

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тритейс Плюс 10 mg / 12,5 mg таблетки
 Tritace Plus 10 mg / 12,5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg рамиприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (10 mg ramipril / 12,5 mg hydrochlorothiazide)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка 10 mg/12,5 mg
 Оранжеви, бипланарни, продълговати таблетки с размери 8 mm x 4.4mm, гравирани с „42/AV” от едната страна, с делителна черта от двете страни. Делителната черта е с цел да улеснява чупенето на таблетката за по-лесно преглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.
 Комбинацията с фиксирани дози е показана при пациенти, чието кръвно налягане е достатъчно добре контролирано при прилагане на рамиприл и хидрохлоротиазид в същата дозировка.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчва се Тритейс Плюс да бъде приеман веднъж дневно, по едно и също време всеки ден, обикновено сутрин.
 Тъй като приема на храна не променя бионаличността му, Тритейс Плюс може да бъде приеман преди, по време на или след хранене (вж. точка 5.2).
 Тритейс Плюс 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.
 Тритейс Плюс 10 mg/12,5 mg таблетки и Тритейс Плюс 10 mg/25 mg таблетки трябва да бъдат прилагани като една таблетка веднъж дневно. 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 Тритейс Плюс.

Ако спирането не е възможно, се препоръчва лечението да бъде започнато с най-ниската възможна доза рамиприл (1,25 mg дневно) без да е във фиксирана комбинация. Препоръчва се в следствие да се премине към първоначална дневна доза от не повече от 2,5 mg рамиприл /12,5 mg хидрохлоротиазид.

Пациенти с бъбречно увреждане

Тежко бъбречно увреждане

Тритейс Плюс е противопоказан при тежко бъбречно увреждане, поради хидрохлоротиазидната компонента (креатининов клирънс <30 ml/min) (вж. точка 4.3)

Умерено бъбречно увреждане

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, поради това Тритейс Плюс 10mg/12,5 и Тритейс Плюс 10 mg /25 mg таблетки не трябва да се прилагат при пациенти с умерено бъбречно увреждане.

Пациенти с чернодробно увреждане

Леко или умерено чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, лечението с рамиприл и хидрохлоротиазид трябва да бъде започнато само под стриктно медицинско наблюдение и максималните дневни дози са 2,5 mg рамиприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид, поради съдържанието на по-високите дози Тритейс Плюс 10 mg/12,5 mg и Тритейс Плюс 10 mg/25 mg не трябва да се използват при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане.

Тежко чернодробно увреждане

Тритейс Плюс 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 немошни пациенти.

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Перорално приложение.

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, изброени в точка 6.1.
- Анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или вследствие лечение с АСЕ инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs))
- Едновременна терапия със сакубитрил / валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5).
- 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 (креатининов клирънс под 30 ml/min при недиализирани пациенти) (вж. точка 4.2)
- Клинично значими електролитни нарушения, които могат да се влошат след лечение с Тритейс Плюс (вж. точка 4.4)
- Тежко увреждане на чернодробната функция (вж. точка 4.2)
- Чернодробна енцефалопатия
- Едновременната употреба на Тритейс плюс с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални популации

- *Бременност*

Лечение с ACE инхибитори като рамиприл или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs) не трябва да се започва по време бременност. При пациентките, планиращи да забременеят, терапията с ACE инхибитори /AIIARs 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/ AIIARs 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 с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостерон системата са изложени на риск от силно изразено понижаване на кръвното налягане и влошаване на бъбречната функция, поради ACE инхибиране, особено когато ACE 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).

- *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.

Хирургични интервенции

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

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 или с реноваскуларно заболяване, включително пациенти с хемодинамично значима унилатерална стеноза на бъбречната артерия.

Бъбречни увреждания

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. точки 4.2 и 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 АКГХ (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.



Проследяване на електролитите: Хиперкалиемия

При някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително с Тритейс Плюс, 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, калий 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).

Проследяване на електролитите: Хипонатриемия

При някои пациенти, лекувани с рамиприл е наблюдаван Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) и последваща хипонатриемия. При пациенти в старческа възраст и други пациенти с риск от хипонатриемия, се препоръчва редовно проследяване на серумните нива на натрия.

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

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

Ангиоедем

Ангиоедем е съобщаван при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8). Този риск за ангиоедем (напр. подуване на дихателните пътища или езика, с или без дихателни нарушения) може да бъде увеличен при пациенти, приемащи едновременно лекарства, които могат да предизвикат ангиоедем като mTOR (таргетни на рапамицин, при бозайници) инхибитори (напр. темсиrolimus, еверолимус, сиролimus), вилдаглиптин или инхибитори на неприлизин (NEP) (такива като рацекадотрил). Комбинацията рамиприл и сакубитрил/валсартан е противопоказана, поради повишения риск за ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.5).

В случай на ангиоедем приемът на Тритейс Плюс 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 АСЕ инхибитори, включително Тритейс Плюс (вж. точка 4.8). При тези пациенти се наблюдава абдоминална болка (със или без гадене и повръщане). Симптомите на интестинален ангиоедем преминават след спиране на АСЕ инхибитора.

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 АСЕ инхибиране. Трябва да се има предвид временно прекъсване на Тритейс Плюс преди десенсибилизация.



Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ОРДС трябва да бъде спрян приемът на Тритейс Плюс и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

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).

Хориоидален излив, остра миопия и закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазид, сулфонамид, може да причини идиосинкратична реакция, водеща до хориоидален излив с дефект на зрителното поле, остра преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро начало на намалена зрителна острота или очна болка и обикновено настъпват в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до постоянна загуба на зрението. Основното лечение е спиране на хидрохлоротиазида колкото е възможно по-бързо. Навременно лекарствено или хирургично лечение може да се обмисли, ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.

Етнически различия

АСЕ инхибиторите причиняват ангиоедем с по-висока честота при чернокожи пациенти, отколкото при останалите. Както и другите АСЕ 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 АСЕ инхибитори е съобщавана кашлица. Характерно е, че тя е непродуктивна, продължителна и отзвучава след прекратяване на терапията. Индуцираната от АСЕ инхибитор кашлица, трябва да се разглежда като част от диференциалната диагноза на кашлица.

Други

Реакции на сенсibilизация 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.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на Датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата.

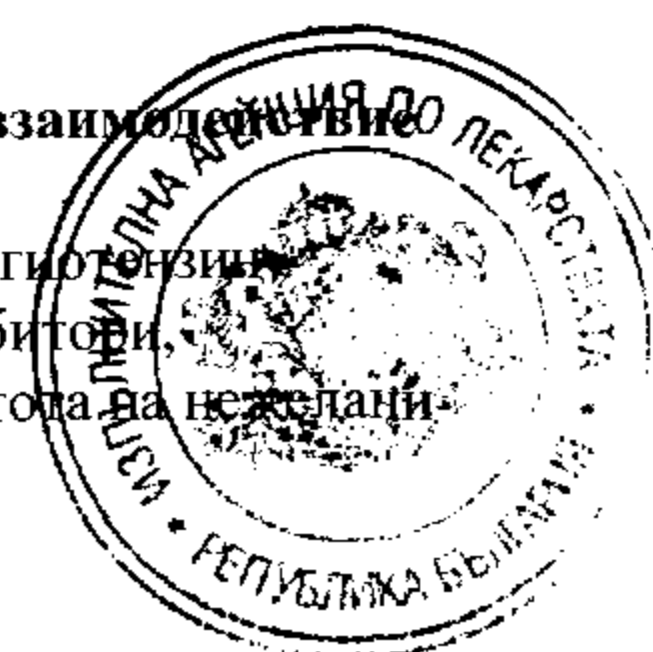
Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се приеме, че не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин -ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани



събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1)

Противопоказани комбинации

Едновременната употреба на АСЕ инхибитор и сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск за ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4). Лечението с рамиприл не трябва да бъде започвано преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза от сакубитрил/валсартан. Сакубитрил /валсартан не трябва да бъде започван преди да са изминали 36 часа от приема на последната доза Тритейс Плюс.

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 анафилактоидна 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 и фиксирана дозова комбинация със сулфаметоксазол, 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, трициклични антидепресанти, анестетици, прекомерен прием на алкохол, баклофен, алфузозин, доксazosин, празозин, тамсулозин, теразозин): 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. Освен това, ефектът на вазопресорните симпатикомиметици може да бъде отслабен от хидрохлоротиазид.

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 АСЕ 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 АСЕ 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 наблюдава намаляване на антихипертензивния ефект на Тритейс Плюс. Освен това, съпътстващото лечение с АСЕ 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, АКГХ, амфотерицин В, карбеноксолон, големи количества сладък корен, лаксативи (в случай на продължителна употреба), и други средства, които увеличават уринната екскреция на калий или намаляват плазменния калий: повишен риск от хипокалиемия.

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

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.

Карбамазетин: 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.

Хепарин: Възможно е повишаване на серумните нива на калия.

mTOR инхибитори или вилдаглиптин: повишен риск от развитие на ангиоедем е възможно при пациенти, приемащи едновременно лекарства, като mTOR инхибитори (напр. темсиролимус, еверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин. С повишено внимание трябва да се използва, когато се започва лечение (вж точка 4.4).

Неприлизин (NEP) инхибитори: Потенциално повишен риск от развитие на ангиоедем е докладван при пациенти, приемащи едновременно ACE инхибитори и NEP инхибитори като рацекадотрил (вж. точка 4.4).

Сакубитрил /валсартан: Едновременното приложение на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказано, тъй като това увеличава риска от ангиоедем.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Тритейс Плюс 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 (АПРА) 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 точка 5.3). 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.

Кърмене

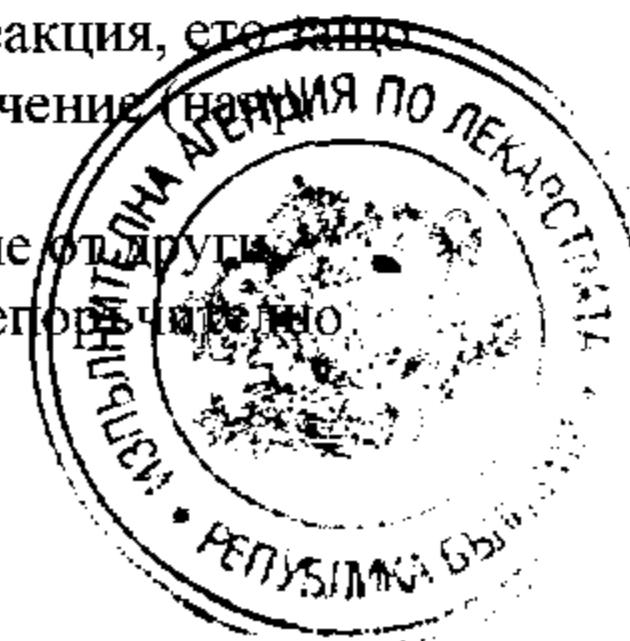
Тритейс Плюс е противопоказан по време на кърмене.

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 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

Не са провеждани проучвания относно ефектите 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

Обобщение на профила на безопасност

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.

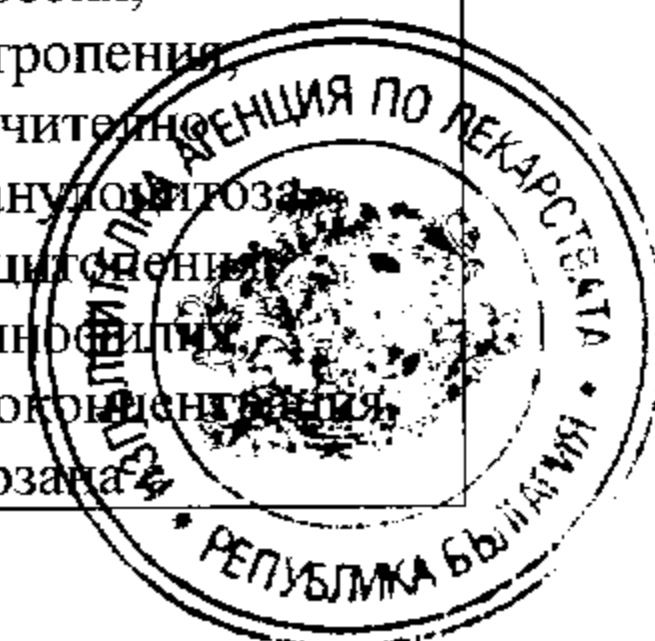
Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите реакции се определя, чрез използване на следната конвенция:

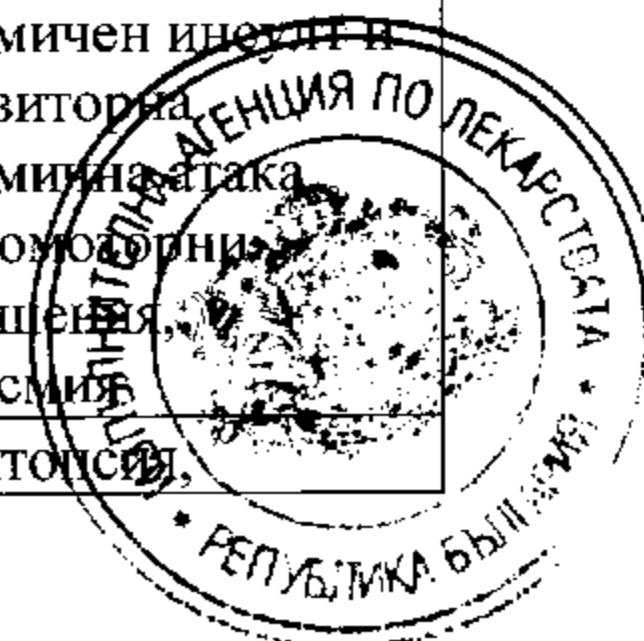
Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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>Неоплазми доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</u>				Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином) *Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания, е наблюдава кумулативна дозо-зависима връзка между хидрохлоротиазид (ХХТЗ) и немеланомен рак на кожата (НМРК) (вж. точки 4.4 и 5.1)
<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



				намаляване на телесни течности
<u>Нарушения на имунната система</u>				Анафилактични или анафилактоидни реакции, свързани както с рамиприл, така и с хидрохлоротиазид, повишени антинуклеарни антитела
<u>Нарушения на ендокринната система</u>				Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)
<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 хидрохлоротиазид	Анорексия, понижен апетит Намален калий в кръвта, жажда поради хидрохлоротиазид	Повишено ниво на калий в кръвта поради рамиприл	Понижено ниво на натрия в кръвта Глюкозурия, метаболитна алкалоза, хипохлоремия, хипомагнезиемия, хиперкалциемия, дехидратация поради хидрохлоротиазид
<u>Психични нарушения</u>		Понижено настроение, апатия, тревожност, нервност, нарушение на съня, включително сънливост		Състояние на обърканост, безпокойство, нарушено внимание
<u>Нарушения на нервната система</u>	Главоболие, замаяване	Световъртеж, парестезия, тремор, нарушено равновесие, усещане за парене, дисгеузия, агеузия		Мозъчна исхемия, включително исхемичен инеулт и транзиторна исхемична атака, психомоторни нарушения, паросмия
<u>Нарушения на</u>		Зрителни смущения,		Ксантопсия



<u>очите</u>		включително замъглено виждане, конюктивит		намалена лакримация поради хидрохлоротиазид, хориоидален излив, вторична остра закритоъгълна глаукома и/или остра миопия поради хидрохлоротиазид
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>		Тинитус		Увреждане на слуха
<u>Сърдечни нарушения</u>		Миокардна исхемия, включително ангина пекторис, тахикардия, аритмия, палпитации, периферен едем		Миокарден инфаркт
<u>Съдови нарушения</u>		Хипотония, ортостатично намаляване на кръвното налягане, синкоп, зачервяване		Тромбоза свързана със силно намален обем на телесните течности, стесняване на съдовете, хипоперфузия, феномен на Raynaud, васкулит
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални и нарушения</u>	Непродуктивна дразнеща кашлица, бронхит	Синузит, диспнея, назална конгестия (запушен нос)	Остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вж. точка 4.4)	Бронхоспазъм, включително обострена астма Алергичен алвеолит, некардиогенен белодробен оток поради хидрохлоротиазид
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>		Стомашно-чревно възпаление, храносмилателни смущения, коремн дискомфорт, диспепсия, гастрит, гадене, запек Гингивит свързан с хидрохлоротиазид	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 Сиалоаденит свързан с хидрохлоротиазид
<u>Хепато-билиарни</u>		Холестатичен или цитолитичен хепатит		Остра чернодробна недостатъчност



<u>нарушения</u>		(изключително рядко с фатален изход), повишени нива на чернодробните ензими и/ или конюгирания билирубин Калкулозен холецистит поради хидрохлоротиазид		холестатична жълтеница, хепатоцелуларно увреждане
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		Ангиедем; изключително рядко обструкция на въздухоносните пътища в резултат от ангиоедем може да има фатален изход; псориазичен дерматит, хиперхидроза, обрив в частност макулопапулозен, пруритус, алоpecia		Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, пемфигус, обострен псориазис, ексфолиативен дерматит, реакция на фоточувствителност, онихолиза, пемфигоиден или лихеноиден екзантем или енантем, уртикария Системен еритематозен лупус поради хидрохлоротиазид
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>		Миалгия		Артралгия, мускулни спазми Мускулна слабост, скелетно-мускулна скованост, тетания поради 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 Интерстициален нефрит свързан с хидрохлоротиазид
<u>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</u>		Преходна еректилна импотенция		Понижено libido, гинекомастия



<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>	Умора, астения	Гръдна болка, пирексия		
---	----------------	------------------------	--	--

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Симптомите, свързани с предозиране на АСЕ инхибитори могат да включват прекомерна периферна вазодилатация (с 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.

Лечение

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

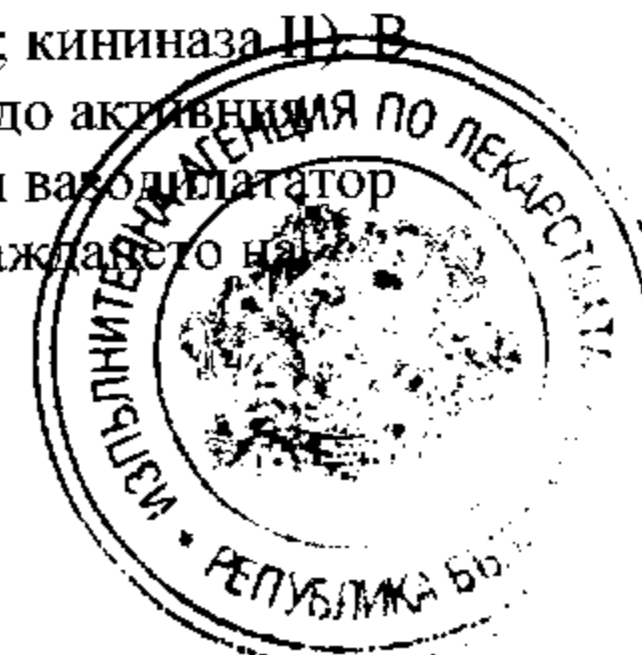
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори и диуретици, 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 вазодилататор 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

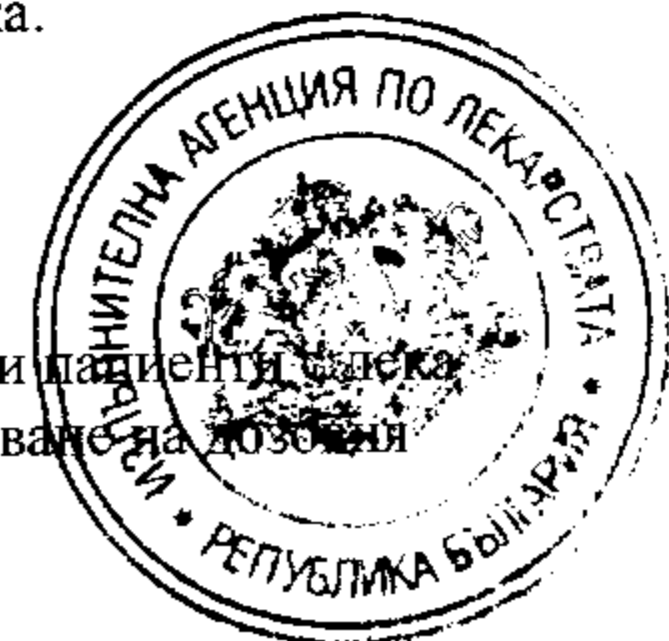
При клинични изпитвания, комбинацията води до по-голямо намаляване на кръвното налягане, отколкото при самостоятелното прилагане на продуктите. Вероятно чрез блокиране на ренин-ангиотензин-алдостерон системата, едновременното прилагане на рамиприл и хидрохлоротиазид води до обратима загуба на калий,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

Клинична ефикасност и безопасност

Лека до умерена есенциална хипертония

Ефикасността на Тритейс Плюс е демонстрирана в две проучвания, включващи пациенти с лека до умерена есенциална хипертония. Първото проучване (534 пациенти) е проучване на дозата



диапазон, сравняващо самостоятелното приложение на рамиприл (2,5 mg до 10 mg) и хидрохлоротиазид (12,5 mg или 25 mg) или в комбинация. Лечението е прилагано шест седмици след две до 4 седмици начална фаза на плацебо.

Ефикасността е оценена чрез измерване намаляването на кръвното налягане в изправено и легнало положение от края на плацебо фазата до приключването на проучването (последното измерване на всеки пациент). За най-ефективната антихипертензивна доза са потвърдени десет (10) mg рамиприл. Комбинираната терапия с рамиприл и хидрохлоротиазид предизвиква значително по-голямо понижение в кръвното налягане спрямо рамиприл или хидрохлоротиазид, прилагани самостоятелно ($p < 0,05$ за повечето от сравненията); рамиприл 10 mg е по-ефективен, когато е комбиниран с 12,5 mg или 25 mg хидрохлоротиазид, отколкото прилаган самостоятелно. Като цяло най-обширното значимо намаляване в систоличното кръвно налягане (SBP) и диастоличното кръвно налягане (DBP) е постигнато с рамиприл 5 mg или 10 mg комбинирани с хидрохлоротиазид 12,5 mg или 25 mg.

Второто проучване (192 пациенти) е двойно-сляпо, рандомизирано, паралелно групово с четири седмичен начален период на плацебо, последван от 12 седмици активно лечение. По време на първите 6 седмици от фазата на активно лечение, пациентите приемат или рамиприл 10 mg или хидрохлоротиазид 50 mg самостоятелно.

Ефикасността се определя чрез измерване на SBP и DBP в изправено и легнало положение. Като отговор на лечението се дефинира DBP ≤ 90 mm Hg в изправено и легнало положение в края на първата фаза на монотерапията. По време на втората активна фаза на лечение, пациентите, неотговорили в края на шест седмичната фаза на монотерапия получават свободна комбинация от рамиприл 10 mg и хидрохлоротиазид 50 mg. В края на първата шестседмична фаза на монотерапия, средното понижаване на SBP в легнало положение е 15,5 mm Hg при групата на хидрохлоротиазид 50 mg и 11,1 mm Hg при групата на рамиприл 10 mg; съответните стойности на SBP в изправено положение са 14,5 и 8,4 mm Hg. Средното понижаване на DBP в легнало положение е 10,7 mm Hg при групата на хидрохлоротиазид 50 mg и 9,0 mm Hg при групата на рамиприл 10 mg; съответните стойности за DBP в изправено положение са 11,3 и 7,9 mm Hg. Честотата на отговор след шест седмици е 52,1% при групата на хидрохлоротиазид 50 mg и 37,7% при групата на рамиприл 10 mg (тест за точност по Fisher $p = 0,061$). Сред 49-те пациенти, които не са отговорили в края на шестседмичната фаза на монотерапия с рамиприл 10 mg, 21 (42,9%) са отговорили след добавяне на хидрохлоротиазид 50 mg към тази доза рамиприл. По същия начин, сред 35-те пациенти, които не са отговорили на терапията в края на шест седмичната фаза на монотерапия с 50 mg хидрохлоротиазид 13 пациенти (37,1%) са отговорили след добавяне на 10 mg рамиприл към дозата им хидрохлоротиазид.

Проучването HOPE

В допълнение към антихипертензивния му ефект, рамиприл 10 mg проявява положителен протективен ефект върху сърдечносъдовата система и бъбреците, който е независим от намаляването на кръвното налягане.

Проведено е профилактично плацебо-контролирано проучване (проучването HOPE), при което е добавен рамиприл към стандартната терапия при повече от 9200 пациенти. В проучването са включени пациенти с повишен риск от сърдечносъдово заболяване след или атеротромботично сърдечносъдово заболяване (анамнеза за коронарна болест на сърцето, инсулт или периферно съдово заболяване) или захарен диабет с поне един допълнителен рисков фактор (документирана микроалбуминурия, хипертония, повишено ниво на общия холестерол, ниско ниво на липопротеин с висока плътност или тютюнопушене).

Проучването показва, че рамиприл статистически значимо намалява инцидентите на миокарден инфаркт, смърт поради сърдечносъдови причини и инсулт, самостоятелно и в комбинация (първично свързани събития).

Проучване HOPE: Основни резултати

	<u>Рамиприл</u>	<u>Плацебо</u>	<u>Свързан риск</u> <u>(95% интервал на</u> <u>доверителност)</u>	<u>стойност</u>
	<u>%</u>	<u>%</u>		



Всички пациенти	n=4,645	N=4,652		
Първични комбинирани събития	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Миокарден инфаркт	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Смърт поради сърдечносъдови причини	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Инсулт	3,4	4,9	0,68 (0,56- 0,84)	<0,001
Вторични крайни точки				
Смърт поради някаква причина	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Необходимост от реваскуларизация	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Хоспитализация поради нестабилна стенокардия	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Хоспитализация поради сърдечна недостатъчност	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Усложнения свързани с диабет	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Немеланомен рак на кожата:

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависимост от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно



1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\ 000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК.

Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба ($\sim 25\ 000$ mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ($\sim 100\ 000$ mg) (вж. също точка 4.4).

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 урината, 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 %.

Биотрансформация

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 АСЕ 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 кръмата. 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

Свързането с плазмените протеини на хидрохлоротиазид е 40 %.

Биотрансформация

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 креатининования 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

Рамиприл + хидрохлоротиазид

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

Репродуктивни проучвания при плъхове и зайци показват, че комбинацията е донякъде потоксична от самостоятелните компоненти, но нито едно от проучванията не показва тератогенен ефект на комбинацията.

Не са провеждани проучвания за мутагенност и карциногенност с комбинацията.

Рамиприл

Разширените изпитвания за мутагенност, при които са използвани няколко тестови системи, не са дали индикации, че рамиприл притежава мутагенни или генотоксични свойства. Дългосрочните проучвания при плъхове и мишки не са дали индикации за туморогенен ефект.



Бъбречните тубули с оксифилни клетки и тубулите с оксифилна клетъчна хиперплазия при плъхове се разглеждат като отговор на функционални изменения и морфологични промени, а не като неопластичен или преднеопластичен отговор.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид не е генотоксичен *in vitro* в теста на Еймс за мутагенност на щамове TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 и TA 1538 на *Salmonella typhimurium* и в теста за хромозомни аберации на яйчниците на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary, CHO), нито *in vivo* в тестовете, използващи хромозоми на зародишни клетки на мишки, хромозоми на костен мозък на китайски хамстер и гена за рецесивна леталност, свързан с пола на дрозофила. Положителни резултати от тестовете са получени само в *in vitro* тестовете *CHO Sister Chromatid Exchange* (кластогенност) и в тестовете *Mouse Lymphoma Cell* (мутагенност), при използване на концентрации на хидрохлоротиазид от 43 до 1300 µg/ml, както и в теста *Aspergillus nidulans non-disjunction* при неуточнена концентрация.

Двугодишни проучвания за хранене на мишки и плъхове, проведени под егидата на Националната токсикологична програма на САЩ (National Toxicology Program, NTP), не разкриват доказателства за канцерогенен потенциал на хидрохлоротиазид при женски мишки (при дози до приблизително 600 mg/kg/ден) или при мъжки и женски плъхове (при дози до приблизително 100 mg/kg/ден). NTP, обаче, открива нееднозначни доказателства за хепатокарциногенност при мъжки мишки.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетки 10 mg/12,5 mg
Хипромелоза 5mPa.s
прежелатинизирано царевично нишесте
микрористална целулоза
червен железен оксид (E172)
жълт железен оксид (E172)
натриев стеарилфумарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Кутии с бели непрозрачни PVC/алуминий блистери от 7, 10 и 14 таблетки
Количество в опаковка: 10, 14, 28, 30, 56, 60 и 100 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20120436

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

Дата на първо разрешаване: 17.09.2012г.

Дата на подновяване на разрешението за употреба: 20.12.2018г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01 август 2023 г.

