храна, препоръчително сутрин.

Препоръчително е фиксираната комбинация Ramipril/Hydrochlorothiazide да се прилага само след предварително определяне дозата на отделните съставки. Ако е клинично оправдано, може да се премине от приложение на само една от съставките, направо към приложение на фиксираната комбинация.

*Дозиране при нормална бъбречна функция:*

Начална доза - една таблетка Vivace Plus 2,5/12,5 mg, еднократно дневно. При липса на достатъчен ефект, дозата може да се покачи през интервал от 3-4 седмици до максимално Vivace Plus 5/25 mg, еднократно дневно.

*Предхождаща диуретична терапия:*

В случай, че пациентът предварително е лекуван с диуретик, приложението му трябва да се спре 2-3 дни преди започване на лечението с Vivace Plus, за да се избегне симптоматична хипотония.

*Дозиране при бъбречна недостатъчност:*

Vivace Plus не е подходящ като начална терапия при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако на такива пациенти предстои провеждането на лечение с тази комбинация, първо трябва да се определи степента на бъбречна

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	И-10476, И-10477 08.05.05
669/22.02.05	Мерил



недостатъчност и да се започне начално лечение само с Ramipril при стриктен контрол на стойностите на серумните урея и креатинин.

Vivace Plus може да се използва при пациенти със стойности на креатининовия клирънс < 60 ml/min и > 30 ml/min, но само след предварително определяне дозата на отделните съставки до дози съответстващи или на Ramipril 2,5 mg и Hydrochlorothiazide 12,5 mg или на Ramipril 5 mg и Hydrochlorothiazide 25 mg.

*Пациенти в напреднала възраст (над 65 години):*

Тези пациенти трябва да се лекуват с по-ниски дози, при строг контрол на артериалното налягане, поради възможната по-висока чувствителност на някои от тях към ACE-инхибитори.

*Деца:*

Този продукт не се препоръчва за деца. При тях безопасността и ефективността не е доказана.

#### **4.3. Противопоказания**

- Известна свръхчувствителност към рамиприл, тиазиди и сулфонамиди или към някое от помощните вещества;
- Анамнеза за ангионевротичен едем, получен при предхождаща терапия с ACE-инхибитори. Пациенти с вроден или идиопатичен ангиоедем;
- Двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията на единствен бъбрек;
- След бъбречна трансплантация;
- Хемодинамично значима аортна или митрална клапна стеноза, хипертрофична кардиомиопатия;
- Нелекувана, декомпенсирана сърдечна недостатъчност;
- Първичен хипералдостеронизъм;
- Тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min);
- Пациенти на диализа;
- Бременност и кърмене;
- Деца.

#### **4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

*Оценка на бъбречната функция:*

Преди започване на терапия с Vivace Plus трябва да се оцени бъбречната функция на пациента и да се контролира редовно по време на лечението.

*Хипотония и водно-електролитен дисбаланс:*

При някои пациенти може да се развие симптоматична хипотония. Това се наблюдава рядко при неусложнена хипертония, но е по-често при наличен водно-електролитен дисбаланс - намален циркулиращ обем, хипонатриемия, хипохлоремична алкалоза, хипомагнезиемия или хипокалиемия, които могат да са предизвикани от предхождаща диуретична терапия, диета с ограничение на солта или в следствие на продължителна диария или повръщане.



Предхождащата диуретична терапия трябва да се спре 2-3 дни преди започване на лечението и е необходимо периодично контролиране на серумните електролити.

При пациенти с повишен риск от развитие на симптоматична хипотония, началният период на лечение и регулиране на дозата, трябва да става под медицински контрол. Особено внимание трябва да се обръща на пациенти с мозъчно-съдова болест или с ИБС, защото ексцесивното понижаване на артериалното налягане може да предизвика исхемични мозъчни инциденти или миокарден инфаркт. Ако се явят симптоми на хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и при нужда да се направят вливания на физиологичен серум.

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

Както и другите вазодилататори, Ramipril трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

#### *Увредена бъбречна функция:*

Vivace Plus не е подходящ като начална терапия при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако на такива пациенти предстои провеждането на лечение с тази комбинация, първо трябва да се определи степента на бъбречна недостатъчност и да се започне начално лечение само с Ramipril при стриктен контрол на стойностите на серумните урея и креатинин.

Vivace Plus може да се използва при пациенти със стойности на креатининовия клирънс между 30 и 60 ml/min, но само след предварително определяне дозата на отделните съставки.

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

Има съобщения за случаи на анафилактоидни реакции при пациенти на диализа, лекувани едновременно с ACE-инхибитори. По време на лечението с Vivace Plus не се препоръчва хемодиализа и хемофилтрация през високо пропускливи мембрани. При такива пациенти трябва да се обсъди възможността за използване на друг тип диализна мембрана или антихипертензивен медикамент от друг клас. Подобни реакции са наблюдавани при извършване на афереза на липопротеините с ниска плътност (LDL) с декстранов сулфат и едновременно приложение на ACE-инхибитори, поради което то трябва да се избягва.

#### *Увредена чернодробна функция:*

Поради това, че рамиприл е продръг, който се метаболизира в черния дроб до получаване на активен метаболит, е необходимо повишено внимание и строг контрол на пациентите с чернодробна недостатъчност.

Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресираща



заболявания, тъй като минимални промени във водно-електролитното равновесие могат да провокират развитието на хепатална кома.

#### *Хирургия и анестезия:*

Възможна е появата на хипотония при пациенти, подлежащи на хирургични интервенции и лекувани с Vivace Plus. Това се дължи на блокиране на вторичното образуване на ангиотензин II в отговор на компенсаторното освобождаване на ренин по време на големи хирургични операции и/или провеждането на анестезия с медикаменти които могат да предизвикат хипотония. При настъпила хипотония по този механизъм тя може да се коригира с увеличаване на обема.

#### *Метаболитни и ендокринни промени:*

Терапията с тиазидни диуретици може да влоши глюкозния толеранс. Това може да наложи корекция в дозата на хипогликемичните медикаменти, в това число и на инсулина. Тиазидните диуретици могат да понижат уринната калциева екскреция и да предизвикат леко, преходно покачване на серумния калций.

Възможно е незначително и преходно повишение на азотните тела в кръвта при хипертонии с предшестващо, но неизявено бъбречно увреждане, лекувани с Vivace Plus. При тези пациенти е възможно да се наложи корекция на дозата или приемане на отделните съставки самостоятелно в подходяща доза.

#### *Агранулоцитоза и потискане на костния мозък:*

Някои АСЕ-инхибитори могат да причинят агранулоцитоза и потискане на костния мозък, а също и намаляване броя на еритроцитите, хемоглобина и тромбоцитите, което е рядкост при неусложнени пациенти, но е по-често при пациенти с нарушена бъбречна функция или страдащи от системни колагенози, като лупус еритематодес, склеродермия и имunosупресивна терапия. Поради това е необходим периодичен контрол на броя на левкоцитите и другите кръвни показатели при такива пациенти.

#### *Ангиоедем:*

Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса са наблюдавани при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, в това число с рамиприл.

В тези случаи лечението се преустановява и се прилага подходяща терапия. В случаи на ограничен оток само на лицето и устните се използват антихистаминови средства за повлияване на симптомите.

Ангиоедем, прогресиращ до оток на ларинкса е живото-застрашаващо усложнение. При оток с ангажиране на езика, глотиса или ларинкса е необходима незабавна терапия: подкожно прилагане на разтвор на адреналин (0,3 до 0,5 ml - 1:1000) и/или предприемане на необходимите мерки за освобождаване на дихателните пътища. Тези пациентите трябва да бъдат хоспитализирани за 12-24 часа или докато симптомите отзвучат напълно.



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

Този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество лактоза, което го прави неподходящ за пациенти с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

Комбинирането на Vivace Plus с диуретици или с други антихипертензивни продукти може да предизвика взаимно потенциране на действието им.

*Симпатикомиметиците* (напр. адреналин) могат да намалят антихипертензивният ефект на ACE-инхибиторите (внимателен контрол на артериалното налягане).

Използването на *калий-задържащи диуретици* (напр. спиронолактон, триамтерен, амилорид), *калиеви добавки* или *калий-съдържащи заместители на готварската сол* може да повиши риска от развитие на хиперкалиемия. Ако едновременното приложение на такива продукти с Vivace Plus е наложително, то трябва да става внимателно при редовен контрол на плазмения калий.

Ramipril повишава риска от развитие на хипогликемия при приложение на *антидиабетични продукти* (инсулин и орални антидиабетични лекарства), поради понижаване на инсулиновата резистентност.

*Аналгетиците и противовъзпалителните продукти* (напр. ацетил-салицилова киселина, индометацин и др.) могат да намалят антихипертензивната ефективност на Vivace Plus при едновременно приложение.

ACE-инхибиторите намаляват бъбречната екскреция на *литий* и увеличават риска от литиева интоксикация. Ефектите на литиева токсичност са обратими след преустановяване на лечението с Vivace Plus. При едновременно приложение на литиеви продукти и Vivace Plus е необходимо често проследяване на серумното ниво на лития.

*Хипнотичните, наркотичните и анестетичните продукти* потенцират хипотензивното действие на Vivace Plus.

*Барбитуратите, фенотиазините и трицикличните антидепресанти* повишават антихипертензивният ефект на Vivace Plus.

*Алопуринол, прокаинамид, цитостатици, имunosупресори, кортикостероиди и други лекарствени продукти*, могат да потенцират хематологичните ефекти на рамиприл (особено понижаване броя на левкоцитите).

*Антиацидите* намаляват бионаличността на ACE-инхибиторите.

*Алкохолът* засилва антихипертензивният ефект на ACE-инхибиторите.

*Лаксативите и кортикостероидите* могат да увеличат калиевата загуба.

*Холестирамин или холестипол* могат да намалят резорбцията на хидрохлортиазида.



#### 4.6. Бременност и кърмене

##### *Бременност:*

Vivace Plus е противопоказан по време на бременността. При установяване на бременност в хода на лечението с Vivace Plus е необходимо незабавно прекратяване приема на продукта.

Приложението на ACE-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е свързана с увреждане на плода и новороденото, включващо хипотония, хипоплазия на черепа, анурия, обратима или необратима бъбречна недостатъчност и смърт. Съобщава се и за олигохидрамнион, вероятно вследствие на понижена бъбречна функция на плода. В такива случаи олигохидрамнион се съчетава с контрактури на крайниците на плода, лицево-челюстни деформации и развитие на хипоплазия на белия дроб.

Новородени с анамнеза за интраутеринно излагане под действието на Ramipril трябва внимателно да бъдат изследвани за хипотония, олигурия и хиперкалиемия.

Използването на диуретици при бременни жени не се препоръчва, тъй като майката и плода ненужно се излагат на опасност, включително фетална и неонатална жълтеница, тромбоцитопения и възможни други нежелани явления.

##### *Употреба по време на кърмене*

Тиазидните диуретици давани в терапевтични дози се екскретират в кърмата и могат да подтиснат лактацията. Рамиприл се екскретира в млякото на бозайниците. Поради потенциалния риск от сериозни увреждания на кърмачето, трябва да се вземе решение или за спиране на кърменето или за прекратяване на терапията с Vivace Plus.

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

В началото на лечението с Vivace Plus може да се наблюдава временно поява на отпадналост и световъртеж, което да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често наблюдаваните нежелани реакции при лечение с рамиприл са: световъртеж и главоболие. В по-голямата си част нежеланите лекарствени реакции са леки, преходни и не налагат прекратяване на терапията.

Други възможни нежелани реакции са:

##### *Общи:*

Физическо неразположение, замайване, астения, гръден дискомфорт, изпотяване.

##### *Сърдечно-съдови:*

Има единични съобщения за ангина пекторис, миокарден инфаркт, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение или мозъчно-съдов инцидент, които са възможни вторично вследствие рязък спад на артериалното налягане. Други свързани случаи: ортостатична хипотония, синкоп, тахикардия, палпитации, ритъмни нарушения, феномен на Raynaud.



*Гастро-интестинални:*

Сухота в устата, диспепсия, гадене, коремна болка. В редки случаи повръщане, диария, запек, флатуленция, загуба на апетит. Има единични съобщения за случаи на панкреатит, повишаване на серумния билирубин и/или чернодробните ензими, хепатит (хепатоцелуларна или холестатична жълтеница) по време на терапия с АСЕ-инхибитори.

*Респираторни:*

Суха дразнеща кашлица, назална конгестия, бронхит, понякога диспнея, синусит, рядко бронхоспазъм, потенциране на съществуваща астма.

*Уро-генитални:*

В единични случаи е отбелязана поява на азотемия, интерстициален нефрит, остра бъбречна недостатъчност, протеинурия, понижено либидо.

*Мускуло-скелетни:*

Мускулни крампи, миалгия, артралгия.

*Неврологични/Психиатрични:*

Парестезия, тремор, световъртеж, депресия, сънливост, безсъние, нервност, психична обърканост, периферна невропатия (парестезия, дизестезия).

*Кожни:*

Екзантем, в редки случаи уртикария, сърбеж, алоpecia, фотосенсибилизация, васкулит. Много рядко при лечение с хидрохлортиазид могат да се наблюдават сериозни кожни прояви, като еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson и Lupus erythematosus.

*Хематологични:*

Редки случаи на леко намаление на хематокрита, хемоглобиновата концентрация, неутропения, тромбоцитопения и потискане на костния мозък. Много рядко, особено при пациенти с увредена бъбречна функция, заболявания на съединителната тъкан или лекувани с имunosупресивни лекарствени продукти могат да се установи анемия (вкл. хемолитична и апластична анемия), еозинофилия, агранулоцитоза или панцитопения.

*Ангиоедем:*

Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса се наблюдава рядко, но може да бъде фатално.

*Други:*

Има докладвани случаи за симптомокомплекс, включващ позитивни антинуклеарни тела, ускорена СУЕ, артралгия или артрит, миалгия, треска, васкулит, левкоцитоза, еозинофилия, фотосенсибилизация, обрив и други дерматологични прояви.

*Промени в лабораторните показатели:*

Наблюдаваните промени в лабораторните показатели рядко са от клинично значение. Най-често се регистрират промени в алкално-киселинното равновесие (хипер- или хипокалиемия, хипомагнезиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и метаболитна ацидоза). По-рядко се наблюдава обратимо леко повишение на кръвната урея и серумния креатинин. Наблюдавани са и дислипидемия, повишаване на чернодробните ензими и серумния билирубин, влошаване на глюкозния толеранс или манифестиране на съществуващ латентен диабет.



#### 4.9. Предозиране

При клинични данни за предозиране се провежда симптоматично и поддържащо лечение. Терапията с Vivace Plus трябва да се прекрати и пациентът да се постави под строго лекарско наблюдение. Лечебните мероприятия зависят от естеството и тежестта на клиничните симптоми и включват мерки за намаляване на абсорбцията и за ускоряване на елиминирането, както и за поддържане на основните жизнени функции. Типични симптоми на предозиране са тежка хипотония, електролитен дисбаланс, бъбречна недостатъчност, нарушения в съзнанието (вкл. кома), конвулсии, нарушения в сърдечния ритъм, циркулаторен шок, паралитичен илеус. Ако се установи тежка хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и да му се влее бързо нужното количество физиологичен разтвор. Необходим е периодичен контрол и корекция на серумните електролити и креатинин, киселинното състояние, кръвната захар и количеството на отделената урина. При необходимост могат да се приложат катехоламини, антиаритмични продукти и да се предприемат мерки за поддържане проходимостта на дихателните пътища и нормализиране на хемодинамичните показатели.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

АТС Код - С 09В А05

Vivace Plus е комбиниран антихипертензивен продукт съдържащ Ramipril, инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим и Hydrochlorothiazide, тиазиден диуретик. Двете съставки имат самостоятелно действие, а в комбинация проявяват взаимно потенциращ се антихипертензивен ефект.

#### **Ramipril:**

*Механизъм на действие:* Рамиприл е продръг, който след резорбция в гастроинтестиналния тракт се хидролизира в черния дроб до активния метаболит рамиприлат - мощен дългодействащ АСЕ-инхибитор. Рамиприл предизвиква покачване на плазмената ренинова активност и понижаване на плазмената концентрация на ангиотензин II и алдостерона. Хемодинамичните ефекти са резултат на редуцията на ангиотензин II, водещо до дилатация на периферните съдове и понижаване на съдовата резистентност. Има доказателства, че тъканният АСЕ в по-голяма степен, отколкото циркулиращия АСЕ е основния фактор определящ хемодинамичните ефекти.

Ангиотензин конвертиращият ензим е идентичен с кининаза II, един от ензимите отговорни за разграждането на брадикинина. Приложението на Ramipril при хипертонии предизвиква понижаване на артериалното налягане както в изправено, така и в легнало положение на тялото. Антихипертензивният ефект започва 1-2 часа след приема на медикамента; максимален ефект се отчита 3-6 часа след приема и продължава поне 24 часа след прилагане на обичайна доза.

Резултатите от едно голямо клинично проучване - HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) показват, че рамиприл сигнификантно редуцира риска от





развитие на инсулт, миокарден инфаркт и/или сърдечно-съдова смъртност в групата пациенти с повишен кардиоваскуларен риск, сравнено с плацебо. Резултатите се отнасят както за хипертоници, така и за нормотензивни пациенти.

Тези резултати могат само частично да бъдат обяснени с относително слабо понижаване на артериалното налягане установено в проучването (използвайки анализ на стандартната регресия). На базата на предишни проучвания (SECURE, HEART), е подбрана доза от 10 mg рамиприл, като най-подходяща за постигане на максимално блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РАС). Това и други подобни проучвания показват, че АСЕ-инхибиторите, вкл. и рамиприл вероятно оказват и други директни ефекти върху кардиоваскуларната система. Те може би включват антагонизъм на ангиотензин II медираната вазоконстрикция, инхибиция на пролиферацията на съдовата гладка мускулатура и на руптурата на атероматозните плаки, повишаване на ендотелната функция, редукция на левокамерната хипертрофия и позитивен ефект върху фибринолизата. За допълнителна ефективност при диабетичите може би допринасят някои въздействия върху креатининовия клирънс и панкреасния кръвоток.

В случаи на изявена нефропатия при диабетичи и недиабетичи, рамиприл понижава прогресията на бъбречната недостатъчност и развитието на терминална бъбречна недостатъчност, а така и нуждата от хемодиализа или бъбречна трансплантация. В случаи на начална нефропатия при диабетичи и недиабетичи, рамиприл намалява степента на протеинурия.

### **Hydrochlorothiazide:**

Хидрохлортиазид стимулира системата ренин-ангиотензин-алдостерон, което води до адитивен ефект при приложение с рамиприл. Той е сулфонамиден диуретик с антихипертензивно действие. След орално приложение на хидрохлортиазид, ефектът по отношение на диурезата започва след 2 часа, достига максимум след 4 часа и продължава между 6 и 12 часа. Самостоятелното приложение на хидрохлортиазид води до повишаване на рениновата секреция. Той няма ефект по отношение на нормалното артериално налягане.

### **5.2. Фармакокинетични свойства**

Едновременното приложение на Ramipril и Hydrochlorothiazide не влияе върху бионаличността на отделните съставки.

### **Ramipril:**

След перорално приложение има бърза резорбция в гастро-интестиналния тракт, като максимална плазмена концентрация се достига след 1 час. Максималните плазмени концентрации на активния метаболит, рамиприлат се достигат на 2-4 час. Плазмените концентрации на рамиприлат намаляват по многофазов тип. Ефективният полуживот на рамиприлат след многократно приложение на Ramipril е 13-17 часа за дози от 5-10 mg и подчертано по-дълъг за по-ниски дози - 1,25-2,5 mg Ramipril. Тази разлика е свързана с дългата крайна фаза на кривата на плазмената концентрация на рамиприлат.



наблюдаваща се при много ниски плазмени концентрации. Тази крайна фаза е дозо-зависима и индикира насищаният капацитет на ензима за свързване на рамиприлат. След прилагане на Ramipril еднократно дневно в обичайни дози, се постигат стабилни плазмени концентрации на рамиприлат след 4 дневно приложение.

Ramipril се метаболизира почти напълно и се екскретира през бъбреците. Освен активния метаболит, рамиприлат се установяват и други неактивни метаболити, включително дикетопиперазинов естер, дикетопиперазинова киселина и др.

#### **Hydrochlorothiazide:**

След перорално приложение достига максимална серумна концентрация след 2 до 6 часа. Има плазмен полуживот около 6,5 часа при пациенти с нормална бъбречна функция, а при тези с увредена функция, плазменият полуживот се удължава. Поне 61% от приетата доза се елиминира непроменена в рамките на 24 часа.

Hydrochlorothiazide се свързва с плазмените протеини в 40%.

Hydrochlorothiazide преминава плацентарната, но не и хемато-енцефалната бариера.

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

#### **Ramipril:**

Проучвания за репродуктивна токсичност провеждани върху плъхове, зайци и маймуни не показват данни за тератогенност. Не са регистрирани отклонения във фертилитета както при мъжки, така и при женски плъхове.

Приложението на Ramipril при женски плъхове в периода на бременност и лактация, предизвикват необратимо бъбречно увреждане (дилатация на пелвикса) на плода при дневни дози от 50 mg/kg т.м и по-високи.

#### **Hydrochlorothiazide:**

При перорален прием на Hydrochlorothiazide LD<sub>50</sub> е над 10 g/kg при мишки и плъхове. Експериментални опити с женски мишки третирани с Hydrochlorothiazide в продължение на две години в доза 600 mg/kg т.т. и с мъжки и женски плъхове в доза 100 mg/kg т.т. не показват данни за канцерогенност. Тези дози са съответно 150 и 12 пъти за мишки и 25 и 4 пъти за плъхове над максималната доза за хора определена като mg/kg и mg/m<sup>2</sup> съответно. Мъжките мишки, обаче развиват хепатоканцерогенност. Проучвания у мишки и плъхове третирани с Hydrochlorothiazide в съответните периоди на органогенеза в дози съответно до 3000 и 1000 mg/kg дневно не показват увреждане на плода. Няма проведени прецизни наблюдения у хора. Тиазидите преминават през плацентата и могат да предизвикат неонатална жълтеница, тромбоцитопения и други нежелани ефекти. Тиазидите преминават в кърмата и затова не се препоръчва прилагането им в периода на кърмене.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Sodium hydrogen carbonate  
Lactose monohydrate  
Croscarmellose sodium  
Pregelatinized starch  
Sodium stearyl fumarate

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**

24 (двадесет и четири) месеца от датата на производство.

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

При температура под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

### **6.5. Данни за опаковката**

Таблетки по 10 броя или по 14 броя в блистери от Al/Al фолио.  
3 блистера по 10 броя таблетки в картонена кутия.  
2 блистера по 14 броя таблетки в картонена кутия.

### **6.6. Препоръки при употреба**

Лекарственият продукт не се използва след изтичане срока на годност, указан на опаковката.

## **7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

"Акгавис" АД  
бул. "Княгиня Мария Луиза" № 2  
София, България

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ОТ ЗЛАХМ**

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Юни 2004 г.

