

ПРЕДЛОГ ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

TRITAZIDE 5 mg/25 mg, таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 5 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид.

За целата листа на помошни супстанции, види во дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета 5 mg/25 mg

Бела до скоро бела долгнавеста таблета со рецка. На двете страни од таблетата е изгравирано "HNW" и логото на компанијата. Таблетата може да се подели на два еднакви дела.

4. КЛИНИЧКИ СВОЈСТВА

4.1 Терапевтски индикации

Третман на хипертензија.

Комбинираната таблета е наменета за употреба кај пациенти кај кои не е постигната задоволителна контрола на крвниот притисок со употреба на рамиприл или хидрохлоротиазид како монотерапија.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Се препорачува TRITAZIDE таблетата да се зема еднаш на ден, во исто време од денот, обично наутро.

TRITAZIDE може да се аплицира пред, со или после јадење. Храната не влијае врз биорасположивоста на лекот (видете дел 5.2)

TRITAZIDE таблетата треба да се проголта со доволна количина на течност. Таблетата не смее да се џвака или дроби.

Возрасни пациенти

Кај секој пациент дозата треба индивидуално да се прилагоди во зависност од профилот на пациентот (видете дел 4.4) и неговиот крвен притисок.

Терапија со комбинираната таблета обично се препорачува по претходно прилагодување на дозата со една од двете компоненти во препаратот.

Третманот со TRITAZIDE треба да се почне со најниската доза која има клиничка ефикасност. Доколку има потреба, дозата може постепено да се зголемува со цел да се постигне соодветна контрола на крвниот притисок. Максимална дозволена дневна доза е 10 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид.

Посебни популации

Пациенти третирани со диуретик

При примена на TRITAZIDE кај пациенти кои истовремено се на терапија со диуретици потребна е претпазливост заради можниот ризик од појава на хипотензија на почеток од третманот. Пред почеток на терапијата со TRITAZIDE дозата на диуретикот треба да се намали или терапијата со диуретици да се прекине.

Во случај да не е можно прекинување на терапијата, се препорачува да се започне со најмала можна доза на рамиприл (1.25 mg на ден) во слободна комбинација. Во



случај да треба да се направи промена на почетната доза, препорачливо е таа да не е повеќе од 2.5 mg рамиприл/12.5 mg хидрохлоротиазид.

Пациенти со ренално оштетување

TRITAZIDE е контраиндициран за употреба кај пациенти со тешко ренално оштетување (креатинин клиренс <30 ml/мин) заради хидрохлоротиазидот кој е составен дел од лекот (видете дел 4.3).

Кај пациентите со нарушена функција на бубрезите може да е потребно да се примени пониска доза на TRITAZIDE. Кај пациенти со креатинин клиренс 30-60 ml/мин може да се дава само најниската дозна комбинација на рамиприл и хидрохлоротиазид по претходна употреба на рамиприл како монотерапија.

Максимална дозволена дневна доза е 5 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид.

Пациенти со хепатално оштетување

Кај пациентите со слабо до умерено хепатално оштетување третманот со TRITAZIDE може да се почне само под строг медицински надзор, а максимална дозволена дневна доза е 2.5 mg рамиприл и 12.5 mg хидрохлоротиазид.

TRITAZIDE е контраиндициран за употреба кај пациенти со тешко хепатално оштетување (видете дел 4.3).

Постари пациенти

Заради поголемиот ризик од појава на несакани дејства кај оваа група на пациенти третманот со TRITAZIDE треба да се почне со пониски дози и по претходно постепено внимателно прилагодување на дозата. Ова посебно се однесува на многу стари и фракилни пациенти.

Педијатриски пациенти

Во отсуство на податоци за безбедност и ефикасност, лекот не се препорачува за употреба кај деца и адолесценти под 18 години.

Метод на администрација

Лекот TRITAZIDE е наменет за перорална употреба.

4.3 Контраиндикации

- Реакција на пречувствителност на активната супстанција или на било кој АКЕ инхибитор, хидрохлортиазид, други тиазидни диуретици, сулфонамиди или на некој од ексципиентите наведени во дел 6.1.
- Историја на ангиоедем (хередитарен, идиопатски или претходна појава на ангиоедем асоциран со примена на АКЕ инхибитори или AII PA).
- Екстракорпорални третмани при кои доаѓа до контакт на крвта со негативно наелектризиран површини (видете дел 4.5).
- Сигнификантна билатерална стеноза на реналната артерија или унилатерална стеноза на реналната артерија кај пациенти со еден функционален бубрег.
- Втор и трет триместер од бременост (видете дел 4.4 и 4.6).
- Доење (видете дел 4.6).
- Пациенти со тешко ренално оштетување (креатинин клиренс <30 ml/мин) кои не се на дијализа.
- Клинички сигнификантно нарушување на електролитниот статус кое може да егзецербира по третманот со TRITAZIDE (видете дел 4.4).



- Тешко хепатално оштетување.
- Хепатална енцефалопатија.
- Истовремената употреба на TRITAZIDE и производи кои содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес мелитус или ренално оштетување ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) (видете дел 4.5 и 5.1).

4.4 Предупредување и мерки на претпазливост

Посебни популации

- **Бремени жени**

Третманот со АКЕ инхибитори како рамиприл, или антагонисти на ангиотензин II рецептори (AIIPA) не треба да се почнува за време на бременост. Освен во случаи каде што е неопходно да се продолжи со терапија со АКЕ инхибитор/AIIPA, пациентките кои планираат да забременат треба да се префрлат на алтернативна антихипертензивна терапија со утврден безбедносен профил при употреба за време на бременост. Во случај на бременост, терапијата со АКЕ инхибитор/ AIIPA треба веднаш да се прекине и доколку има услови треба да се почне со примена на алтернативна терапија (видете дел 4.3 и 4.6).

- **Пациенти изложени на посебно голем ризик од појава на хипотензија**

Пациенти со силно активен ренин-ангиотензин-алдостерон систем

Кај пациентите со силно активен ренин-ангиотензин-алдостерон систем може да дојде до изразен, акутен пад на крвниот притисок и влошување на реналната функција, како резултат на инхибицијата на АКЕ посебно ако АКЕ инхибиторот или конкомитантната терапија со диуретици се аплицира за прв пат или при првото зголемување на дозата.

До сигнификантно активирање на ренин-ангиотензин-алдостерон системот може да дојде кај:

- пациенти со тешка хипертензија;
- пациенти со декомпензирана конгестивна срцева инсуфициенција;
- пациенти со хемодинамски релевантно нарушување на протокот на крв низ левиот вентрикул (на пример аортална или митрална стеноза);
- пациенти со унилатерална стеноза на реналната артерија со втор функционален бубрег;
- пациенти кај кои има или може да се развие деплеција на течност или електролити (вклучително пациенти кои се на терапија со диуретици);
- пациенти со хепатална цироза и/или асцитес;
- пациенти на кои треба да им се изврши поголема хируршка интервенција или кои се под анестетици кои предизвикуваат хипотензија.

Пред почеток со терапијата се препорачува да се превземат мерки за корегирање на дехидратацијата, хиповолемијата или деплецијата на електролити (кај пациентите со срцева инсуфициенција овие корекции треба внимателно да се изведат по претходна проценка на користа во однос на ризикот од хиперволемија).

Пациенти кај кои во случај на акутна хипотензија може да се јави срцева или церебрална исхемија

При почеток на терапијата треба да се превземат посебни мерки на претпазливост.

- **Примарен хипералдостеронизам**



Комбинираната таблета (рамиприл+хидрохлоротиазид) не е терапија од избор за примарен хипералдостеронизам. При употреба на рамиприл+хидрохлоротиазид кај пациенти со примарен хипералдостеронизам, плазматското ниво на калиум треба внимателно да се следи.

- **Постари пациенти**

Видете дел 4.2.

- **Пациенти со хепатална болест**

Кај пациентите со постоечка хепатална болест, електролитниот дисбаланс кој се јавува при терапијата со диуретици (вклучително хидрохлоротиазид) може резултира со појава на хепатална енцефалопатија.

Хирургија

Доколку е можно, се препорачува терапијата со АКЕ инхибитори како рамиприл да се прекине еден ден пред хируршката интервенција.

Следење на реналната функција

Пред и за време на терапијата треба да се направи проценка на реналната функција и да се направи прилагодување на дозата. Ова посебно се однесува за првите недели од почетокот на третманот. Посебно внимателен мониторинг е потребен кај пациентите со ренално оштетување (видете дел 4.2). При примена на TRITAZIDE постои зголемен ризик од нарушување на реналната функција, посебно кај пациенти со конгестивна срцева инсуфициенција или оние на кои им е извршена трансплантација на бубрег или се со реноваскуларна болест, вклучително пациенти со хемодинамиски релевантна унилатерална стеноза на реналната артерија.

- **Ренално оштетување**

Кај пациентите со ренална болест тијазидните диуретици може да преципитираат појава на уремија. Кај пациенти со оштетена ренална функција може да дојде до кумулативен ефект на активната супстанција. Ако се јави прогресивна ренално оштетување (со пораст на азотот од протеинско потекло), треба да се направи внимателна ре-евалуација на терапијата и доколку е потребно третманот да се прекине (видете дел 4.3).

- **Електролитен дисбаланс**

Како и кај останатите пациенти кои се на терапија со диуретици, потребно е да се прави периодична проверка на електролитниот статус. Тијазидите (вклучително хидрохлоротиазидот) може да доведат до појава на дисбаланс на електролитите и течноста во организмот (хипокалиемија, хипонатриемија и хипохлоремична алкалоза). Конкомитантниот внес на рамиприл може да ја намали хипокалиемијата предизвикана со употребата на тијазиден диуретик. Ризикот од хипокалиемија е највисок кај пациенти со: хепатална цироза, пациенти кај кои доаѓа до брза диуреза, кои имаат неадекватен внес на електролити или кои се на конкомитантна терапија со кортикостероиди или АСТН (видете дел 4.5). Првото мерење на плазматската концентрација на калиум треба да се направи за време на првата недела од терапијата со TRITAZIDE и доклку се регистрира ниско ниво на калиум, состојбата треба да се корегира. Може да се јави и дилуциона хипонатриемија. Редукцијата на нивото на натриум на почетокот може да е асимптоматска и



заради тоа неопходно е редовно да се прави анализа на плазматското ниво на натриум. Овие испитувања треба почесто да се прават кај постари и циротични пациенти.

Тијазидите ја зголемуваат уринарната елиминација на магнезиум што може да резултира со хипомагнезијемија.

- **Електролитен мониторинг: хиперкалиемија**

Регистрирана е појава на хиперкалиемија кај пациенти кои биле на терапија со АКЕ инхибитори, вклучувајќи го TRITAZIDE.

Пациенти ризични за развој на хиперкалиемија се: пациенти со ренална инсуфициенција, пациенти на возраст >70 години, со неконтролиран дијабетес мелитус, кои користат калиумова сол, пациенти на терапија со диуретици кои го штедат калиумот, на терапија со други активни супстанции или со присутни состојки кои го зголемуваат плазматското ниво на калиум (дехидратација, акутна срцева декомпензација, метаболна ацидоза). Кај претходно спомнатите ризични пациенти, се препорачува да се прави редовен мониторинг на серумскиот калиум (видете дел 4.5).

- **Електролитен мониторинг: хипонатријемија**

Кај некои од пациентите третирани со рамиприл забележана е појава на Синдром на Несоодветна секреција на Антидиуретски хормон и последователна хипонатријемија. Кај постарите пациентите и лицата со ризик од појава на хипонатријемија се препорачува да се прави редовен мониторинг на серумскиот натриум.

- **Хепатална енцефалопатија**

Кај пациентите со постоечка хепатална болест, електролитниот дисбаланс кој се јавува при терапијата со диуретици (вклучително хидрохлоротиазид) може резултира со појава на хепатална енцефалопатија.

Во случај на хепатална енцефалопатија, третманот со TRITAZIDE треба веднаш да се прекине.

- **Хиперкалциемија**

Хидрохлоротиазид ја стимулира реналната реапсорпција на калциум и може да предизвика хиперкалциемија. Оваа појава може да интерферира со наодот на тестот за проверка на паратироидната функција.

- **Ангиоедем**

Регистрирана е појава на ангиоедем кај пациенти кои биле на терапија со АКЕ инхибитори, вклучувајќи го рамиприл (видете дел 4.8). Ризикот е повисок кај пациентите кои се на конкомитантна терапија со одредени лекови како mTOR инхибитори (на пр. темсиrolимус, еверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин.

Во случај на ангиоедем третманот со TRITAZIDE мора да се прекине и да се примени ургентна медицинска помош. Пациентот треба да се надгледува најмалку 12-24 часа и да се отпушти од болница дури по целосно повлекување на симптомите.

Регистрирана е појава на интестинален ангиоедем кај пациенти кои биле на терапија со АКЕ инхибитори, вклучувајќи го TRITAZIDE (видете дел 4.8). Присутни симптоми се абдоминална болка (со или без гадење или повраќање). Симптомите



на интестинален ангиоедем се повлекуваат по прекин на третманот со АКЕ инхибитор.

- **Анафилкатични реакции за време на десензибилизација**

При апликација на АКЕ инхибитори се зголемуваат: можноста за појава и интензитетот на анафилактичните и анафилктоидни реакции кон отров од инсекти и други алергени. Пред десензибилизација, терапијата со TRITAZIDE треба привремено да се прекине.

- **Неутропенија/агранулоцитоза**

Пријавени се ретки случаи на неутропенија/агранулоцитоза и на супресија на коскената срцевина. Со цел да се утврди појавата на леукопенија, се препорачува да се следи бројот на бели крвни клетки. Се препорачува овие тестови почесто да се прават во почетната фаза од третманот и кај пациентите со нарушена ренална функција, кај оние со конкомитантна колагена болест (на пример ериматоиден лупус или склеродермија) и кај сите пациенти кои се на терапија со производи кои може да влијаат врз крвната слика (видете дел 4.5 и 4.8)

- **Акутна миопија и глауком со затворен агол**

Хидрохлортиазид, како сулфонамид може да предизвика идиосинкратска реакција со последователна акутна транзитрна миопија и акутен глауком со затворен агол. Симптомите вклучуваат нагло намалување на видната острина или појава на окуларна болка кои типично се јавуваат часови или недели по почеток со третманот. Нетретираниот акутен глауком со затворен агол може да доведе до перманентно губење на видот. Примарна терапевтска мерка е веднаш да се прекине со употреба на хидрохлортиазид. Доколку не може да се постигне контрола врз интраокуларниот притисок треба да се размисли за брз медицински или хируршки третман. Факторите на ризик за развој на акутен глауком со затворен агол може да вклучуваат историја, а алергија кон сулфонамид или пеницилини.

- **Етнички разлики**

Кај пациентите од црна раса регистрирана е поголема фреквенција на ангиоедем во однос на пациентите од другите раси. Како и останатите АКЕ инхибитори, рамиприл може да е помалку ефикасен во намалување на крвниот притисок кај црните пациенти споредено со пациентите од останатите раси. Ова најверојатно се должи на повисоката преваленца на хипертензија со ниско ниво на ренин кај црната популација на пациенти.

- **Атлети**

Третманот со хидрохлоротијазид може да резултира со позитивен резултат на анти-допинг тестовите.

- **Метаболни и ендокрини ефекти**

Третманот со тијазидни диуретици може да ја наруши толеранцијата за гликоза. Кај пациентите со дијабетес може да има потреба од прилагодување на дозата на инсулинот или пероралното хипогликемично средство. За време на терапијата со тијазиди може да се манифестира латентниот дијабетес мелитус.

Регистрирано е зголемување на нивото на холестерол и триглицериди, асоцирано со третманот со тијазидни диуретици. Кај одредени пациенти на терапија со



тијазидни диуретици може да се јави хиперурикемија или да дојде до преципитирање на гихт.

- **Кашлање**

Пријавено е кашлање за време на третманот со АКЕ инхибитори. Кашлањето е карактеристично: непродуктивно, перзистентно и се повлекува со прекин на третманот. Оваа појава треба да се земе во предвид при поставување на диференцијална дијагноза на присутна кашлица.

- **Друго**

Регистрирана е појава на реакции на преосетливост кај пациенти со или без историја на алергија или бронхијална астма. Пријавена е егзацербација или активирање на системски ериматоидниот лупус.

- **Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот РААС**

Постојат докази дека ко-администрацијата на АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен го зголемува ризикот од појава на хипотензија, хиперкалиемија и намалена ренална функција (вклучително акутна ренална инсуфициенција). Податоците покажуваат дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (РААС) која се јавува како резултат на истовремената употреба на АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен е асоцирана со повисока фреквенција на појава на овие несакани ефекти и заради тоа конкомитантната терапија не се препорачува. Доколку терапијата со двојна блокада е неопходна таа треба да се применува под специјалистички надзор со внимателен и чест мониторинг на реналната функција, електролитниот статус и крвниот притисок. АКЕ инхибиторите и блокаторите на ангиотензин II не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетска нефропатија.

4.5 Интеракции со други лекови и други медицински производи и други форми на интеракции

Податоците од клиничките студии покажуваат дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (РААС) која се јавува при ко-администрација на АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен е асоцирана со повисока фреквенција а појава на несакани ефекти како хипотензија, хиперкалиемија и намалена ренална функција (вклучително акутна ренална инсуфициенција) споредено со монотерапијата со РААС агенси (видете дел 4.3, 4.4, и 5.1).

Контра-индицирани комбинации

Екстракорпорални третмани при кои крвта доаѓа до контакт со негативно наелектризиран површини како дијализа или хемофилтрација со одредени мембрани со висок проток (пр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини со мала густина со декстран сулфат заради зголемениот ризик од анафилактоидни реакции (видете дел 4.3). Во случаи кога ваквата терапија е неопходна, треба да се користи друг тип на дијализантна мембрана или друга класа на антихипертензивни агенси.

Претпазливост при употреба

Соли на калиум, хепарин, диуретици кои го штедат калиумот и други активни супстанции кои го зголемуваат нивото на калиум (вклучувајќи антагонисти на



ангиотензин II, триметоприм, такролимус, циклоспорин): заради можната појава на хиперкалиемија, нивото на калиум мора внимателно да се следи.

Антихипертензивни лекови (на пр. диуретици) и други супстанции кои го намалуваат крвниот притисок (на пр. нитрати, трициклични антидепресивни лекови, анестетици, акутен внес на алкохол, баклофен, алфузосин, доксazosин, празосин, тамсулозин, теразосин): зголемен ризик од хипотензија (видете дел 4.2 за диуретици).

Вазопресорни симпатомиметици и други супстанции (епинефрин) кои може да го намалат антихипертензивниот ефект на рамиприл: се препорачува следење на крвниот притисок; хидрохлортиазидот во составот на лекот може да го намали ефектот на вазопресорот.

Алопуринол, имunosупресивни лекови, кортикостероиди, прокаинамид, цитостатици и други лекови кои може да влијаат врз крвната слика: зголемен ризик од хематолошки ефекти (видете дел 4.4).

Соли на литиум: при примена на АКЕ инхибитори може да се намали елиминацијата на литиум и да се зголеми неговата токсичност. Нивото на литиум мора да се следи. Конкомитантната примена на тиазидни диуретици може да го зголеми ризикот од токсичност на литиумот со што се потенцира веќе зголемената токсичност на литиумот од страна на АКЕ инхибиторот; заради тоа, комбинираната таблета (рамиприл +хидрохлортијазид) не се препорачува да се употребува истовремено со литиум.

Антидијабетични лекови вклучувајќи инсулин: може да се јави хипергликемија. Хидрохлортијазид може да го намали ефектот на антидијабетичните лекови. Зарди тоа, при ко-апликација треба внимателно да се следи нивото на гликоза. Ова посебно се однесува на почетокот од истовремената апликација.

Нестероидни анти-инфламаторни лекови и ацетилсалицилна киселина: може да се очекува намален антихипертензивен ефект на TRITAZIDE. Ко-администрацијата на АКЕ инхибитори и НСАИЛ може да предизвика влошување на реналната функција и зголемување на нивото на калиум.

Перорални антикоагуланси: при конкомитантна апликација на хидрохлортијазид доаѓа до намалување на антикоагулантниот ефект.

Кортикостероиди, АСТН, амфотерицин В, карбенексолон, голема количина на корен од *Glycyrrhiza glabra*, лаксативи (продолгирана употреба) и други калиуретични средства и средства кои го намалуваат плазматскиот калиум: зголемен ризик од хипокалиемија.

Препарати на дигиталис, активни супстанции кои го продолжуваат QT интервалот и антиаритмици: заради присутниот електролитен дисбаланс (хипокалиемија, хипомагнезијемија), токсичноста на овие групи на лекови може да се зголемена а да дојде до намалување на нивниот антиаритмичен ефект.

Метилдопа: можна хемодијализа.



Холестирамин и други средства кои влијаат врз размена на јони: намалена ресорпција на хидрохлоротијазид. Сулфонамидните диуретици треба да се примаат најмалку 1 час пред или 4-6 часа по апликација на спомнатите лекови.

Мускулни релаксанти на основа на кураре: можно интензивирање и пролонгација на релаксантиот ефект врз мускулите.

Соли на калциум и медицински производи кои го зголемуваат плазматскиот калциум: при истовремена апликација со хидрохлоротијазид може да се јави пораст на сеумската концентрација на калциум заради што се препорачува внимателно следење на серумското ниво на калциум.

Карбамазепин: ризик од хипонатриемија заради адитивниот ефект со хидрохлоротијазид.

Средства кои содржат јод: појавата на дехидратација за време на третманот со диуретици (вклучувајќи го и хидрохлоротијазид) го зголемува ризикот од акутно ренално затајување. Ова посебно се однесува при истовремена употреба на контрастни средства кои содржат значителна количина на јод.

Пенициллин: хидрохлоротијазидот се излучува во дисталните тубули и ја намалува елиминацијата на пеницилин.

Квинин: хидрохлоротијазидот ја намалува екскрецијата на квинин.

Хепарин: може да се дојде до пораст на серумската концентрација на калиум.

mTOR инхибитори или вилдаглиптин: кај пациентите на истовремена терапија со одредени лекови како mTOR инхибитори (темсиrolимус, еверолимус, сиролимус) постои зголемен ризик од ангиоедем. Заради тоа, на почеток од третманот треба да се превземат зголемени мерки на претпазливост (видете дел 4.4).

4.6 Фертилитет, бременост и доење

Бременост

TRITAZIDE не се препорачува за употреба за време на првиот триместер од бременоста (видете дел 4.4) а е контраиндициран за употреба за време на вториот и третиот триместер од бременоста (видете дел 4.3).

Иако нема убедливи докази од епидемиолошките студии за тератогено дејство на лекот при апликација на АКЕ инхибитори за време на првиот триместер, сепак не може да се исклучи мал пораст на ризикот. Освен во случаи каде што е неопходно да се продолжи со терапија со АКЕ инхибитор, пациентките кои планираат да забременат треба да се префрлат на алтернативна антихипертензивна терапија со утврдена безбедност при употреба за време на бременост. Во случај на бременост, терапијата со АКЕ инхибитор треба веднаш да се прекине и доколку има услови треба да се почне со примена на алтернативна терапија.

Примената на АКЕ инхибитори/AIIPA за време на вториот и третиот триместер од хуманата бременост резултира со фетотоксичност (намалена ренална функција, олигохидроамнион, заостанување во осификацијата на черепот) и неонатална токсичност (ренално затајување, хипотензија, хиперкалиемија)(видете дел 5.3).

Кај пациентки кои примале АКЕ инхибитори од вториот триместер на бременоста треба редовно да се прави ултразвучен преглед на реналната функција и черепот.



Новородените од мајки кои биле на терапија со АКЕ инхибитори треба внимателно да се следат за знаци на хипотензија, олигурија и хиперкалиемија (видете дел 4.3 и 4.4).

Пролонгираната употреба на хидрохлоротијазид за време на третиот месец од бременоста може да доведе до фето-плацентарна исхемија и зголемен ризик од ретардација во растот. Пријавени се ретки случаи на хипогликемија и тромбцитопенија кај новородени од мајки кои го примале лекот пред пораѓај. Хидрохлоротијазид го намалува волуменот на плазмата и утеро-плацентарниот проток на крв.

Доење

TRITAZIDE е контраиндициран за употреба за време на доење.

Рамиприл и хидрохлоротијазид се излучуваат во мајчиното млеко и кај доилки кои се на терапија со лекот може да се очекуваат ефекти врз доенчето. Во одсуство на податоци за примената на рамиприл за време на доење пациентките кои планираат да дојат треба да се префрлат на алтернативна антихипертензивна терапија со утврдена безбедност при употреба за време на доење. Ова посебно се однесува при доење на новородено или недоносено доенче.

Хидрохлоротијазид се излучува во мајчиното млеко. Употребата на тијазидни диуретици кај мајки кои дојат резултира со намалување или престанок на лактацијата. Може да се јави и пречувствителност кон дериватите на сулфонамид, хипокалиемија и нуклеарен иктерус. Заради потенцијалниот ризик по фетусот од двете активни компоненти на комбинираната таблета, треба да се донесе одлука за прекин на доењето или на третманот, во зависност од релевантноста на терапијата со овој лек за мајката.

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со машини

Некои од несаканите дејства на лекот (пр. симптомите на намален крвен притисок како вртоглавица) може да ја намалат концентрацијата на пациентот и способноста навремено да реагира што може да има влијание врз неговата способност да вози и управува со машини.

Овие несакани дејства најчесто се јавуваат на почеток од третманот или при префрлање од друга терапија. По апликација на првата доза од лекот или при зголемување на дозата не се препорачува возење и управување со машини.

4.8 Несакани дејства

Збирен приказ на безбедносниот профил

Безбедносниот профил на рамиприл+ хидрохлоротијазид опфаќа несакани дејства кои се јавуваат како резултат на хипотензијата и/или деплецијата на течност заради зголемената диуреза. Активната супстанција рамиприл може да предизвика перзистентно суво кашлање додека пак хидрохлоротијазидот може да доведе до промена на нивото на гликоза, течности и променет метаболизам на урична киселина. Двете активни супстанции од комбинираната таблета имаат несакан ефект врз плазматскиот калиум. Тешки несакани дејства се: ангиоедем или анафилактични реакции, ренално или хепатално оштетување, панкреатитис, тешки кожни реакции и неутропенија/агранулоцитоза.

Табеларен приказ на несаканите дејства

Според фреквенцијата на јавување несаканите дејства се дефинирани како:

Многу чести: $\geq 1/10$



Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Повремени: $\geq 1/1000$ до $< 1/100$

Ретки: $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$

Многу ретки: $< 1/10000$

Непозната фреквенција: фреквенцијата не може да се одреди од достапните податоци.

	Чести	Повремени	Многу ретки	Непозната фреквенција
Нарушувања на крвта и лимфниот систем		Намален број на бели и црвени крвни клетки, намален хемоглобин, хемолитична анемија, намален број на тромбоцити		Супресија на коскената срцевина, неутропенија вклучувајќи агранулоцитоза, панцитопенија, еозинофилија, зголемена хемоконцентрација заради деплеција на течност.
Нарушувања на имуниот систем				Анафилактични или анафилктоидни реакции кон рамиприл; Анафилактични реакции кон хидрохолоротијази д, зголемени антинуклеарни антитела
Нарушувања на ендокриниот систем				Синдром на несоодветна секреција на антидиуретски хормон (SIADH)
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Несоодвет на контрола на дијабетес мелитус, намалена толеранциј	Анорексија, намален апетит Намалено ниво на калиум, жед од хидрохлортијазидот	Зголемено ниво на калиум од рамиприлот	Намалено ниво на натриум во крвта, гликозурија, метаболна алкалоза, хипохлоремија, хипомагнезијемија, хиперкалциемија,



	а на гликоза, зголемено ниво на гликоза во крвта, зголемено ниво на урична киселина во крвта, влошување на гихт, зголемен холестерол и/или триглицери ди од хидрохлорт ијазидот			дехидратација од хидрохлортијазидот
Психијатриски нарушувања		Депресија, апатија, анксиозност, нервоза, нарушено спиење вклучувајќи сомноленција		Конфузија, немир, нарушено внимание
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка, вртоглавица	Вертиго, парестезија, тремор, нарушена рамнотежа, чувство на печење, дисгезија, агеziја		Церебрална исхемија вклучувајќи исхемичен мозочен удар и транзитoren исхемичен напад, нарушена психомоторика, паросмиа
Нарушувања на окото		Визуелни нарушувања вклучително заматен вид, коњуктивитис		Ксантопсија, намалено солзење од хидрохлортијазидот, акутен глауком со затворен агол заради



				хидрохлортиазидот
Нарушувања на увото и лабиринтот		Тинитус		Нарушен слух
Нарушувања на срцето		Миокардијална исхемија вклучувајќи ангина пекторис, тахикардија, аритмија, палпитации, периферен едем		Миокардијален инфаркт
Васкуларни нарушувања		Хипотензија, ортостаска хипотензија, синкопа, топлотни бранови		Тромбоза заради деплецијата на течност, васкуларна стеноза, хипоперфузија, Raynaud-ов феномен, васкулитис
Респираторни, медијастинални и торакални нарушувања	Не-продуктивна кашлица, бронхитис	Синуситис, диспнеа, назална конгестија		Бронхоспазам вклучувајќи влошување на симптомите на астма, алергичен алвеолитис, не-кардиоген пулмонарен едем од хидрохлортиазидот
Нарушувања на гастроинтестиналниот систем		Гастроинтестинална инфламација, нарушено варење на храната, абдоминален дискомфорт, диспепсија, гастритис, наузеа, констипација. Гингивитис од	Повраќање, афтозен стоматитис, глоситис, дијареа, горна абдоминална болка, сува уста	Панкреатитис (пријавени се многу ретки случаи со фатален исход при апликација на АКЕ инхибитори), зголемени ензими на панкреасот, ангиоедем на тенкото црево,



		хидрохлоротијази д		сијалоденитис од хидрохлоротијазид от
Хепатобилијарни нарушувања		Холестатски или цитолитичен хепатитис (исклучително ретко со фатален исход), зголемени хепатални ензими и/или коњугиран билирубин. Калкулозен холециститис од хидрохлоротијази д		Акутна хепатална инсуфициенција, холестатска жолтица, хепатоцелуларни оштетувања
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Ангиедем (во многу ретки случаи последователната обструкција на дишните патишта може да има летален исход), псоријатичен дерматитис, хиперхидроза, исип (посебно макулопапулозен), пруритус, алопеција.		Токсична епидермална некролиза, Steven- Johnson-ов синдром, мултиформен еритем, пемфигус, влошување на псоријазата, ексфолијативен дерматитис, фотосензитивност, онихолиза, пемфигоид или лихеноиден егзантем или енантем, уртикарија. Системски еритоматоиден лупус од хидрохлоротијазид от.
Нарушувања на мускулите и сврзното ткиво		Мијалгија		Артралгија, мускулни спазми, Мускулна слабост, мускулоскелетна



				вкочанетост, тетанус од хидрохлоротијазид от
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем		Ренално оштетување вклучувајќи акутно ренално затајување, зголемена екскреција на урина, зголемено ниво на уреа во крвта, зголемено ниво на креатинин во крвта		Влошување на постоечката протеинурија, интерстицијален нефритис од хидрохлоротијазид от
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојката		Транзиторна импотенција (намалена ерекција)		Намалено либидо, гинекомастија
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација	Слабост, астенија	Градна болка, фебрилност		

Пријавување на суспектните несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство во Националниот центар за фармаковигиланца.

4.9 Предозирање

Симптоми на предозирање

Симптоми на предозирање со АКЕ инхибитори се: изразена периферна вазодилатација (со изразена хипотензија, шокова состојба), брадикардија, електролитен дисбаланс, ренална инсуфициенција, аритмии, нарушена свесност вклучувајќи кома, церебрални конвулзии, парези и паралитичен илеус.

Кај предиспонираните пациенти (на пр. пациенти со хиперплазија на простата) предозирањето со хидрохлоротијазид може да доведе до акутна ретенција на урината.

Третман на предозирање

Пациентите треба внимателно да се следат и доколку има потреба треба да се примени симптоматска и супортивна терапија. Терапевтски мерки се: примарна детоксификација (гастрична лаважа, администрација на адсорбенти) и мерки за подобрување на хемодинамиката, вклучувајќи апликација на алфа 1 адренергични



агонисти или ангиотензин II (ангиотензинамид). Рамиприлат (активниот метаболит на рамиприл) слабо се одстранува од циркулацијата со помош на хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: АКЕ (ангиотензин конвертирачки ензим) инхибитор и диуретици, рамиприл и диуретици.

АТС код: C09BA05

Механизам на дејство

Рамиприл: рамиприлат, активниот метаболит на про-лекот рамиприл го инхибира ензимот дипептидил-карбоксил-пептидаза I (синоними: ангиотензин конвертирачки ензим, киназа II). Во плазмата и ткивата, овој ензим ја катализира конверзијата на ангиотензин I во активна вазоконстрикторна супстанција ангиотензин II, како и разложувањето на активниот вазодилатор брадикинин. Редуцираното создавање на ангиотензин II и инхибицијата на разградбата на брадикинин резултираат со вазодилатација.

Ангиотензин го стимулира и ослободувањето на алдостерон; рамиприлат доведува до редукција на секрецијата на алдостерон. Кај црната популација на пациенти, хипертензивните пациенти (обично хипертоничари со ниско ниво на ренин) просечниот одговор кон монотерапијата со АКЕ инхибитори е послаб споредено со белата популација на пациенти.

Хидрохлоротиазид: хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмот на антихипертензивно дејство на оваа група на диуретици не е целосно разјаснет. Лекот ја инхибира ресорпцијата на натриум и хлориди во дисталните тубули. Зголемената ренална екскреција на овие јони е асоцирана со зголемена елиминација на урина (осмотска диуреза). Зголемена е и екскрецијата на калиум и магнезиум, а намалена е елиминацијата на урична киселина. Можен механизам на антихипертензивниот ефект на хидрохлоротиазид е: изменета натриумова рамнотежа, редукција на екстрацелуларната вода и плазматскиот волумен, променет ренален васкуларен отпор како и намален одговор кон норепинефрин и ангиотензин II.

5.1 Фармакодинамика

Рамиприл: апликацијата на рамиприл доведува до изразена редукција на периферниот васкуларен (артериски) отпор. Обично нема големи измени во реналниот крвен проток и степенот на гломеруларна филтрација. Апликацијата на рамиприл кај пациенти со хипертензија води до редукција на крвниот притисок (во супинална и исправена положба на телото) без да доведе до компензаторен пораст на срцевата фреквенција. По перорална апликација на единечна доза рамиприл антихипертензивниот ефект кај повеќето пациенти се јавува по 1-2 часа. Максимален ефект е регистриран 3-6 часа по перорална апликација на единечна доза од лекот а антихипертензивниот ефект трае околу 24 часа. При континуирана апликација на рамиприл максимален антихипертензивен ефект обично се постигнува по околу 3-4 недели терапија. Докажано е дека антихипертензивниот ефект се одржува по долготрајна апликација на рамиприл (2 години). Наглиот прекин на терапијата со рамиприл не резултира со брз и нагол пораст на крвниот притисок.

Хидрохлоротиазид: почетокот на диурезата се јавува 2 часа по апликација на лекот, со максимален ефект по околу 4 часа. Ефектот врз диурезата на



хидрохлоротијазид трае околу 6-12 часа. Антихипертензивниот ефект на лекот се јавува по околу 3-4 дена и може да трае и до една недела по прекин на третманот. Антихипертензивниот ефект на хидрохлоротијазид е асоциран со мало зголемување на фракцијата на филтрација, реналниот васкуларен отпор и активноста на плазматскиот ренин.

Клиничка ефикасност и безбедност

Конкомитантна апликација на рамиприл-хидрохлоротијазид: апликацијата на комбинираната терапија за време на клиничките студии доведе до поголема редукција на крвниот притисок споредено со апликацијата на двата лека како монотерапија. Преку блокирање на ренин-ангиотензин-алдостерон системот ко-администрацијата на рамиприл и хидрохлоротијазид доведува до намалување на загубата на калиум асоцирана со примената на тијазидни диуретици. Комбинираната терапија со АКЕ-инхибитор и тијазиден диуретик има синергистички ефект и го намалува ризикот од хипокалиемија предизвикан од апликација на диуретикот.

Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот

Биле спроведени две големи рандомизирани, контролирани студии (ONTARGET-"Ongoing Telmisartan Alone and in combination Ramipril Global Endpoint Trial") и VA NEPHRON D ("The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes") за проценка на комбинираната терапија со АКЕ инхибитор и блокатор на ангиотензин II рецепторите.

ONTARGET била студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларна или цереброваскуларна болест или со дијабетес меллитус придружен со докази за терминално оштетување на органите.

VA NEPHRON D била студија со вклучени пациенти со дијабетес тип 2 и дијабетска нефропатија. Резултатите од студиите не укажале на сигнификантна корист во однос на реналниот и/или кардиоваскуларниот исход и морталитетот. Резултатите укажуваат на зголемен ризик од хиперкалиемија, акутно реналнонарушување и/или хипотензија споредено со монотерапијата. Земајќи ги во предвид сличните фармакодинамиски карактеристики овие резултати се однесуваат и на останатите АКЕ инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецепторите. Врз основа на овие податоци, АКЕ инхибиторите и блокаторите на ангиотензин II рецепторите не треба да се ко-администрираат кај пациенти со дијабетска нефропатија.

ALTITUDE ("Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints") била студија за проценка на користа од додавање на алискирен на стандардната терапија со АКЕ инхибитор или блокатор на ангиотензин II рецепторите кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и хронична ренална болест, кардиоваскуларна болест или обете. Ова студија била рано прекината заради зголемениот ризик од непосакуван исход. Во алискирен групата била забележана повисока фреквентност на кардиоваскуларна смрт и инсулт споредено со плацебо. Кај пациентите кои примале алискирен наспроти пациентите на плацебо почесто била пријавена и појава на несакани ефекти и сериозни несакани ефекти од посебен интерес (хиперкалиемија, хипотензија и ренална дисфункција).

5.2 Фармакокинетика

Рамиприл

Ресорпција

По перорална апликација рамиприл брзо се ресорбира од гастроинтестиналниот систем; максимална концентрација во плазмата се постигнува по околу 1 час.



Степенот на ресорпција изнесува најмалку 56% одредено според уринарната елиминација на лекот, и врз него не влијае присуството на храна во гастроинтестиналниот систем. По перорална апликација на дози од 2.5 mg и 5 mg рамиприл, биорасположивоста на активниот метаболит рамиприлат изнесува 45%. Максимална плазматска концентрација на рамиприлат (единствениот активен метаболит на рамиприл) се постигнува 2-4 часа по апликација на лекот. При секојдневна апликација на вообичаените дози од рамиприл стабилна плазматска концентрација на рамиприлат се постигнува на четвртиот ден од третманот.

Дистрибуција

Околу 73% од рамиприл и 56% од рамиприлат се наоѓаат врзани за протеините од плазмата.

Биотрансформација

Рамиприл скоро целосно се метаболизира до рамиприлат и до дикетопиперазински естер, дикетопиперазинска киселина и глукурониди на рамиприл и рамиприлат.

Елиминација

Метаболитите на лекот примарно се елиминираат преку урината. Плазматската концентрација на рамиприлат се намалува полифазно. Заради потентното сатурабилно врзување за АКЕ и бавната дисоцијација од ензимот, регистрирана е пролонгирана терминална фаза на елиминација при постоење на многу ниски концентрации на рамиприлат во плазмата. При примена на мултипли дози на рамиприл, со дозирање еднаш на ден, ефективниот полу-живот на рамиприлат беше 13-17 часа (по апликација на доза од 5-10 mg) и подолг (по апликација на пониски дози од 1.25-2.5 mg). Оваа разлика се должи на сатурабилноста на капацитетот на ензимот АКЕ да го врзува рамиприлат. Пероралната апликација на единечна доза рамиприл не резултира со присуство на рамиприл и негови метаболити во мајчиното млеко; не е познат ефектот од апликација на мултипли дози од лекот.

Пациенти со ренално оштетување (видете дел 4.2)

Кај пациентите со нарушена функција на бубрезите е регистрирана намалена ренална елиминација на рамиприлат бидејќи реналниот клиренс на рамиприлат е пропорционален со клиренсот на креатинин. Ова резултира со зголемена концентрација на рамиприлат во плазмата која опаѓа побавно споредено со пациентите со нормална ренална функција.

Пациенти со хепатално оштетување (видете дел 4.2)

Кај пациентите со нарушена функција на црниот дроб метаболизмот на рамиприл и рамиприлат е намален заради намалената активност на хепаталните естерази. Кај овие пациенти регистрирана е зголемена концентрација на рамиприл во плазмата. Максималната плазматска концентрација на рамиприлат која е регистрирана кај овие пациенти не се разликува од Стах кај пациенти со нормална хепатална функција.

Хидрохлоротиазид

Ресорпција



По перорална апликација околу 70% од хидрохлоротијазидот се ресорбира од гастроинтестиналниот систем. Максимална концентрација во плазмата се постигнува по 1.5-5 часа.

Дистрибуција

Околу 40% од хидрохлоротијазид е врзан за плазматските протеини.

Биотрансформација

Хидрохлоротијазид подлежи на минимален хепатален метаболизам.

Елиминација

Хидрохлоротијазид скоро целосно (>95%) се елиминира во непроменета форма преку бубрезите; по перорална апликација на единечна доза од лекот 50-70% се елиминираат во период од 24 часа. Полуживотот на лекот е 5-6 часа.

Пациенти со ренално оштетување (видете дел 4.2)

Кај пациентите со нарушена функција на бубрезите е регистрирана намалена ренална елиминација на хидрохлоротијазид бидејќи реналниот клиренс на хидрохлоротијазид е пропорционален со клиренсот на креатинин. Ова резултира со зголемена концентрација на хидрохлоротијазид во плазмата која опаѓа побавно споредено со пациентите со нормална ренална функција.

Пациенти со хепатално оштетување (видете дел 4.2)

Кај пациентите со хепатална цироза не се регистрирани сигнификантни промени во фармакокинетиката на хидрохлоротијазид. Не се изведени студии за испитување на фармакокинетиката на лекот кај пациенти со срцева инсуфициенција.

Рамиприл и хидрохлоротијазид

Конкомитантната апликација на рамиприл и хидрохлоротијазид не влијае врз нивната биорасположивост. Овој медицински прозивод е биоеквивалент на производите кои ги содржат индивидуалните компоненти.

5.3 Предклинички податоци за безбедност

Примената на доза до 10000 mg/kg кај стаорци и глвци не резултирала со акутно токсично дејство на комбинираната таблета. Во студиите со апликација на повеќекратни дози кај стаорци и мајмуни било утврдено нарушување во електролитниот баланс. Не се изведени студии за мутагено и канцерогено дејство на комбинираната таблета бидејќи во студиите изведени со двете активни супстанции од комбинацијата не бил утврден ризик.

Податоците од студиите за репродуктивност изведени кај стаорци и зајаци укажуваат на поголема токсичност при примена на комбинираната терапија споредено со токсичноста на индивидуалните компоненти од лекот. Не било утврдено тератогено дејство на комбинираната терапија.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА

6.1 Листа на ексципиенси

Таблета 5 mg/25 mg

- Хипромелоза
- Прежелатинозен пченкарен скроб



- Микрокристална целулоза
- Натриум стеарилфумарат

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Посебни предупредувања за складирање

Не се потребни посебни услови за чување на лекот.

6.5 Пакување

Таблета 5 mg/25 mg: кутија со PVC/Alu блистери со: 28 таблети.

6.6 Упатство за употреба

Секоја неупотребена количина од лекот треба да се уништи во согласност со локалните законски прописи.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Производител:

Sanofi-Aventis S.p.A
Strada Statale 17 km 22
Stabilimento di Scoppito
67019 Scoppito (L'Aquila)
Italy

Носител на одобрението за промет во Република Македонија:

САНОФИ-АВЕНТИС МАКЕДОНИЈА дооел, Луј Пастер 11/1/4, 1000 Скопје,
Република Македонија.

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Tritazide (ramipril, hydrochlorothiazide); 5 mg/25 mg; 28 таблети (блистер 2x 14)/кутија – 15-4695/11 од 31.01.2012

9. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Ноември 2015

