

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**ТРИТАЦЕ ПЛЮС 2,5 мг / 12,5 мг (TRITACE PLUS 2,5 мг / 12,5 мг)**  
**ТРИТАЦЕ ПЛЮС 5 мг / 12,5 мг (TRITACE PLUS 5 мг / 12,5 мг)**  
**ТРИТАЦЕ ПЛЮС 5 мг / 25 мг (TRITACE PLUS 5 мг / 25 мг)**  
**ТРИТАЦЕ ПЛЮС 10 мг / 12,5 мг (TRITACE PLUS 10 мг / 12,5 мг)**  
**ТРИТАЦЕ ПЛЮС 10 мг / 25 мг (TRITACE PLUS 10 мг / 25 мг)**

**Склад.**

Діючі речовини: раміприл та гідрохлоротіазид;

1 таблетка містить раміприлу 2,5 мг / гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

раміприлу 5,0 мг / гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

раміприлу 5,0 мг / гідрохлоротіазиду 25,0 мг;

раміприлу 10,0 мг / гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

раміприлу 10,0 мг / гідрохлоротіазиду 25,0 мг;

1 таблетка ТРИТАЦЕ ПЛЮС 2,5 мг / 12,5 мг і ТРИТАЦЕ ПЛЮС 5 мг / 25 мг містить *допоміжні речовини*: гідроксипропілметилцелюлоза, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, натрію стеарилфумарат;

1 таблетка ТРИТАЦЕ ПЛЮС 5 мг / 12,5 мг і ТРИТАЦЕ ПЛЮС 10 мг / 25 мг містить *допоміжні речовини*: гідроксипропілметилцелюлоза, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, заліза оксид червоний (E 172), натрію стеарилфумарат;

1 таблетка ТРИТАЦЕ ПЛЮС 10 мг / 12,5 мг містить *допоміжні речовини*: гідроксипропілметилцелюлоза, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172), натрію стеарилфумарат.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Код АТС C09B A05.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії у хворих, яким рекомендована комбінована терапія (раміприл та гідрохлоротіазид).

**Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до цього препарату, будь-якого іншого інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

У зв'язку з тим, що до складу препарату входить інгібітор АПФ,

ТРИТАЦЕ ПЛЮС® протипоказаний:

- хворим з ангіоневротичним набряком в анамнезі;
- під час вагітності та годування груддю.

У зв'язку з тим, що до складу препарату входить гідрохлоротіазид, ТРИТАЦЕ ПЛЮС® протипоказаний:

- хворим з анурією або підвищеною чутливістю до тіазидів та інших похідних сульфонамідів.

**Спосіб застосування та дози.** Дозування має індивідуальний характер.

- ТРИТАЦЕ ПЛЮС® не рекомендований до застосування в якості початкової терапії.

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

- Дози ТРИТАЦЕ ПЛЮС® визначають у ході підбору окремих доз його компонентів.
- Особлива увага приділяється хворим, які знаходяться на діалізі.

#### Рекомендована доза і її коректування

Після завершення підбору окремих компонентів відповідно до описаного нижче ТРИТАЦЕ ПЛЮС® можна призначити, якщо підібрана доза і режим дозування дозволяють застосовувати фіксовану комбінацію (див. розділ «Показання» і «Особливості застосування»).

Звичайна доза: 2,5 мг раміприлу і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (відповідає 1 таблетці ТРИТАЦЕ ПЛЮС® 2,5 мг/12,5 мг) на добу. Зазвичай рекомендується приймати всю добову дозу в ранкові години одноразово.

Підбір проводить лікар відповідно до ступеня тяжкості артеріальної гіпертензії та наявності інших супутніх факторів ризику.

Максимальна добова доза: 10 мг раміприлу і 50 мг гідрохлоротіазиду (відповідає 4 таблеткам ТРИТАЦЕ ПЛЮС® 2,5 мг/12,5 мг або 2 таблеткам ТРИТАЦЕ ПЛЮС® 5 мг/25 мг).

#### Дози для хворих з порушенням ниркової функції

Кліренс креатиніну – 30-60 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup> поверхні тіла: максимальна рекомендована добова доза для хворих з порушеною нирковою функцією становить 5 мг раміприлу / 25 мг гідрохлоротіазиду (відповідає 2 таблеткам ТРИТАЦЕПЛЮС® 2,5 мг/12,5 мг або 1 таблетці ТРИТАЦЕПЛЮС® 5 мг / 25 мг).

#### Пропущені дози

Якщо дозу цього лікарського препарату пропущено, її слід прийняти якомога швидше. Однак, якщо факт пропуску дози виявлено на момент, близький до часу прийому наступної дози, то тоді не варто приймати пропущену дозу, а дотримуватися схеми регулярного дозування. Не слід подвоювати дозу.

#### Застосування препарату

Таблетки Тритаце Плюс® потрібно проковтувати з достатньою кількістю рідини (приблизно половина склянки). Таблетки не можна жувати і розкусувати.

Зазвичай рекомендується застосовувати всю добову дозу зранку за один прийом. Значного впливу їжі при прийомі ТРИТАЦЕ ПЛЮС® не очікується.

ТРИТАЦЕ ПЛЮС® не призначений для початкової терапії. У хворих, яким розпочато одночасне лікування раміприлом і сечогінним засобом, можливий розвиток симптомів артеріальної гіпотензії.

Необхідно підібрати дозу кожного з лікарських засобів. Якщо фіксована комбінація містить дози і дозволяє дозування з тією ж частотою, яка була визначена під час титрування, для лікування хворого може бути більш зручним застосування ТРИТАЦЕ ПЛЮС®. Якщо в ході підтримуючої терапії буде необхідне коректування дози, то лікування краще проводити з окремими компонентами препарату.

При застосуванні ТРИТАЦЕ ПЛЮС® слід враховувати можливість розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Протипоказання», «Особливості застосування»).

#### Геріатрія

Клінічний досвід щодо застосування ТРИТАЦЕ ПЛЮС® хворим літнього віку (старше 65 років) незначний.

#### Педіатрія

Безпека та ефективність ТРИТАЦЕ ПЛЮС® у дітей не з'ясовані, тому застосування препарату цієї вікової групи хворих не рекомендоване.

**Побічні реакції.** Огляд небажаних реакцій на лікарський засіб

Найчастіше при прийомі ТРИТАЦЕ ПЛЮС® спостерігалися такі небажані реакції: головний біль (3,9%), запаморочення (2,2%) і бронхіт (2,1%), тахікардія (0,2%).

*Небажані реакції на лікарський препарат, що спостерігалися в клінічних дослідженнях*

У зв'язку з тим, що клінічні дослідження проводять у специфічних умовах, відсоток небажаних реакцій на препарат, що спостерігалися в клінічних дослідженнях, не відображає частоту реакцій у клінічній практиці. Його також не слід порівнювати з показником, отриманим у клінічних дослідженнях, що проводилися з іншим лікарським препаратом. Інформація про небажані реакції, що виникли в клінічних дослідженнях, придатна для виявлення небажаних реакцій, пов'язаних із препаратом, і визначення їхньої приблизної частоти виникнення.

**Таблиця 1**

**Небажані реакції, що мали місце у  $\geq 1\%$  хворих, які приймали раміприл + гідрохлоротіазид (ГХТ) у контрольованих клінічних дослідженнях**

| Небажані реакції                     | Раміприл + ГХТ*<br>(%)<br>n=967 | Раміприл (%)<br>n=1058 | ГХТ (%)<br>n=515 | Плацебо (%)<br>n=44 |
|--------------------------------------|---------------------------------|------------------------|------------------|---------------------|
| головний біль                        | 3,9                             | 1,7                    | 6,0              | 4,5                 |
| запаморочення                        | 2,2                             | 1,5                    | 1,0              | 4,5                 |
| бронхіт                              | 2,1                             | 0,5                    | 0,4              | 0,0                 |
| невралгія                            | 1,9                             | 0,4                    | 0,4              | 2,3                 |
| інфекція                             | 1,8                             | 0,4                    | 1,2              | 2,3                 |
| інфекція верхніх<br>дихальних шляхів | 1,4                             | 0,4                    | 0,8              | 2,3                 |
| астенія                              | 1,3                             | 1,3                    | 1,6              | 2,3                 |
| посилення кашлю                      | 1,3                             | 1,2                    | 1,0              | 0,0                 |
| біль у спині                         | 1,0                             | 0,6                    | 0,6              | 0,0                 |

\* Хворих, які приймають Тритаце Плюс® або раміприл + гідрохлоротіазид у комбінації.

Нечасті небажані реакції на препарат у клінічних дослідженнях (< 1%)

*Організм у цілому:* алергічні реакції, висока температура, шок.

*Серцево-судинна система:* стенокардія, артеріальна гіпотензія, відчуття посиленого серцебиття, постуральна гіпотензія, синкопе, тахікардія.

*Травна система:* запор, гастроентерит, шлунково-кишковий біль, нудота.

*Порушення метаболізму і харчування:* підвищене відчуття спраги, подагра, гіперглікемія, гіперурикемія, гіпокаліємія та периферичний набряк.

*Опорно-руховий апарат:* артралгія, міалгія.

*Нервова система:* тривога, апатія, депресія, сухість у роті, припливи жару, нервозність, парестезія, порушення сну, сонливість, посилене потовиділення і тремор.

*Дихальна система:* задишка і синусит.

*Шкіра та шкірні придатки:* алопеція, ангіоневротичний набряк, макулопапульозний висип, свербіж, псоріаз, висип.

*Органи чуття:* кон'юнктивіт, втрата смаку і шум у вухах.

*Урогенітальна система:* імпотенція, ниркова недостатність, порушення функції нирок.

Зміни показників крові та клінічних хімічних аналізів

Гідрохлоротіазид

*Показники ниркової функції:* підвищення концентрації сечової кислоти в сироватці крові.

*Холестерин:* підвищення концентрації холестерину і тригліцеридів у сироватці.

*Глюкоза:* зниження толерантності до глюкози. У хворих на цукровий діабет це може призвести до порушення метаболічної рівноваги.

*Небажані реакції на лікарський препарат, що спостерігалися у постмаркетинговому періоді*

*Серцево-судинна система:* тахікардія, відчуття посиленого серцебиття, порушення ортостатичної регуляції, артеріальна гіпотензія, астенія, стенокардія, серцеві аритмії, синкопе, інфаркт міокарда, ішемічний інсульт головного мозку і периферичні набряки.

*Центральна нервова система:* головний біль, порушення рівноваги, слабкість і безтурботність, запаморочення, шум у вухах, парестезія, нервозність, пригнічений настрій, тремор, занепокоєння, сплутаність свідомості, відчуття тривоги, тимчасове порушення ерекції, посилене потовиділення і сонливість.

*Дерматологічні реакції:* зміни на шкірі та слизових оболонках у вигляді висипу, свербіж у кропив'янки, макулопапульозного висипу, мультиформної еритеми, синдрому Стівенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу, алопеції або фоточутливості, пемфігусу, загострення псоріазу, псоріазоформної або пемфігоїдної екзантеми та енантеми, оніхолісис.

*Ендокринна система і метаболізм:* зниження концентрації натрію, гіпохлоремія, гіпомагніємія, гіперкальціємія, розвиток або посилення метаболічного алкалозу, підвищення концентрації калію в сироватці, обумовлене раміприлом, зниження концентрації калію, обумовлене гідрохлоротіазидом. Загальні ознаки порушення електролітної рівноваги: головний біль, сонливість, сплутаність свідомості та м'язові спазми. Посилене виведення рідини.

*Шлунково-кишковий тракт:* васкуліт, нудота, підвищення в сироватці рівнів печінкових ензимів та (або) білірубіну, холестази і жовтяниця, сухість у роті, глосит, запальні реакції в ротовій порожнині та шлунково-кишковому тракті, дискомфорт у животі, біль у шлунку (у т.ч. біль у шлунку, що нагадує гастрит), порушення травлення, порушення нюху і смаку, запор, пронос, блювання, підвищення рівня ензимів підшлункової залози, панкреатит, ураження печінки (у т.ч. гостра печінкова недостатність).

*Сечостатева система:* підвищення вмісту сечовини і креатиніну в сироватці та зниження функції нирок, можливий перехід у гостру ниркову недостатність, інтерстиційний нефрит і посилення вже існуючої протеїнурії (хоча звичайно інгібітори АПФ зменшують протеїнурію), зниження лібідо, тимчасове порушення ерекції.

*Гематологічні реакції:* гематологічні реакції на інгібітори АПФ ймовірніші у хворих з порушенням ниркової функції і у хворих із супутнім колагенним захворюванням (наприклад, червоний вовчок або склеродермія), а також у хворих, які приймають інші лікарські препарати, здатні спричинити зміни картини крові (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Гемолітична анемія, зниження числа білих клітин крові або тромбоцитів, агранулоцитоз, панцитопенія та пригнічення кісткового мозку.

*Імунна система:* висока температура, еозинофілія, ангіоневротичний набряк та інші, не фармакологічного походження анафілактичні та анафілактоїдні реакції на раміприл або інші інгредієнти рідкі (див. розділ «Особливості застосування»). Можливі анафілактичні реакції на гідрохлоротіазид. Ймовірність розвитку і тяжкість анафілактоїдних реакцій на отруту комах зростає в умовах пригнічення АПФ.

*Опорно-руховий апарат:* розвиток міалгії, артралгії, м'язових спазмів.

*Дихальна система:* сухе (непродуктивне) покашлювання, закладеність носа, синусит, бронхіт, бронхоспазм і задишка.

*Органи чуття:* порушення зору, порушення слуху.

**Передозування.** Передозування може викликати посилений діурез, надмірну периферичну вазодилатацію (з вираженою артеріальною гіпотензією, порушенням електролітного балансу, серцевими аритміями, затемненням свідомості аж до коми та церебральних конвульсій).

*Лікування*

Лікування є симптоматичним і підтримуючим. Доцільна обґрунтована первинна дезінтоксифікація,

наприклад, із введенням сорбентів. У випадку артеріальної гіпотензії додатково до поповнення об'єму і солей може знадобитися введення  $\alpha_1$ -адренергічних агоністів (наприклад, норепінефрин, допамін) або ангіотензину-II (ангіотензінамід).

Що стосується спроб виведення раміприлу або раміприлату, то дані про ефективність форсованого діурезу, зміни рН сечі, гемодіалізацію і діаліз або обмежені, або відсутні. Якщо все ж таки передбачається провести діаліз або гемодіалізацію, слід зважати на небезпеку розвитку анафілактоїдних реакцій при застосуванні високопроточних мембран (див. розділ «Особливості застосування»).

Видалення з організму тіазидних сечогінних засобів за допомогою діалізу незначне.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Інгібітори АПФ можуть викликати захворюваність і смерть плода та новонародженого, якщо їх призначають вагітним жінкам. Декілька десятків випадків у різних країнах були описані в літературі. При діагностуванні вагітності застосування ТРИТАЦЕ ПЛЮС® слід припинити якомога швидше.

У поодиноких випадках (менше 1 на кожен тисячу вагітностей), коли немає альтернативи для терапії інгібітором АПФ, матір слід інформувати про можливе заподіяння шкоди плоду. Для оцінки розвитку плода, стану та об'єму амніотичної рідини необхідно проводити серійні ультразвукові обстеження вагітної.

При виявленні олігогідрамніону слід припинити прийом ТРИТАЦЕ ПЛЮС®, якщо він не є життєво важливим для матері. Залежно від терміну вагітності можуть бути корисними безнавантажувальний тест (БНТ) і (або) визначення профілю біофізичних параметрів (ПБП). Якщо безпека для плода, як і раніше, зберігається, то слід подумати про проведення навантажувальної проби на родові перейми (ПРП). І хворим, і лікарям слід знати, що олігогідрамніон може залишатися нерозпізнаним доти, доки не сформується необоротне ураження плода.

Необхідний суворий нагляд за дітьми з наявністю *in utero* інгібіторів АПФ в анамнезі для виявлення артеріальної гіпотензії, олігурії та гіперкаліємії. Якщо розвивається олігурія, слід ретельно стежити за артеріальним тиском та нирковою перфузією. Може знадобитися обмінна трансфузія або діаліз як засіб для зменшення артеріальної гіпотензії та (або) відновлення порушеної ниркової функції. Проте наявний невеликий досвід з проведення цих процедур не супроводжувався суттєвим клінічним результатом. Залишається невідомим, чи можна за допомогою гемодіалізу видалити з організму раміприл і раміприлат.

Оскільки застосування ТРИТАЦЕ ПЛЮС® під час вагітності може заподіяти шкоду плоду, що розвивається, або навіть спричинити його смерть, слід порадити жінкам дітородного віку, щоб вони негайно повідомили лікаря про настання вагітності.

*Дані, отримані на людині.* Невідомо, чи може експозиція, що зводиться до I триместру вагітності, вплинути на результат розвитку плода. Застосування інгібіторів АПФ під час II і III триместрів вагітності пов'язане з ураженням плода і новонародженого, включаючи артеріальну гіпотензію, гіпоплазію черепа новонародженого, анурію, оборотну або необоротну ниркову недостатність і смерть. Також зареєстрований і олігогідрамніон, який, ймовірно, розвинувся внаслідок погіршення ниркової функції плода; олігогідрамніон у таких випадках супроводжувався розвитком контрактур кінцівок плода, черепно-лицевих деформацій та гіпоплазії легенів. Були також зареєстровані передчасні пологи та відкрита артеріальна протока, хоча не відомо, чи обумовлені ці явища внаслідок прийому інгібітору АПФ.

*Дані, отримані на тваринах.* У випробуваннях з вагітними пацюками, кроликами і мавпами супотолгус тератогенних ефектів раміприлу не спостерігалось. Застосовувалися наступні дози: 10, 100 і 1000 мг/кг для пацюків (2500-разова максимальна доза людини); 0,4, 1 і 2,5 мг/кг для кроликів (6,25-

разова максимальна доза людини) і 5, 50 та 500 мг/кг для мавп *супомolgus* (1250-разова максимальна доза людини). У пацюків найвища з доз, що застосовувалися, спричинила зниження апетиту у маток з подальшим зниженням маси дитинчати при народженні та зниженому набиранні маси тіла ваги в період грудного вигодовування. У маток кроликів спостерігали смертність (середня і висока доза) і зниження маси тіла. У маток мавп спостерігали смертність (середня і висока доза), блювання і зниження маси тіла.

#### *Жінки, які годують груддю.*

При прийомі внутрішньо одноразово 10 мг раміприлу кількість раміприлу і його метаболітів у грудному молоці була невизначувана. Проте, оскільки багаторазові дози можуть викликати зниження концентрації молока, які при одноразових дозах непередбачені, і оскільки тіазиди проникають у грудне молоко, ТРИТАЦЕ ПЛЮС® не можна призначати жінкам в період годування груддю (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

**Діти.** Безпека та ефективність ТРИТАЦЕ ПЛЮС® у дітей не встановлені, тому не рекомендовано застосовувати препарат цій віковій групі пацієнтів.

#### **Особливості застосування.**

##### *Важливі застереження і заходи безпеки*

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) при прийомі їх під час вагітності можуть заподіяти шкоду плоду, що розвивається, і навіть спричинити його загибель. Якщо вагітність підтверджено, слід якомога швидше відмінити ТРИТАЦЕ ПЛЮС®.

#### *Загальні*

##### *Ангіоневротичний набряк*

Ангіоневротичний набряк був зареєстрований у хворих, які лікувалися інгібіторами АПФ, у т.ч. раміприлом. Ангіоневротичний набряк із залученням гортані може призвести до фатального випадку. При розвитку стенозу гортані або ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика або голосової щілини, слід негайно припинити прийом ТРИТАЦЕ ПЛЮС® і надати хворому відповідну медичну допомогу, забезпечити суворий нагляд доти, доки не зникне набряк. У випадках, коли набряк обмежується обличчям і губами, стан зазвичай поліпшується без лікування, проте для зняття симптомів можуть бути корисні антигістамінні засоби. При поширенні набряку на язик, голосову щілину або глотку можлива обструкція дихальних шляхів. У таких випадках необхідно невідкладно розпочати відповідне лікування, у тому числі (але не тільки) підшкірно 0,3-0,5 мл 1:1000 розчину епінефрину.

Ангіоневротичний набряк, у т.ч. набряк гортані, може настати, головним чином, після першої дози ТРИТАЦЕ ПЛЮС®. Слід заздалегідь попереджати про це хворих і закликати їх негайно повідомляти лікаря про підозрілі ознаки і симптоми, що вказують на ангіоневротичний набряк, такі як набряк обличчя, кінцівок, очей, губ, язика, утруднення при ковтанні або диханні. Пацієнтам необхідно негайно припинити прийом ТРИТАЦЕ ПЛЮС® і проконсультуватися у свого лікаря.

Інтестинальний ангіоневротичний набряк був зареєстрований у хворих, яких лікували інгібіторами АПФ. Такі хворі скаржилися на біль у животі (з нудотою і блюванням або без них); у деяких випадках також спостерігався набряк обличчя. Симптоми інтестинального ангіоневротичного набряку зникали після відміни інгібітору АПФ (див. розділ «Побічні реакція»).

Зареєстровано, що в чорношкірих хворих ангіоневротичний набряк, пов'язаний з терапією інгібітором АПФ, зустрічається частіше, ніж у хворих білої раси.

У хворих з ангіоневротичним набряком в анамнезі, що не пов'язаний з терапією інгібітором АПФ, може бути підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку під час прийому інгібітору АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

### *Кашель*

Зареєстрований сухий, стійкий кашель, який, як правило, зникає тільки після відміни ТРИТАЦЕ® ПЛЮС. Він, ймовірно, пов'язаний із прийомом раміприлу - інгібітору АПФ, що входить до складу ТРИТАЦЕ® ПЛЮС. Таку ймовірність потрібно враховувати при проведенні диференціального діагнозу кашлю.

### Серцево-судинна система

#### *Стеноз аорти*

Існує теоретичне припущення, що у хворих з аортальним стенозом може бути підвищений ризик зниження коронарної перфузії під час лікування вазодилататорами.

#### *Артеріальна гіпотензія*

Після призначення раміприлу, як правило, після першої або другої дози або після збільшення дози спостерігаються симптоми артеріальної гіпотензії. Її розвиток найбільше ймовірний у хворих, циркулюючий обсяг крові яких знижений у результаті діуретичної терапії, обмеженого надходження солі з їжею, діалізу, діареї або блювання. Надмірне зниження артеріального тиску у хворих з ішемічною хворобою серця або судинно-мозковим захворюванням може викликати інфаркт міокарда або розлад судинно-мозкового кровообігу (див. розділ «Побічні реакції»). У зв'язку з можливим зниженням тиску крові у таких хворих лікування препаратом ТРИТАЦЕ ПЛЮС® можна починати тільки під суворим медичним наглядом. Такі хворі підлягають суворому нагляду в перші тижні лікування і при збільшенні дози ТРИТАЦЕ ПЛЮС®. У хворих з тяжкою застійною серцевою недостатністю (у тому числі такою, яка супроводжується нирковою недостатністю) терапія інгібітором АПФ може викликати надмірну артеріальну гіпотензію і супроводжуватися олігурією та (або) прогресуючою азотемією, а в поодиноких випадках - гострою нирковою недостатністю і (або) призводити до фатального випадку. При розвитку артеріальної гіпотензії хворого необхідно покласти горілиць, а при необхідності провести внутрішньовенну інфузію 0,9% хлористого натрію. Відповідна реакція у вигляді минущої гіпотензії у хворих з артеріальною гіпертензією не є протипоказанням для подальшого прийому препарату, що зазвичай не викликає проблем після того, як артеріальний тиск підвищиться внаслідок збільшення об'єму циркулюючої крові. Проте може виникнути необхідність у призначенні малих доз ТРИТАЦЕ ПЛЮС®. У випадку хворих, які одержують лікування після гострого інфаркту міокарда, слід розглянути необхідність відміни ТРИТАЦЕ ПЛЮС® (див. розділ «Побічні реакції»).

Усіх хворих слід попереджати, що посилене потовиділення і дегідратація можуть призвести до надмірного зниження артеріального тиску через зменшення обсягу циркулюючої крові (ОЦК). Інші причини зниження ОЦК, наприклад блювання і понос, теж можуть спричинити падіння артеріального тиску.

#### Гематологія

##### *Нейтропенія і агранулоцитоз*

Інгібітори АПФ можуть викликати нейтропенію і пригнічувати кістковий мозок. Було зареєстровано декілька випадків агранулоцитозу, нейтропенії та лейкопенії, у яких не можна виключити причинний зв'язок з раміприлом (див. розділ «Побічні реакції»). Досвід щодо застосування препарату свідчить про поодинокі випадки їх виникнення. Слід приділити увагу періодичному контролю білих клітин крові, особливо, у хворих з колагенним захворюванням судин та (або) хворобою нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Хворі повинні негайно повідомляти своєму лікарю про появу в них будь-яких ознак інфекційного захворювання (наприклад, запалення горла, підвищення температури), оскільки такі ознаки інфекційного захворювання можуть бути ознаками нейтропенії (див. розділ «Побічні реакції»).

### Печінка і жовчовивідні шляхи

Під час лікування інгібіторами АПФ у хворих з уже наявними змінами печінки (а також без них) розвивався гепатит [гепатоцелюлярний і (або) холестатичний], підвищувалась активність ферментів печінки та (або) рівнів білірубину в сироватці крові (див. розділ «Побічні реакції»). У більшості випадків зміни були оборотними при відміні препарату.

У поодиноких випадках прийом інгібіторів АПФ, у тому числі раміприлу, був пов'язаний із симптомом, що починався з холестатичної жовтяниці та переходив у фульмінантний некроз печінки, та іноді призводив до смерті. Патомеханізм цього симптому незрозумілий. Хворі повинні припинити прийом інгібітору АПФ і мати відповідну медичну допомогу у випадку розвитку в них жовтяниці або вираженого підвищення рівня печінкових ферментів.

Необхідно порадити хворим звернутися до свого лікаря при розвитку в них симптомів, що вказують на ймовірний зв'язок з порушенням печінкової функції. Сюди належать «симптоми типу вірусних», що виникають у перші тижні або місяці лікування (такі як висока температура, погане самопочуття, м'язові болі, висип або аденопатія, і які можуть бути можливими індикаторами реакцій підвищеної чутливості), і болі в животі, нудота або блювання, втрата апетиту, жовтяниця, свербіж або інші недосліджені симптоми, які виникають у ході лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Якщо у хворого, який приймає ТРИТАЦЕ ПЛЮС<sup>®</sup>, виникнуть будь-які симптоми, зокрема у перші тижні або місяці лікування, рекомендується провести повний аналіз функції печінки та інші необхідні обстеження. У відповідних випадках може знадобитися відміна ТРИТАЦЕ ПЛЮС<sup>®</sup>.

У хворих з порушенням печінкової функції або з прогресивним захворюванням печінки застосування тіазидів потребує обережності, оскільки мінімальні зміни у водно-електролітній рівновазі можуть спровокувати печінкову кому. Контрольовані клінічні дослідження за участю хворих на цироз та (або) з дисфункцією печінки відсутні. З особливою обережністю слід застосовувати ТРИТАЦЕ ПЛЮС<sup>®</sup> хворим з уже існуючими порушеннями печінки. Таким хворим ще до призначення препарату слід провести аналізи вихідного стану печінки і суворо контролювати відповідну реакцію та метаболічні ефекти.

### Імунна система

#### Анафілактоїдні реакції на інгібітори АПФ

Анафілактоїдні реакції були зареєстровані у хворих, які перебували на діалізі із застосуванням високопроточних мембран (наприклад, поліакрилонітрил, тобто ПАН) і одночасно одержували інгібітор АПФ. У випадку появи таких симптомів, як нудота, спазм в животі, відчуття печіння, ангіоневротичний набряк, задишка і тяжка форма артеріальної гіпотензії слід негайно припинити діаліз. Антигістамінні препарати не знімають ці симптоми. У випадку таких хворих слід розглянути питання про застосування іншого типу діалізуючих мембран або антигіпертензивних засобів іншого класу.

У поодиноких випадках у хворих, які одержували інгібітор АПФ під час аферезу ліпопротеїнів низької щільності, що проводились за допомогою сульфату декстрану, розвивалися загрозливі для життя хворого анафілактоїдні реакції. Цих реакцій вдавалося уникнути за допомогою тимчасового припинення терапії інгібітором АПФ перед проведенням кожного чергового аферезу.

Отримано окремі повідомлення про хворих із тривалими загрозливими для життя анафілактоїдними реакціями, що виникали під час специфічної гіпосенсибілізації отрутою гіменоптер (наприклад, бджіл, ос). У деяких хворих цих реакцій вдавалося уникнути, якщо інгібітори АПФ тимчасово відмінені на строк тривалістю не менше 24 години, але при ненавмисному повторному введенні реакції



відновлювалися.

### *Підвищена чутливість до тiazидних діуретиків*

Реакції підвищеної чутливості до гідрохлоротіазиду можливі, незалежно від наявності в анамнезі алергії або бронхіальної астми.

Можливість загострення або активації системного червоного вовчака зареєстрована у хворих, які лікувалися гідрохлоротіазидом.

### Метаболізм

Тіазиди, у т.ч. ГХТ, можуть викликати порушення водної або електролітної рівноваги (гіпокаліємія, гіпонатріємія та гіпохлоремічний алкалоз).

Можливий розвиток гіперурикемії або гострого нападу подагри у деяких хворих при застосуванні тiazидних діуретиків.

Тіазидні діуретики можуть знижувати рівень зв'язаного з протеїном йоду, не викликаючи ознак дисфункції щитовидної залози.

Було продемонстровано, що тіазиди збільшують виведення магнію, що може призвести до гіпомагніємії.

Тіазидні діуретики можуть знизити виведення кальцію із сечею. Тіазиди можуть викликати тимчасове і невелике підвищення рівня кальцію в сироватці крові при відсутності відомих порушень метаболізму кальцію. Виражена гіперкальціємія може свідчити про прихований гіперпаратиреоз. Перш ніж проводити аналізи функції паращитовидної залози, слід відмінити тіазиди.

Діуретична терапія тіазидами може супроводжуватися підвищенням рівня холестерину, тригліцеридів і глюкози.

Може знадобитися коректування дози інсуліну та оральних гіпоглікемічних засобів. Під час проведення терапії тіазидними діуретиками латентний цукровий діабет може набути відкритої форми.

Призначення інгібіторів АПФ хворим, які страждають на діабет, може посилити ефект інсуліну та оральних гіпоглікемічних засобів зі зниженням рівня глюкози в крові

(див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У ході клінічних досліджень підвищені концентрації калію в сироватці (більше 5,7 мекв/л) спостерігалися, приблизно, у 1% хворих на артеріальну гіпертензію, яких лікували інгібітором АПФ – раміприлом. Найчастіше це були ізольовані показники, які нормалізувалися, незважаючи на продовження лікування. До факторів ризику розвитку гіперкаліємії належать ниркова недостатність, цукровий діабет та одночасне застосування засобів для лікування гіпокаліємії або інших лікарських препаратів, пов'язаних з підвищенням вмісту калію в сироватці (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хворі не повинні застосовувати солезамінники, що містять калій, без попередньої консультації у свого лікаря.

### Обговорення періоперативних станів

#### *Хірургія і анестезія*

ТРИТАЦЕ ПЛЮС® може блокувати утворення ангіотензину-II, що виникає у відповідь на компенсаторне вивільнення реніну у хворих при хірургічному втручанні або анестезії, проведених із застосуванням препаратів, що спричиняють артеріальну гіпотензію. Якщо розвивається артеріальна гіпотензія, її можна коректувати за допомогою розчинів, що збільшують ОЦК.

Тіазиди можуть посилити відповідну реакцію на тубокурарин.

Слід попереджати хворих про необхідність поінформувати свого лікаря про те, що вони приймають інгібітор АПФ, якщо хворим будуть проводити хірургічну операцію або анестезію.

#### Нирки

Внаслідок пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у чутливих хворих спостерігали

зміни ниркової функції. У хворих, ниркова функція яких залежить від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, наприклад у хворих із двобічним стенозом ниркової артерії, однобічним стенозом ниркової артерії єдиної нирки або з тяжкою застійною серцевою недостатністю, лікування засобами, що пригнічують цю систему, супроводжувалося розвитком олігурії, прогресуючої азотемії та, у поодиноких випадках, гострої ниркової недостатності та (або) смертельним результатом. У чутливих хворих одночасне застосування діуретичного препарату може підвищити ризик.

Застосування ТРИТАЦЕ ПЛЮС® припускає відповідну оцінку стану ниркової функції хворого.

ТРИТАЦЕ ПЛЮС® слід з обережністю застосовувати хворим з нирковою недостатністю, оскільки їм можуть знадобитися знижені дози або збільшення інтервалу між прийомом препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). В ході лікування слід здійснювати ретельний контроль ниркової функції так само точно, як потрібно при нирковій недостатності.

Тіазиди можуть бути непридатні для хворих з порушенням ниркової функції, вони неефективні при показниках креатиніну  $\leq 30$  мл/хв (помірна або тяжка форма ниркової недостатності).

Гідрохлоротіазид може сприяти розвитку азотемії або посилювати її. Кумулятивні ефекти препарату можливі у хворих з порушенням ниркової функції. Якщо азотемія і олігурія, що посилюються, розвиваються під час лікування тяжкого прогресуючого захворювання нирок, сечогінну терапію необхідно припинити.

#### Геріатрія

Внаслідок зменшення серцево-судинних резервів у хворих літнього віку (> 65 років) можлива підвищена чутливість.

#### Контроль і лабораторні аналізи

##### Гематологія

Необхідно періодично контролювати число білих клітин крові, щоб виявити можливу лейкопенію, обумовлену інгібітором АПФ (раміприлом), що входить до складу

ТРИТАЦЕ ПЛЮС®. Частіше контроль рекомендується проводити у початковій фазі лікування та у хворих з порушенням ниркової функції, у хворих із супутнім колагенним захворюванням (наприклад, червоною вовчанкою, склеродермією) і у хворих, які проходять лікування іншими лікарськими препаратами, здатними спричинити зміни в картині крові.

##### Метаболізм

Необхідний відповідний контроль електролітів і цукру крові.

##### Ниркова функція

Застосування ТРИТАЦЕ®ПЛЮС повинно супроводжуватися відповідним аналізом ниркової функції. У ході лікування необхідно проводити такий же суворий контроль ниркової функції, як і при нирковій недостатності.

#### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

ТРИТАЦЕ® ПЛЮС може знизити увагу і (або) швидкість реакцій у хворих, особливо на початку лікування. Тому слід утримуватись від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами. Слід попереджати хворих про необхідність повідомляти лікаря, якщо у них виникає стан безтурботності, особливо у перші дні лікування препаратом ТРИТАЦЕ® ПЛЮС. Якщо у хворого настане синкопе, йому слід припинити прийом препарату і проконсультуватися у свого лікаря.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### **Таблиця 2**

#### **Виявлені та можливі взаємодії з лікарськими засобами**

| <b>Назва</b> | <b>Реф.</b> | <b>Ефект</b> | <b>Клінічне пояснення</b> |
|--------------|-------------|--------------|---------------------------|
|--------------|-------------|--------------|---------------------------|

|  |    |   |   |
|--|----|---|---|
| Одночасна сечогінна терапія                          | КД | Гіпотензивні ефекти   | У хворих, які одночасно приймають інгібітори АПФ та сечогінні, особливо у випадку нещодавно розпочатої сечогінної терапії, в окремих випадках можливе надмірне зниження артеріального тиску на початку лікування. Після прийому початкової дози за хворими слід ретельно наглядати протягом декількох годин доти, доки не стабілізується артеріальний тиск (див. розділ «Особливості застосування»).  |
| Засоби, що підвищують концентрацію калію в сироватці | КД | Збільшення рівня калію в сироватці                              | Оскільки раміприл знижує продукцію альдостерону, можливе збільшення калію в сироватці. Калійзберігаючі діуретики, такі як спіронолактон, тріамтерен і амілорид, і замінники калію потрібно призначати тільки у випадку документованої гіпокаліємії, з обережністю, і при частому контролі калію в сироватці, оскільки вони можуть призвести до суттєвого підвищення калію в сироватці. При призначенні солезамінників, що містять калій, теж слід бути обережними (див. також «Нестероїдні протизапальні засоби»).      |
| Засоби, що викликають вивільнення реніну             | Т  | Посилення антигіпертензивного ефекту                            | Антигіпертензивні засоби, що викликають вивільнення реніну, посилюють антигіпертензивний ефект раміприлу.   |
| Літій  | КД | Збільшення рівня літію в сироватці і симптоми токсичності літію | Підвищення рівнів літію і симптоми токсичності літію зареєстровані у хворих, які одержували інгібітори АПФ і тiazиди під час лікування літієм. Якщо ці препарати необхідно приймати одночасно, слід знизити дозу літію на 50% при ретельному контролі концентрації літію, електролітів у сироватці крові та споживання рідини. Ці препарати слід призначати з обережністю, рекомендується часто контролювати рівні літію в сироватці. При одночасному застосуванні сечогінного засобу, ризик токсичності літію зростає. |
| Антациди   | КД | Ніякого ефекту  | У відкритому рандомізованому, перехресному дослідженні із застосуванням одноразової дози брали участь 24 суб'єкти чоловічої статі; було встановлено, що біодоступність раміприлу і фармакокінетичний профіль раміприлату не змінилися при одночасному прийомі антациду, гідроксидів магнію і алюмінію.  |
| Дигоксин   | КД | Відсутні зміни рівнів раміприлу, раміприлату та дигоксину в     | У відкритому дослідженні за участю 12 суб'єктів при призначенні багаторазових доз раміприлу і дигоксину зміни рівнів  |

сироватці при прийомі раміприлу, раміприлату і дигоксину в сироватці не спостерігалось.

Порушення електролітної рівноваги, спричинене тiazидом (головним чином, гіпокаліємія та гіпомагніємія), підвищений ризик токсичності дигоксину.

Клінічне значення токсичності дигоксину при прийомі тiazидів велике. Необхідно проводити моніторинг електролітів, зокрема рівнів калію і магнію в сироватці. Необхідно додаткове призначення калію і (або) магнію.

**Варфарин**

При прийомі раміприлу – ніяких змін в антикоагулянтній дії.

Одночасне призначення раміприлу з варфарином не впливало на антикоагулянтну дію.

**Аценокумарол**

КД

Відсутність суттєвих змін артеріального тиску, часу тромботесту, і коагуляційних факторів при прийомі раміприлу.

У подвійному сліпому, плацебо контрольованому, з багаторазовим дозуванням дослідженні фармакодинамічних взаємодій за участю 14 хворих, які страждали на артеріальну гіпертензію, призначали одночасно раміприл і терапевтичні дози аценокумаролу, при цьому артеріальний тиск, час тромботесту і фактори згортання істотно не змінилися.

**Нестероїдні протизапальні засоби**

КД

Підвищений ризик зниження функції нирок і підвищення концентрації калію в сироватці.

Антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ можуть знизитися при одночасному прийомі нестероїдних протизапальних засобів (наприклад, індометацин). Одночасне лікування нестероїдними протизапальними засобами може призвести до збільшення ризику погіршення ниркової функції та підвищення калію в сироватці.

Можливе зниження сечогінного, натрійуретичного та антигіпертензивного ефектів.

При можливості слід уникати такої комбінації. Якщо це неможливо, рекомендується суворий контроль креатиніну, калію в сироватці і маси тіла хворого, якщо НПЗЗ застосовують разом з ТРИТАЦЕ ПЛЮС® (раміприл/гідрохлоротiazид). Слід контролювати хворих, щоб забезпечити діуретичний ефект. Необхідно також контролювати артеріальний тиск і сечогінний ефект, підвищити дозу, якщо це необхідно, або відмінити НПЗЗ, здійснювати контроль ниркової функції.

Гіпоглікемічні Інгібітори АПФ можуть знижувати

|  |  |   |
|--|--|---|
| <b>Протидіабетичні засоби</b> (наприклад, інсулін і похідні сульфонілсечовини) | КД реакції при прийомі інгібіторів АПФ.  | резистентність до інсуліну. В окремих випадках таке зниження може призвести до гіпоглікемічних реакцій у хворих, яких одночасно лікують антидіабетичними засобами. Отже, рекомендується особливо ретельний контроль цукру в крові в початковій фазі одночасного прийому препаратів.   |
| <b>Міорелаксанти</b> (типу кураре)   | Т<br>Тіазидні препарати можуть викликати ефекти недеполяризуючих міорелаксантів. | Гіперглікемічні реакції при прийомі тіазидів. Клінічне значення мінімальне або помірне, але ймовірне. Ефект може настати через декілька днів або місяців лікування. Слід проводити контроль змін цукру крові та забезпечити адекватний рівень калію. У разі необхідності додатково призначають калій і (або) коригують дози антидіабетичних препаратів.<br>Тіазиди можуть посилити ефекти недеполяризуючих міорелаксантів і можуть подовжувати стан пригніченого дихання. Гіпокаліємія, обумовлена тіазидом, підвищує резистентність до деполаризації шляхом гіперполаризації кінцевого плато, що спричиняє посилення нейром'язової блокади.<br>Необхідно контролювати і коректувати гіпокаліємію тіазидного походження. Може знадобитися зниження дози недеполяризуючого кістякового міорелаксанту, якщо перед призначенням міорелаксанту гіпокаліємію не можна скорегувати. |
| <b>Симпатоміетики</b>  | Т<br>Зниження антигіпертензивного ефекту.  | Клінічне значення невідоме. Можливе ослаблення антигіпертензивної дії. Можливе зниження артеріальної реакції у відповідь на норепінефрин, однак цього зниження недостатньо для передбачення ефективності пресорного засобу при терапевтичному застосуванні.   |
| <b>Алкоголь, барбітурати, засоби для наркозу</b>                               | Т<br>Ортостатична гіпотензія.  | Клінічне значення невідоме. Можлива ортостатична гіпотензія. Алкоголь, барбітурати і засоби для наркозу можуть посилювати антигіпертензивні ефекти.<br>Слід уникати вживання алкоголю, особливо на початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»).  |

Можлива

|                                |   |  |   |
|--------------------------------|---|--|---|
| <b>Кортикостероїдні засоби</b> | T | гіпокаліємія.<br>Можлива відсутність антигіпертензивної відповідної реакції на тіазиди завдяки затримці солей і води, що спричинено кортикостероїдами. | Необхідний контроль рівня калію в сироватці та поповнення його рівня у разі необхідності. Необхідний контроль артеріального тиску і відповідне коректування лікарських засобів. |
|--------------------------------|---|--|---|

*Написи: T - теоретично; КД - клінічне дослідження.*

#### Взаємодія лікарських засобів з їжею

Не було виявлено суттєвих взаємодій між лікарськими засобами і їжею при прийомі раміприлу та гідрохлоротіазиду.

#### Вплив лікарських засобів на лабораторні аналізи

##### Показники функції паращитовидних залоз

Гідрохлоротіазид стимулює ниркову реабсорбцію кальцію і може викликати гіперкальцемію. Це необхідно враховувати при проведенні тестів на функцію паращитовидних залоз.

#### Взаємовплив лікарських засобів і способу життя

Даних немає.

### **Фармакологічні властивості.**

#### Механізм дії

ТРИТАЦЕ ПЛЮС® має антигіпертензивну і сечогінну властивість. Раміприл і гідрохлоротіазид застосовують окремо або разом для антигіпертензивної терапії. Антигіпертензивні ефекти обох сполук є взаємодоповнюючими.

Ефекти зі зниження артеріального тиску, які мають обидва компоненти при спільному застосуванні, сильніші, ніж у кожного при монотерапії. По суті у хворих, яких лікували раміприлом і тіазидним діуретиком, змін рівня калію в сироватці не було (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Фармакодинаміка

*Раміприл.* Застосування раміприлу викликає виражене зниження периферичного опору артерій.

Прийом раміприлу хворим з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску в положенні лежачи і стоячи без збільшення частоти серцевих скорочень.

У більшості хворих поява антигіпертензивного ефекту після однієї дози проявляється через 1-2 години після прийому внутрішньо. Максимальний ефект одноразової дози, як правило, досягається через 3-6 годин після прийому внутрішньо. Антигіпертензивний ефект одноразової дози, зазвичай триває до 24 годин.

Раптова відміна раміприлу не викликає швидкого і надмірного зворотного підвищення артеріального тиску.

*Гідрохлоротіазид.* Виведення води і солей починається, приблизно, через 2 години після прийому, воно досягає свого максимуму через 3-6 годин і триває від 6 до 12 годин.

Для розвитку антигіпертензивного ефекту потрібно декілька днів, а для досягнення оптимального

Фармакокінетика

Таблиця 3.

**Зведення фармакокінетичних показників після однократних доз 5/25 мг ТРИТАЦЕ ПЛЮС®, 5 мг раміприлу, 25 мг ГХТ або 5 мг раміприлу+25 мг ГХТ у дослідженні НОЕ9829/1502**

**Середня арифметична (CV%)  
(Середня геометрична LS)**

| Субстрат                          | C <sub>max</sub> [нг/мл] | t <sub>max</sub> [г] | AUC <sub>T</sub><br>[нг* г/мл] | AUC <sub>(0-72)</sub><br>[нг* г/мл] |
|-----------------------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| <b><u>ТРИТАЦЕ®ПЛЮС</u></b>        |                          |                      |                                |                                     |
| <b><u>5/25 мг, таблетка</u></b>   |                          |                      |                                |                                     |
| - раміприл                        | 19,348±37,7<br>(17,896)  | 0,50±26,8            | 25,256±63,3<br>(21,646)        | -                                   |
| - раміприлат                      | 6,576±47,4<br>(6,061)    | 2,50±33,3            | -                              | 119,102±25,3<br>(116,192)           |
| - ГХТ                             | 140,95±23,8<br>(137,08)  | 2,00±44,2            | 993,53±18,5<br>(980,65)        | -                                   |
| <b><u>Раміприл 5 мг,</u></b>      |                          |                      |                                |                                     |
| <b><u>таблетка</u></b>            |                          |                      |                                |                                     |
| - раміприл                        | 21,712±42,2<br>(19,649)  | 0,50±70,0            | 26,546±70,9<br>(22,500)        | -                                   |
| - раміприлат                      | 6,588±62,7<br>(5,703)    | 2,57±51,3            | -                              | 116,693±29,0<br>(110,362)           |
| <b><u>ГХТ 25 мг, таблетка</u></b> |                          |                      |                                |                                     |
| - ГХТ                             | 140,52±24,2<br>(136,21)  | 2,00±47,3            | 1048,70±24,8<br>(1021,52)      | -                                   |
| <b><u>5 мг раміприл +</u></b>     |                          |                      |                                |                                     |
| <b><u>25 мг ГХТ,</u></b>          |                          |                      |                                |                                     |
| <b><u>таблетка</u></b>            |                          |                      |                                |                                     |
| - раміприл                        | 21,035±33,1<br>(19,896)  | 0,50±35,3            | 25,317±65,1<br>(22,024)        | -                                   |
| - раміприлат                      | 5,941±51,6<br>(5,328)    | 3,00±38,0            | -                              | 108,716±21,1<br>(105,633)           |
| - ГХТ                             | 144,85±30,3<br>(138,38)  | 2,00±36,5            | 969,53±21,5<br>(953,41)        | -                                   |

Судячи з параметрів раміприлу та гідрохлоротіазиду (C<sub>max</sub> і AUC), суттєвих фармакокінетичних взаємодій між раміприлом і гідрохлоротіазидом, що призначаються натще у вигляді таблетки фіксованої комбінації раміприлу та гідрохлоротіазиду (раміприл/ гідрохлоротіазид 5 мг/25 мг) не спостерігалось.

Раміприл

*Всмоктування.* Після прийому внутрішньо раміприл швидко всмоктується. За вимірами отриманої в сечі радіоактивності, що є лише один зі шляхів виведення, всмоктування раміприлу становить не менше 56%. Прийом раміприлу одночасно з їжею не впливає суттєво на всмоктування.

*Розподіл.* У результаті цієї активації/метаболізації попередника лікарського засобу біодоступність прийнятого внутрішньо раміприлу становить, приблизно, 20%.

Біодоступність раміприлату після прийому внутрішньо 2,5 мг і 5 мг раміприлу становить, приблизно, 45% порівняно з його доступністю після внутрішньовенного введення тих самих доз.

Максимальні плазмові концентрації раміприлу досягаються в межах 1 години після перорального прийому.

Максимальні плазмові концентрації раміприлату досягаються через 2-4 години після перорального прийому раміприлу.

Зв'язок раміприлу і раміприлату з білками становить, відповідно, приблизно 73% і приблизно 56%.

*Метаболізм.* Раміприл піддається інтенсивному первинному метаболізму в печінці, що призводить до утворення єдиного активного метаболіту - раміприлату (гідроліз, що відбувається, головним чином, у печінці). Окрім цієї метаболізації в раміприлат, раміприл глюкуронізується і перетворюється на дикетопіперазин раміприлу (складний ефір). Раміприлат теж глюкуронізується і перетворюється на дикетопіперазин раміприлату (кислота).

При введенні високих доз раміприлу (10 мг), зниження печінкової функції затримує метаболізацію раміприлу в раміприлат, викликаючи підвищення плазмових рівнів раміприлу.

*Виведення.* Після перорального прийому 10 мг міченого радіоактивним ізотопом раміприлу, приблизно 40% загальної радіоактивності виводиться з каловими масами і приблизно 60% - із сечею.

Період напіввиведення раміприлу - приблизно 1 година.

Приблизно 80-90% метаболітів, що виявляються у сечі та жовчі, є метаболітами раміприлу і раміприлату. Глюкуронід раміприлу і дикетопіперазин раміприлу становлять близько 10-20% загальної кількості метаболітів, тоді як на неметаболізований раміприл припадає близько 2%.

Плазмові концентрації раміприлату знижуються у декілька фаз. Період напіввиведення у фазі початкового розподілу та виведення дорівнює, приблизно, 3 години. За цією фазою слідує проміжна фаза (період напіввиведення: близько 15 годин) і кінцева фаза з дуже низькими плазмовими концентраціями раміприлату і періодом напіввиведення, що становить близько 4-5 днів.

Незважаючи на тривалу кінцеву фазу, одна добова доза раміприлу, що дорівнює 2,5 мг і вище, забезпечує рівноважні плазмові концентрації раміприлату, приблизно через 4 дні. «Ефективний» період напіввиведення, що відіграє важливу роль при дозуванні, дорівнює 13-17 годинам в умовах застосування багаторазових доз.

Виведення раміприлату нирками знижене у хворих з порушенням ниркової функції, нирковий кліренс раміприлату знаходиться в пропорційній залежності від кліренсу креатиніну. Це призводить до збільшення плазмових концентрацій раміприлату, які знижуються повільніше, ніж у суб'єктів з нормальною нирковою функцією (див. розділ «Особливості застосування»).

### Гідрохлоротіазид

*Всмоктування:* приблизно 70% гідрохлоротіазиду всмоктується при оральному застосуванні; біодоступність гідрохлоротіазиду після прийому внутрішньо становить близько 70%.

*Розподіл:* майже 40% гідрохлоротіазиду вступає у зв'язок із білками плазми.

*Метаболізм:* гідрохлоротіазид піддається незначному печінковому метаболізму; активності, що індукує або інгібує ізоензими CYP450, не виявлено.

*Виведення:* гідрохлоротіазид виводиться, в основному, нирками (більше 95%) в незмінному стані. Після перорального застосування однієї дози 50-70% виводиться в межах 24 годин.

Період напіввиведення - 5-6 годин. При нирковій недостатності виведення знижується, а період напіввиведення подовжується. Нирковий кліренс гідрохлоротіазиду тісно пов'язаний із кліренсом креатиніну.

### Особливі групи пацієнтів

#### Педіатрія

Даних немає.



### *Геріатрія*

У здорових добровольців віком 65-76 років кінетика раміприлу і раміприлату схожа з кінетикою у молодих здорових добровольців.

### *Стать*

Даних немає.

### *Раса*

Середня реакція у відповідь на монотерапію інгібітором АПФ була нижче у чорношкірих хворих з артеріальною гіпертензією (зазвичай група хворих на артеріальну гіпертензію з низьким рівнем реніну), ніж у нечорношкірих хворих.

### *Серцево-судинна недостатність*

Кліренс гідрохлоротіазиду може бути зниженим у хворих із застійною серцевою недостатністю.

### *Жінки, які годують груддю*

Гідрохлоротіазид проникає в грудне молоко у невеликих кількостях.

Дослідження з тваринами, що вигодовують дитинчат, показали, що раміприл проникає в грудне молоко (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Печінкова недостатність*

Істотних змін у фармакокінетиці гідрохлоротіазиду при цирозі печінки не відзначено.

У хворих з порушенням печінкової функції плазмові рівні раміприлу збільшилися у 3-6 разів, але максимальні концентрації раміприлату у таких хворих не відрізняються від максимальних концентрацій, що спостерігалися у хворих з нормальною функцією печінки.

Метаболізм у печінці не відіграє великої ролі у виведенні гідрохлоротіазиду.

Гідрохлоротіазид не можна призначати при печінковій комі та у прекоматозному стані. Його слід застосовувати з обережністю у хворих із прогресуючим захворюванням печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Ниркова недостатність*

Виведення раміприлу, раміприлату і його метаболітів нирками знижене у хворих з порушенням функції нирок, а нирковий кліренс раміприлату знаходиться у пропорційній залежності від кліренсу креатиніну. Це призводить до збільшення плазмових концентрацій раміприлату, які знижуються повільніше, ніж у хворих з нормальною функцією нирок.

Після багаторазових 5 мг доз раміприлу у хворих із кліренсом креатиніну нижче

40 мл/хв/1,73м<sup>3</sup> збільшується  $C_{max}$  AUC раміприлу і раміприлату порівняно з нормальними суб'єктами.

Кліренс гідрохлоротіазиду при нирковій недостатності знижується.

Гідрохлоротіазид повинен знаходитися в достатній концентрації в точці прикладання його дії в ниркових каналцях для того, щоб забезпечити терапевтичний ефект. Гідрохлоротіазид потрапляє на місце своєї дії майже виключно в ході секреції в каналцеву рідину за допомогою сотранспортера органічної кислоти. При помірному ступені ниркової недостатності для досягнення достатніх концентрацій препарату на місці його дії потрібні вищі дози у зв'язку зі зниженням каналцевої секреції при нирковій недостатності. Однак гідрохлоротіазид виявляється неефективним, якщо кліренс креатиніну зменшується нижче 30-50 мл/хв.

### *Генетичний поліморфізм*

Даних немає.

### **Основні фізико-хімічні властивості:**

**ТРИТАЦЕ® ПЛЮС**

**Опис**

**ТРИТАЦЕ® ПЛЮС 2,5 мг / 12,5 мг**  
(2,5 мг раміприлу / 12,5 мг гідрохлоротіазиду)

Білі або майже білі таблетки продовгуватої форми з розподільчою лінією з обох боків.  
Верхній штамп: HNV / логотип компанії.  
Нижній штамп: логотип компанії / HNV.

**ТРИТАЦЕ® ПЛЮС 5 мг / 12,5 мг**  
(5,0 мг раміприлу / 12,5 мг гідрохлоротіазиду)

Рожеві таблетки продовгуватої форми з розподільчою лінією з обох боків.  
Верхній штамп: 41/ AV.

**ТРИТАЦЕ® ПЛЮС 5 мг / 25мг**  
(5,0 мг раміприлу / 25,0 мг гідрохлоротіазиду)

Білі або майже білі таблетки продовгуватої форми з розподільчою лінією з обох боків.  
Верхній штамп: HNV / логотип компанії.  
Нижній штамп: логотип компанії / HNV.

**ТРИТАЦЕ® ПЛЮС 10 мг / 12,5 мг**  
(10,0 мг раміприлу / 12,5 мг гідрохлоротіазиду)

Оранжеві таблетки продовгуватої форми з розподільчою лінією з обох боків.  
Верхній штамп: 42/ AV.

**ТРИТАЦЕ® ПЛЮС 10 мг / 25 мг**  
(10,0 мг раміприлу / 25,0 мг гідрохлоротіазиду)

Рожеві таблетки продовгуватої форми з розподільчою лінією з обох боків.  
Верхній штамп: 39/ AV

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище +30°C.

**Упаковка.** № 28 (14x2): по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Санофі-Авентіс С.п.А., Італія / Sanofi-Aventis S.p.A., Italy.

**Місцезнаходження.** Strada Statale 17, Km 22 67019 Scoppitto (AQ), Italy.

**Власник торгової ліцензії.** ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна / Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine.