

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20000270

BG/H/MMP/57653

02.02.2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Триампур композитум 25 mg/12,5 mg таблетки
Triampur compositum 25 mg/12,5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка съдържа 25 mg триамтерен (*triamterene*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат. Всяка таблетка съдържа 63,0 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно преглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката се определя индивидуално.

Ако липсва специално предписание, трябва да се прилага най-ниската ефективна дозировка за възрастни и юноши над 50 kg телесно тегло.

Артериална хипертония

Първоначално могат да се приемат 2 таблетки дневно (една таблетка сутрин и една на обед), като след това дозата може да се адаптира съобразно индивидуалните нужди на пациента до максимална доза от 2 таблетки сутрин и 2 таблетки на обед.

При допълнителен прием на други антихипертензивни лекарства или като поддържащо лечение почти винаги са достатъчни 1 таблетка дневно (приемана сутрин) или 2 таблетки дневно (съответно 1 таблетка сутрин и 1 таблетка на обед).



Отоци в резултат на сърдечни, чернодробни или бъбречни заболявания

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

Съпътстваща терапия на сърдечна недостатъчност със сърдечни гликозиди

Дозировката се определя в зависимост от клиничния статус. По принцип се приемат 2 таблетки дневно (една таблетка сутрин и една на обед), до максимум 4 таблетки дневно (по 2 таблетки сутрин и обед).

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

В случай на чернодробна или бъбречна дисфункция, Триампур композитум трябва да се титрира съобразно степента на нарушението (вижте също т. 4.3).

При пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност, абсорбцията на Триампур композитум може да е значително намалена.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат несдъвкани, с малко течност след хранене.

При прием веднъж дневно, дозата трябва да се приема сутрин, а при прием два пъти дневно – сутрин и обед.

Трябва да се внимава пациентът да приема достатъчно течности по време на лечението с Триампур композитум!

Продължителността на лечението се определя от клиничната картина. При тежки случаи,

Триампур композитум може да се комбинира с други антихипертензивни агенти.

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

Педиатрична популация

Има недостатъчна информация за употребата на комбинацията триамтерен/хидрохлоротиазид при деца.

4.3 Противопоказания

- бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min, серумен креатинин > 1,8 mg/dl);
- остър гломерулонефрит;
- анурия;
- тежко увреждане на чернодробната функция (чернодробна прекома и кома);
- хиперкалиемия;
- резистентна на терапия хипокалиемия;
- хиперкалциемия;
- тежка хипонатриемия;
- хиповолемия;
- свръхчувствителност към активните вещества триамтерен и хидрохлоротиазид, към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към сулфонамиди (да се внимава за възможни кръстосани реакции).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Необходимо е повишено внимание при пациенти с:

- подагра;
- нарушена бъбречна функция със стойности на серумния креатинин между горната граница на нормата и 1,8 mg/dl или леко понижено на креатининовия клирънс (30-60 ml/min), анамнеза за или налични камъни в бъбреците (лечението трябва да се прилага само при често мониториране на серумните електролити);
- увредена чернодробна функция;
- захарна болест, тъй като тиазидите могат да причинят хипергликемия и глюкозурия;
- съмнение за недостиг на фолиева киселина (цироза на черния дроб при хронична злоупотреба с алкохол, бременност), тъй като триамтерен има свойства на слаб антагонист на фолиевата киселина.

Едновременната употреба с други калий-съхраняващи диуретици (спиринолактон, амилорид) или калиеви соли трябва да се избягва поради повишен риск от хиперкалиемия.

По време на лечение с Триампур композитум трябва да се има предвид вероятността за влошаване на електролитния баланс, особено при прием на високи дози. По време на лечението е необходим редовен контрол на серумните електролити.

Комбинацията триамтерен/хидрохлоротиазид може да доведе до повишено ниво на уреен азот в кръвта. По време на лечението е необходим редовен контрол на бъбречната функция.

Може да възникне хиперурикемия, с поява на подагра.

Тромбоцитопения, агранулоцитоза и апластична анемия са наблюдавани при пациенти, лекувани с тиазиди. Трябва да се правят редовни кръвни изследвания.

Указание:

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

Употребата на Триампур композитум може да доведе до положителен резултат при провеждане на допинг тест.

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

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 съответно 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).

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват в началото остро понижаване на зрителна острота или очна болка и обикновено се проявяват в рамките на часове до седмици след започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първичното лечение включва прекратяване приема на лекарството възможно най-скоро. Може да се наложи и да се обмисли навременно лечение или хирургична интервенция, ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.

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 ARDS трябва да бъде спряна приемът на Триампур композитум и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

При едновременния прием на АСЕ-инхибитори (напр. каптоприл, еналаприл) в началото на лечението може да се стигне до силно понижаване на артериалното налягане. Поради това, титрирането на дозата на АСЕ-инхибиторите трябва да става внимателно.

Антихипертензивното и диуретично действие на активното вещество хидрохлоротиазид може да се намали при приложение на нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти, напр. салицилати и индометацин. Препоръчва се повишено внимание при приложение НСПВС с триамтерен/хидрохлоротиазид. Едновременната употреба може да доведе до остро настъпващо намаляване на бъбречната функция.

Холестирамин и холестипол намаляват резорбцията на хидрохлоротиазид.

Много рядко при едновременно лечение с антихипертензивното лекарство метилдопа наблюдавана хемолиза, чрез образуване на антитела срещу хидрохлоротиазид.



При допълнително приложение на калиеви соли, калий-съхраняващи лекарствени продукти, както и на АСЕ-инхибитори може да се повиши опасността от хиперкалиемия. Едновременният прием на тези лекарства и триампур/хидрохлоротиазид трябва да става с повишено внимание.

При едновременен прием на глюкокортикоиди и лаксативни лекарства (злоупотреба) може да се стигне до загуба на калий.

Други възможни взаимодействия са:

- отслабване действието на антидиабетните лекарства (нуждите от инсулин могат да бъдат променени);
- отслабване действието на средствата, понижаващи нивото на пикочната киселина в кръвта (за лечение на подагра) и на норадреналин/адреналин;
- засилване на нежеланите лекарствени реакции от приложението на литий при едновременна терапия с литий във високи дози (усилване на кардио- и невротоксичните ефекти на лития);
- засилване на нежеланите лекарствени реакции по отношение на централната нервна система от салицилати при едновременна терапия със салицилати във високи дози;
- засилване действието на курареподобни миорелаксиращи лекарствени продукти;
- засилване действието и нежеланите лекарствени реакции на сърдечните гликозиди при наличен калиев и/или магнезиев дефицит;
- намаляване отделянето на хинидин при едновременно лечение с хинидин;
- засилване на миелотоксичното действие при едновременно приложение с цитостатици;
- смущения на потентността при комбинирана терапия с β -блокери;
- повишаване на стойностите на уреята при едновременната употреба на триамтерен/хидрохлоротиазид и тетрациклини.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Триамтерен

Триамтерен преминава през плацентата. Поради това, бременни жени могат да употребяват триамтерен, само когато ползата от лечението на майката е по-голяма от потенциалния риск за плода.

Хидрохлоротиазид

Има ограничен опит с приложението на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър на бременността. Проучванията при животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата по време на втория и третия триместър може да предизвика фетоплацентарна перфузия и може да причини фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за гестационен едем, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риска от намаляване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без да има благоприятен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да се приложи друго лечение.

Кърмене

Триамтерен



Има недостатъчна информация за екскрецията на триамтерен в кърмата.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се екскретира в малки количества в кърмата. Тиазидите във високи дози, водещи до интензивна диуреза, могат да потиснат производството на кърма. Използването на хидрохлоротиазид по време на кърмене не се препоръчва. Ако се използва по време на кърмене, дозите трябва да се поддържат възможно най-ниски.

Триампур/хидрохлоротиазид не трябва да се използва в периода на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При лечение с този лекарствен продукт се изисква редовен лекарски контрол. Чрез индивидуално появяващи се различни реакции може да се наруши способността за активно участие в уличното движение, за обслужване на машини или за работа без сигурна опора. Това важи с особена сила в началото на лечението, при повишаване на дозата, при смяна на лекарствения продукт или при взаимодействие с алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции се класифицират в зависимост от честотата и по системно-органи класове. По честота те се определят като следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да се направи оценка).

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

С неизвестна честота Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: Тромбози и емболизъм като резултат на хемоконцентрация.
Редки: Промени в кръвната картина като апластична анемия, левкопения, тромбопения, агранулоцитоза, мегалобластна анемия при пациенти с наличен дефицит на фолиева киселина, хемолитиза поради образуване на антитела срещу хидрохлоротиазида при едновременен прием с метилдопа, тромбоцитопения пурпура.
С неизвестна честота: Неутропения

Нарушения на имунната система

Редки: Анафилактични реакции; некротизиращи васкулити; внезапна поява на белодробен оток с шокова симптоматика (системна анафилактична реакция, предизвикана от циркулиращи имунни комплекси).

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: Влошаване на преддиабетното състояние или на метаболитния синдром поради повишаване нивото на глюкоза в кръвта; флуиден и електролитен дисбаланс (частична хипер- или хипокалиемия и хипонатриемия) при продължителна употреба; хипомагниемия, хипохлоремия, хиперкалциемия), развитие на метаболитен синдром



При предразположени пациенти може в зависимост от приетата обща доза да се повишат кръвните нива на липидите (повишение в нивата на холестерол и триглицериди, особено на VLDL и LDL холестерола и на фракцията на бета-липопротеините).

Нарушения на нервната система

- Чести: Оплаквания, свързани с централната нервна система (атаксия, летаргия), главоболие, нервност.
- Нечести: При употреба на високи дози и/или ексцесивна диуреза, в резултат на значителна дехидратация и хиповолемиа може да се стигне до гърчове и дезориентация.
- С неизвестна честота: Замайване

Нарушения на очите

- Нечести: Незначително нарушение на зрението напр. замъглено зрение, нарушение на цветното виждане; влошаване на съществуващо късогледство или намаления на слъзната течност (да се съблюдава при носещи контактни лещи).
- С неизвестна честота: Хороидален излив.

Нарушения на ухото и лабиринта

- Чести: Ортостатични нарушения със световъртеж, унесеност или склонност към колапс.

Сърдечни нарушения

- Чести: ЕКГ-промени, сърцебиене.

Съдови нарушения

- Чести: Хипотония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

- Редки: Интерстициална пневмония.
- Много редки: Остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вж. точка 4.4)

Стомашно-чревни нарушения

- Чести: Гадене, повръщане, диария (тези нежелани реакции може да се избегнат, когато лекарството се приема след хранене), сухота в устата, оплаквания в областта на епигастриума, спастични болки в корема, адинамия на гладката мускулатура с обстипация, както и субилеус до паралитичен илеус.
- Нечести: Хеморагичен панкреатит.

Хепатобилиарни нарушения

- Нечести: Жълтеница, остър холецистит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

- Нечести: Алергични кожни реакции като пурпура, пруритус, уртикария, кожен лупус еритематозус, фотоалергичен кожен обрив и лекарствена треска.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан



Чести: Хипотония на скелетната мускулатура, напрежение в мускулите, мускулни крампи на подбедриците.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Преди всичко в началото на лечението се появява преходно покачване на азотсъдържащите вещества (урей, креатинин) в кръвта; при употреба на високи дози и/или ексцесивна диуреза, в резултат на значителна дехидратация и хиповолемия може да се стигне до хемоконцентрация; остра бъбречна недостатъчност, увеличение на стойностите на пикочната киселина (при предразположени пациенти в редки случаи може да се провокират пристъпи на подагра).

С неизвестна честота: Нефролитиаза.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: Нарушения в потентността.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Умора, жажда.

С неизвестна честота: Физическа слабост.

Изследвания

С неизвестна честота: Абнормални стойности на чернодробните ензими, намалена гломерулна функция, повишена урея в кръвта.

Описание на избрани нежелани реакции

Немеланомен рак на кожата: въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

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.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

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

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

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

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



За клинично опасни се считат интоксикации със салуретици при диабет, при налични бъбречни или чернодробни увреждания (поради възможна кома), както и при едновременна употреба на сърдечни гликозиди.

Терапия на интоксикациите при предозиране

Лечението трябва незабавно да се преустанови, ако се появят симптоми на предозиране. Няма специфичен антидот. Препоръчват се предизвикване на повръщане или стомашна промивка, прилагане на активен въглен за намаляване на резорбцията.

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

При поява на хипотония може да се използват пресорни агенти.

Терапевтични мерки

- При хиповолемия: обемно заместване. Да се внимава за приемане на достатъчно количество течности за предотвратяване на кристализирането на триамтерен в бъбреците.
- При хипокалиемия: заместване с калий. Остра ацидоза може да се коригира чрез инфузия на изотоничен бикарбонатен разтвор.
- При хиперкалиемия: преустановяване приема на калий, инфузии с глюкоза и инсулин (с натриев хидрогенкарбонат, когато е необходимо), йоннообменни смоли приемани перорално или прилагани ректално, хемо- или перитонеална диализа при пациенти с бъбречна недостатъчност. В случай на резистентна на лечение брадикардия може да се наложи временно ползване на пейсмейкър.
- При колапс на кръвообращението: позицията Тренделенбург, шокова терапия (ако е необходимо).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Диуретици и калий-съхраняващи средства; АТС код: C03EA01

Както триамтерен, така и хидрохлоротиазид са фармакологично и клинично добре известни тубулни диуретици, които взаимно потенциират и допълват действието си.

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

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

Чрез комбинация на хидрохлоротиазид и триамтерен в съотношение 1:2 значително се повишава покачването на натрийуретичния и диуретичния ефект. В резултат на противоположното



въздействие на двете вещества върху отделянето на калий се стига до една желана компенсация и неутрален калиев баланс.

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

Немеланомен рак на кожата: въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима 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

След перорален прием хидрохлоротиазид се резорбира бързо приблизително на 80%. Бионаличността му е около 70%. 2/3 от хидрохлоротиазид се свързва с плазмените протеини. Терапевтичното действие е зависимо от дозата, след което кривата доза/ефект става полегата, така че след по-нататъшно покачване на дозата не се постига съществено увеличение на лекарственото действие. Диуретичният ефект настъпва след около 1-2 часа, достига своя максимум след 4 часа и продължава в резултат на реабсорбцията от бъбречните тубули в зависимост от дозата 10-12 часа. Антихипертензивното действие е още по-продължително и може да продължи до 24 часа. Времето на елиминационен полуживот е 6-8 часа. Тиазидите не се метаболизират в черния дроб. Хидрохлоротиазид се излъчва през бъбреците почти напълно непроменен чрез гломерулна филтрация и тубуларна секреция. При пациенти с бъбречна недостатъчност намалява реналният клирънс.

Триамтерен се резорбира бързо в стомашно-чревния тракт. Степента на резорбция достига до 80%. Бионаличността обаче се намалява на около 50% в резултат на ефекта на първо преминаване (т.нар. *first-pass* ефект).

Триамтерен се свързва до около 60% с плазмените протеини. Диуретичният ефект настъпва в рамките на 1-2 часа с максимум след 4 часа.

Калий-съхраняващото действие може да се задържи до 24 часа. Плазменият полуживот е 4-7 часа.

При чернодробна цироза полуживотът може да нарастне до 4 пъти. Триамтерен се метаболизира бързо в черния дроб. Основен метаболит е 4-хидрокситриамтерен (като полуестер на сярната киселина), който е още фармакологично активен и има елиминационен полуживот от 2-3 часа.

Триамтерен се елиминира в малка част непроменен през бъбреците и жлъчката, а неговият основен метаболит се отделя в голямата си част през бъбреците, а в по-малка част през жлъчката.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност



Изследванията върху животни за остра токсичност както на хидрохлоротиазид, така и на триамтерен не са показали особени патологични отклонения.
За остра токсичност при хора вижте също т. 4.9 Предозиране.

Хронична токсичност

При проучвания за субхронична и хронична токсичност на хидрохлоротиазид и триамтерен при животни (кучета, плъхове) освен промени в електролитното равновесие не са установени други съществени отклонения.

Мутагенен и канцерогенен потенциал

Продължителни проучвания върху плъхове и мишки не показват туморогенен потенциал на хидрохлоротиазид.

Не е известно триамтерен да има канцерогенно действие.

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

Токсичност върху репродуктивната система

По време на проучвания при животни е установено преминаване на хидрохлоротиазид през плацентата. Проучванията, проведени при три вида животни (плъхове, мишки, зайци) не показват тератогенно действие.

Няма никакви данни за тератогенно действие на триамтерен.

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

При проведено *in vivo* проучване при плъхове с триамтерен се проявява като антагонист на фолиевата киселина.

Затова употребата на хидрохлоротиазид и триамтерен по време на бременност е противопоказана. Триамтерен и хидрохлоротиазид преминават в майчиното мляко. За тиазидните диуретици е известно, че могат да потискат лактацията.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Картофено нишесте
Поливидон K25
Силициев диоксид, високодиспергиран
Натриев нишестен гликолат
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години



6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковка от 50 таблетки.
15 ml банка със запушалка от полиетилен SK 18 x 25.
Картонена кутия
Листовка: информация за пациента

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ЕКОФАРМ ГРУП АД
ул. Атанас Дуков №29, ет.3,
1407 София, България
тел: (02) 906 90 70
факс: (02) 906 90 71

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

рег. № 20000240

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

Дата на първо разрешаване: 10.09.1981 г.
Дата на последно подновяване: 22.03.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2021

