

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК С ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ФОРМИ, КОЛИЧЕСТВАТА НА
АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА,
ПЪТИЩАТА НА ВЪВЕЖДАНЕ, ПРИТЕЖАТЕЛИТЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСАТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ В СТРАНИТЕ-ЧЛЕНКИ**

<u>Страна-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Австрия	SANOFI-AVENTIS GMBH OSTERREICH SATURN Tower Leonard-Bernstein-Straße 10 A-1220 Vienna Австрия	Tritazide 25 mg/125 mg Tabletten Tritazide 5 mg/25 mg Tabletten	2,5 mg /12,5 mg 5 mg/25mg	Таблетка	Перорално приложение
Австрия	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Австрия	HYPREN PLUS HYPREN PLUS FORTE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Таблетка	Перорално приложение
Белгия	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem Белгия	TRITAZIDE 5 mg – 25 mg, tabletten	5mg /25mg	Таблетка	Перорално приложение
България	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main, Германия	TRITACE 2.5 PLUS	2,5 mg /12,5mg	Таблетка	Перорално приложение
България	SANOFI-AVENTIS BULGARIA EOOD Alexandar Stamboliyski blvd. 103 office building Sofia Tower, fl. 8, Sofia 1303 България	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2,5 mg /12,5mg 5 mg/25mg	Таблетка	Перорално приложение
Кипър	SANOFI-AVENTIS CYPRUS LTD 14, Charalambou Mouskou street 2015 – Nicosia Кипър	TRIATEC PLUS	5mg /25mg	Таблетка	Перорално приложение
Чешка Република	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 2590/33c	TRITAZIDE 2.5/12.5mg TRITAZIDE 5/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Таблетка	Перорално приложение

<u>Страна-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
	16000 Praha 6 Чешка Република				
Дания	sanofi-aventis Denmark A/S Slotsmarken 13 2970 Hørsholm Дания	TRIATEC COMP	5mg/25mg	Таблетка	Перорално приложение
Естония	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH 65926 Frankfurt am Main Германия	CARDACE COMP	2.5 mg /12.5mg	Таблетка	Перорално приложение
Естония	SANOFI-AVENTIS ESTONIA OÜ Pärnu mnt. 139 E/2 11317 Tallinn Естония	CARDACE PLUS	5 mg/25mg	Таблетка	Перорално приложение
Финландия	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Финландия	CARDACE COMP	2.5 mg /12.5mg	Таблетка	Перорално приложение
Франция	SANOFI-AVENTIS France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris Франция	COTRIATEC	5mg/12.5mg	Таблетка	Перорално приложение
Германия	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Германия	Delix 2,5 plus Delix 5 plus	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Таблетка	Перорално приложение
Германия	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Германия	Ramilich comp 2.5 mg /12.5 mg Tabletten Ramilich comp 5 mg / 25 mg Tabletten	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Таблетка	Перорално приложение

<u>Страна-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Германия	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Германия	RamiWin comp 2.5 mg/12.5 mg Tabletten RamiWin comp 5 mg/25 mg Tabletten	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Таблетка	Перорално приложение
Германия	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Германия	Vesdil 2.5 Plus Vesdil 5 Plus	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Таблетка	Перорално приложение
Гърция	SANOFI-AVENTIS AEBE 348, Syggrou Avenue Building A 176-74 Kallithea Гърция	TRIAEC PLUS TRIAEC PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Таблетка	Перорално приложение
Унгария	SANOFI-AVENTIS PRIVATE CO LTD H-1045 Budapest Tó u. 1.-5. Унгария	TRITACE HCT 2.5/12.5 Tabletta TRITACE HCT 5/25 Tabletta	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Таблетка	Перорално приложение
Унгария	Zentiva HU Kft Népfürdő u.22 1138 Budapest Унгария	RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 5mg/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Таблетка	Перорално приложение
Исландия	-				
Ирландия	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Ирландия	TRITAZIDE Tablets 2.5mg/12.5mg	2.5 mg /12.5mg	Таблетка	Перорално приложение
Италия	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Италия	TRIAEC HCT 2.5 TRIAEC HCT 5	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Таблетка	Перорално приложение
Италия	SANOFI-AVENTIS SPA	RAMIPRIL E	2.5 mg /12.5mg	Таблетка	Перорално

<u>Страна-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
	Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Италия	IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 5mg/25mg	5 mg/25mg		приложение
Италия	AstraZeneca S.p.A Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (MI) Италия	UNIPRIL DIUR 2.5 mg + 12.5 mg compresse UNIPRILDIUR 5mg + 25 mg comprese	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Таблетка	Перорално приложение
Италия	POLIFARMA SPA Viale dell'Arte 69 00144 Roma Италия	IDROQUARK IDROQUARK	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Таблетка	Перорално приложение
Латвия	-				
Литвия	-				
Люксембург	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem Белгия	TRITAZIDE	5mg /25mg	Таблетка	Перорално приложение
Малта	-				
Холандия	SANOFI-AVENTIS NETHERLANDS B.V. Kampenringweg 45 D-E (toren D en E) NL-2803 PE Gouda Холандия P.O. Box 2043	TRITAZIDE Tabletten 5mg/25mg	5mg/25mg	Таблетка	Перорално приложение

<u>Страна-членка ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в %, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
	NL-2800 BD Gouda Холандия				
Норвегия	-				
Полша	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main Германия	TRITACE 2.5 COMB TRITACE 5 COMB	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Таблетка	Перорално приложение
Португалия	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Португалия	RAMICOR D 2.5 RAMICOR D 5	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Таблетка	Перорално приложение
Португалия	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Португалия	TRIATEC COMPOSTO TRIATEC COMPOSTO FORTE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Таблетка	Перорално приложение
Румъния	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Германия	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Таблетка	Перорално приложение
Словакия	SANOFI-AVENTIS SLOVAKIA s.r.o., Žilinská 7-9 81105 Bratislava Словакия	TRITAZIDE TRITAZIDE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Таблетка	Перорално приложение
Словения	SANOFI-AVENTIS D.O.O. Dunajska cesta 119	TRITAZIDE 2.5 5 mg/ 12,5 mg tablete	2.5 mg /12.5mg	Таблетка	Перорално приложение

<u>Страна-членка</u> <u>ЕС/ЕИП</u>	<u>Притежател на разрешението за</u> <u>употреба</u>	<u>Търговско име</u> <u>Име</u>	<u>Количество на</u> <u>активното вещество</u> <u>в дозова единица, в</u> <u>%, за даден обем</u> <u>или маса</u>	<u>Лекарствена</u> <u>форма</u>	<u>Път на</u> <u>въвеждане</u>
	1000 Ljubljana Словения	TRITAZIDE 5 mg/ 25 mg tablete	5 mg/25mg		
Испания	-				
Швеция	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma Швеция	TRIATEC COMP MITE TRIATEC COMP	2.5 mg /12.5mg 5 mg /25mg	Таблетка	Перорално приложение
Обединеното кралство	-				

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА
ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА,
ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕМЕА**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА TRITAZIDE И СРОДНИ ИМЕНА (ВЖ. ПРИЛОЖЕНИЕ I)

Tritazide съдържа рамиприл – второ поколение несулфхидрилен инхибитор на ангиотензин-конвертиращ ензим (АСЕ-I) и хидрохлоротиазид (HCTZ) – тиазиден диуретик. Tritazide е включен в списъка на продукти за уеднаквяване на Кратките характеристики на продукта (КХП), изготвен от Координационна група по процедурата за взаимно признаване и децентрализираната процедура (CMD(h)), в съответствие с член 30, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, поради това че КХП на горепосочения лекарствен продукт се различава от тези в държавите-членки на ЕС, Исландия и Норвегия.

Критична оценка

Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) оценява редица области на разминаване в информация за Tritazide и приема ревизирана информация за продукта. Основните области за уеднаквяване са както следва:

4.1 Терапевтични показания

Комбинацията е предназначена за лечение на хипертония във всички държави-членки, където е разрешена, въпреки че е отбелязано, че са използвани термини като есенциална хипертония, артериална хипертония и артериална есенциална хипертония. CHMP посочва, че това показание е ограничено до есенциална хипертония и показанията са при съвместна терапия, когато монотерапията не е дала резултат.

Комбинацията 2,5mg/12,5mg води до по-силно понижаване на кръвното налягане отколкото лечението с отделните компоненти, а комбинацията от 5mg/25mg - до по-силен терапевтичен ефект от удвояване на дозата рамиприл до 10mg.

Имайки предвид, че не може да се установи значим проблем относно безопасността, ефикасността и клиничните нежелани събития на комбинацията рамиприл/хидрохлоротиазид, при пациенти неповлияващи се от лечение с хидрохлоротиазид и рамиприл поотделно, CHMP приема следните две уеднаквени определения за индикациите:

-Лечение на есенциална хипертония

-Комбинацията с фиксирани дози е показана при пациенти с незадоволителен контрол на кръвното налягане при самостоятелно лечение с рамиприл или хидрохлоротиазид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

В повечето случаи първоначалната доза е една и съща, но има разлики по отношение последващото титриране на дозата (както по отношение на честотата на повишение на дозата, така и по отношение на максималната дневна доза).

Имайки предвид оскъдните данни от проучвания, засягащи стъпките на титриране при лечение с комбинацията, начинът на дозиране е изменен: CHMP приема уеднаквеното определение: „Дозата трябва да бъде индивидуализирана според профила на пациента (виж точка 4.4) и контрола на кръвното налягане. Прилагането на комбинацията от фиксирани дози рамиприл и хидрохлоротиазид обикновено се препоръчва след лечение с някой от отделните компоненти.

Терапията с TRITAZIDE и сродни имена следва да започва от най-ниската възможна доза.

При необходимост дозировката може да бъде прогресивно увеличена за да се постигне желаното ниво на кръвно налягане, максималните разрешени дози са 10 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид дневно.”

4.3 Противопоказания

Повечето от противопоказанията са свързани с прилагането на рамиприл като компонент на Tritazide. Те са разширени с противопоказанията за хидрохлоротиазид. Все пак има някои противопоказания за хидрохлоротиазид, означени в някои местни КХП и липсващи в уеднаквената КХП. Съществуват други противопоказания в местни КХП като остра хипертония или първичен алдостеронизъм, но в Европа те не са противопоказания, а по-скоро липса на показание.

СНМР приема следното уеднаквено определение за противопоказанията:

- *Свърхчувствителност към активното вещество или друг АСЕ (ангиотензин конвертиращ ензим) инхибитор, хидрохлоротиазид, други тиазидни диуретици, сулфонамиди или някои от помощните вещества в TRITAZIDE и сродни имена (виж точка 6.1).*
- *Анамнеза за наследствена или идиопатична ангиоедема.*
- *Екстракорпорални лечения водещи до контакт на кръвта с негативно заредени повърхности (виж точка 4.5)*
- *Значима двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на бъбречната артерия при един функциониращ бъбрек.*
- *Втори и трети триместър на бременността (виж точки 4.4 и 4.6)*
- *Кърмене (виж точка 4.6)*
- *Тежко нарушение на бъбречната функция с креатининов клирънс под 30 ml/минута при пациенти, които не са на хемодиализа*
- *Клинично значими нарушения в електролитния баланс, които могат да се усложнят след терапия с TRITAZIDE (виж точка 4.4)*
- *Тежко нарушение на чернодробната функция, чернодробна енцефалопатия*

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В тази точка СНМР включва предупреждението относно първичен хипералдостеронизъм и съответно приема следното уеднаквено определение: *„Комбинацията рамиприл + хидрохлоротиазид не представлява избор на лечение за първичен хипералдостеронизъм. Ако рамиприл + хидрохлоротиазид се прилага при пациент с първичен хипералдостеронизъм, тогава се налага внимателно проследяване нивата на калий в плазмата.“*

СНМР също отбелязва значението на добавянето на параграф, отнасящ се до кашлицата, към преди това уеднаквеното предупреждение за АСЕ-инхибиторите и съответно приема следното определение:

„Регистрирани са случаи на кашлица при употреба на АСЕ инхибитори. Обикновено кашлицата е без храчки, постоянна и спира след прекъсване на терапията. Кашлица причинена от АСЕ инхибитори трябва да е част от диференциалната диагноза на кашлица.“

В тази точка СНМР също приема уеднаквено определение относно бременността и кърменето (виж КХП).

4.5 Взаимодействия

Списъкът с лекарства, които взаимодействат или биха взаимодействали с Tritazide е приемлив. В тази точка СНМР приема предложените взаимодействия.

4.6 Бременност и кърмене

СНМР препоръчва противопоказания само за втория и третия триместър на бременността в съответствие с определението на Работната група по фармакологична бдителност (PhVWP) за употребата на АЕС инхибитори при бременност. Въпреки това компанията оспори това и предлага противопоказание за целия срок на бременността, въз основа на базата данни за употребата на рамиприл при бременност.

Текстът, приет в PhVWP за това предупреждение не подкрепя и не предлага употребата на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността, а напротив, щом се докаже бременност лекаря трябва да спре употребата на ACE инхибитори и при необходимост да започне терапия с друг антихипертоничен агент възможно най-бързо. Тази промяна в текста е за да се гарантира, че той не предлага незабавен неестествен аборт, което не е оправдано от събраните до сега клинични данни.

В заключение, СНМР приема уеднаквено определение в съответствие с определението на PhVWP за употребата на ACE инхибиторите при бременност. В заключение, СНМР приема уеднаквено определение според препоръките на PhVWP: „*Tritazide не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (виж точка 4.4) и е противопоказан по време на втория и третия триместър на бременността (виж точка 4.3).*“

Епидемиологичните данни относно риска за тератогенност след излагане на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не са убедителни, като все пак не може да се изключи слабо увеличаване на риска. Освен ако продължителната терапия с ACE инхибитори не се приема за жизненоважна, пациентите планиращи бременност трябва да преминат на алтернативни антихипертонични лечения, които са доказано безопасни при бременност. Когато бъде открита бременност, лечението с ACE инхибитори трябва незабавно да бъде прекъснато и ако е подходящо да бъде започната алтернативна терапия. Известно е, че излагане на терапия с ACE инхибитор/ангиотензин II рецепторен антагонист (АПРА) по време на втория и третия триместър причинява фетотоксичност (нарушена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавено вкостяване на черепните кости) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, понижено кръвно налягане, хиперкалиемия). (Виж също точка 5.3 „Предклинични данни за безопасност“) В случай на излагане на ACE инхибитори от втория триместър на бременността нататък, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Новородени, чиито майки са приемали ACE инхибитори трябва да бъдат наблюдавани за понижено кръвно налягане. (виж също точки 4.3 и 4.4).“

ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Като има предвид, че

- предметът на процедурата е уеднаквяване на Кратките характеристики на продукта, опаковката и листовката.
- Кратките характеристики на продукта, опаковката и листовката, предложени от притежателите на разрешение за употреба, са оценени въз основа на представената документация и научното обсъждане в Комитета,

СНМР препоръчва изменение в разрешението(ята) за употреба, за което Кратката характеристика на продукта, опаковката и листовката са посочени в Приложение III за Tritazide и сродни имена (виж Приложение I).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TRITAZIDE и свързани с него имена (вж. Приложение I) 2,5 mg/12,5 mg таблетки

TRITAZIDE и свързани с него имена (вж. Приложение I) 5 mg/12,5 mg таблетки

TRITAZIDE и свързани с него имена (вж. Приложение I) 5 mg/25 mg таблетки

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

[да се попълни съгласно националните изисквания]

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

[да се попълни съгласно националните изисквания]

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хипертония

Комбинацията с фиксирани дози е показана при пациенти, чието кръвно налягане не е достатъчно добре контролирано при самостоятелното прилагане на рамиприл или хидрохлоротиазид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение

Препоръчва се TRITAZIDE да бъде приеман веднъж дневно, по едно и също време всеки ден, обикновено сутрин.

Тъй като приема на храна не променя бионаличността му, TRITAZIDE може да бъде приеман преди, по време на или след хранене (вж. точка 5.2).

TRITAZIDE трябва да се поглъща с течност. Не трябва да се дъвче или разтрошава.

Възрастни

Дозата трябва да бъде индивидуализирана според профила на пациента (вж. точка 4.4) и контрола на кръвното налягане. Прилагането на фиксираната комбинация от рамиприл и хидрохлоротиазид обикновено се препоръчва след титрация на дозата с един от отделните компоненти.

TRITAZIDE трябва да бъде започван с най-ниската възможна доза. Ако е необходимо, дозата може да бъде прогресивно увеличавана до достигане на желаното кръвно налягане; максимално допустимите дози са 10 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид дневно.

Специални популации

Пациенти, лекувани с диуретици

При пациенти, едновременно лекувани с диуретици, се препоръчва повишено внимание, тъй като може да възникне хипотония след започване на лечението. Трябва да се има предвид намаляване на дозата на диуретика или спирането му, преди започване на лечение с TRITAZIDE.

Пациенти с бъбречно увреждане

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

Пациенти с нарушение на бъбречната функция могат да изискват намалени дози TRITAZIDE. Пациенти с нива на креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min могат да бъдат лекувани само с най-ниските дози на фиксираната комбинация рамиприл и хидрохлоротиазид, след самостоятелно прилагане на рамиприл. Максималните допустими дози са 5 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид дневно.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, лечението с TRITAZIDE трябва да бъде започнато само под стриктно медицинско наблюдение и максималните дневни дози са 2,5 mg рамиприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

TRITAZIDE е противопоказан при тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Старческа възраст

Началните дози трябва да бъдат по-ниски и последващото титриране на дозата трябва да бъде по-бавно, поради по-голямата възможност от нежелани реакции, особено при много възрастни и немощни пациенти.

Педиатрична популация

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към друг ACE инхибитор (инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим), хидрохлоротиазид, друг тиазиден диуретик, сулфонамиди или някое от помощните вещества на TRITAZIDE (вж. точка 6.1).
- Анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или вследствие лечение с ACE инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs))
- Екстракорпорално лечение водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5)
- Значима двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на бъбречна артерия на единствен функциониращ бъбрек
- Втори или трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Кърмене (вж. точка 4.6)
- Тежко увреждане на бъбречната функция с креатининов клирънс под 30 ml/min при недиализирани пациенти
- Клинично значими електролитни нарушения, които могат да се влошат след лечение с TRITAZIDE (вж. точка 4.4)
- Тежко увреждане на чернодробната функция, чернодробна енцефалопатия

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални популации

Бременност: Лечение с ACE инхибитори като рамиприл или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs) не трябва да се започва по време бременност. При пациентките, планиращи да забременеят, терапията с ACE инхибитори /AIIARs трябва да се замени с

алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако не се счита за крайно необходима. При установяване на бременност, лечението с АСЕ инхибитори/ АПРАs трябва да бъде спряно незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

- *Пациенти с особен риск от хипотония*

- *Пациенти със повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостерон системата*
Пациенти със повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостерон системата са изложени на риск от силно изразено понижаване на кръвното налягане и влошаване на бъбречната функция, поради АСЕ инхибиране, особено когато АСЕ инхибитор или съпътстващ диуретик се приема за пръв път или при начално повишаване на дозата. Значима активност на ренин-ангиотензин-алдостерон системата може да се очаква и е необходимо медицинско наблюдение, включващо проследяване на кръвното налягане, например при:

- пациенти с тежка хипертония
- пациенти с декомпенсирана застойна сърдечна недостатъчност
- пациенти с хемодинамично влошен лявокамерен изходящ или входящ кръвоток (напр. стеноза на аортата или митралната клапа)
- пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия с втори функциониращ бъбрек
- пациенти, при които има или може да настъпи намален обем на телесните течности или соли (включително пациенти, приемащи диуретици)
- пациенти с чернодробна цироза и/или асцит
- пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция или анестезия със средства, които предизвикват хипотония

Обикновено се препоръчва коригиране на дехидратацията, хиповолемията или солевия дефицит преди началото на лечението (при пациенти със сърдечна недостатъчност обаче корекцията трябва да бъде внимателно преценена спрямо риска от обемно натоварване).

Хирургични интервенции

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

- *Пациенти, изложени на риск от сърдечна или мозъчна исхемия в случай на остра хипотония*

Началото на терапията изисква строг медицински контрол.

- *Първичен хипералдостеронизъм*

Комбинацията рамиприл + хидрохлоротиазид не е избор за лечение при първичен хипералдостеронизъм. Ако рамиприл + хидрохлоротиазид се използва при пациенти с първичен хипералдостеронизъм се изисква внимателно проследяване на плазмените нива на калия.

- *Пациенти в старческа възраст*

Вижте точка 4.2.

- *Пациенти с чернодробно заболяване*

Електролитни нарушения, поради диуретична терапия, включително хидрохлоротиазид могат да причинят чернодробна енцефалопатия при пациенти с чернодробно заболяване.

Проследяване на бъбречната функция

Бъбречната функция трябва да бъде оценена преди и по време на терапията и дозата трябва да бъде коригирана особено през първите седмици от лечението. Особено внимателно проследяване се изисква при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Има риск от

влошаване на бъбречната функция, особено при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или след бъбречна трансплантация.

Бъбречно увреждания

При пациенти с бъбречно заболяване, тиазидите могат да предизвикат уремия. Кумулативни ефекти на активните вещества могат да се проявят при пациенти с нарушена бъбречна функция. Ако настъпи прогресия на бъбречното увреждане, установено чрез повишен небелтъчен азот е необходима внимателна преоценка на терапията с оглед на преустановяване на диуретичната терапия (вж. точка 4.3).

Електролитен дисбаланс

Необходимо е да се извършва периодично изследване на серумните електролити през подходящи интервали, както при всеки пациент, приемащ диуретична терапия. Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да причинят дисбаланс на телесните течности или електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Въпреки че хипокалиемия може да се развие при употребата на тиазидни диуретици, съпътстващата терапия с рамиприл може да намали диуретик-индуцираната хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е най-голям при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти с форсирана диуреза, при пациенти, приемащи неподходящи електролити и при пациенти, приемащи съпътстваща терапия с кортикостероиди или АКТХ (вж. точка 4.5). Първото определяне на плазмените нива на калия трябва да се извърши през първата седмица след започване на лечението. Препоръчва се коригиране, ако се установи ниско ниво на калия. Може да настъпи дилутационна хипонатриемия. В началото пониженото ниво на натрия може да бъде асимптомно и поради това е важно редовното му изследване. Изследването трябва да е по-често при пациенти в старческа възраст и циротични пациенти. Тиазидите водят до повишена екскреция на магнезий в урината, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Хиперкалиемия

При някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително с TRITAZIDE, се наблюдава хиперкалиемия. Риск от хиперкалиемия има при пациенти с бъбречна недостатъчност, на възраст > 70 години, с неконтролиран захарен диабет или такива приемащи калиеви соли, калии съхраняващи диуретици и други активни вещества повишаващи плазмените нива на калия или състояния като дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза. Ако едновременната употреба на посочените средства се счита за подходяща, препоръчва се редовно проследяване на серумния калий (вж. точка 4.5).

Чернодробна енцефалопатия

Електролитни нарушения поради диуретична терапия, включително хидрохлоротиазид могат да причинят чернодробна енцефалопатия при пациенти с чернодробно заболяване. В случай на чернодробна енцефалопатия лечението трябва да се прекрати незабавно.

Хиперкалциемия

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

Ангиоедем

Ангиоедем е съобщаван при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8).

В случай на ангиоедем, приемът на TRITAZIDE трябва да се прекрати.

Трябва незабавно да се назначи спешна терапия. Пациентът трябва да бъде поставен под наблюдение поне за 12 до 24 часа и изписан след напълно отшумяване на симптомите.

Интестинален ангиоедем е съобщаван при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително TRITAZIDE (вж. точка 4.8). При тези пациенти се наблюдава абдоминална болка (със или без гадене и повръщане).

Анафилактични реакции по време на десенсибилизиране

Вероятността от поява и тежестта на анафилактични и анафилактоидни реакции към отровата на насекоми и други алергени са повишени при АСЕ инхибиране. Трябва да се има предвид временно прекъсване на TRITAZIDE преди десенсибилизация.

Неутропения/агранулоцитоза

Рядко са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, съобщавана е също и костно-мозъчна супресия. Препоръчва се проследяване на броя бели кръвни клетки, за да се установи евентуална левкопения. По-често проследяване се препоръчва в началото на лечението и при пациенти с нарушена бъбречна функция, при такива със съпътстваща колагеноза (напр. лупус еритематодес или склеродермия), и при лекувани с други лекарствени продукти, които могат да причинят промени в кръвната картина (вж. точка 4.5 и 4.8).

Етнически различия

АСЕ инхибиторите причиняват ангиоедем с по-висока честота при чернокожи пациенти, отколкото при останалите.

Както и другите АСЕ инхибитори, рамиприл може да бъде по-малко ефективен при понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при останалите, поради по-честото наличие на хипертония с ниски ренинови нива при чернокожата популация.

Спортисти

Хидрохлоротиазид може да даде положителен аналитичен резултат при антидопинг тестовете.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Тиазидната терапия може да наруши глюкозния толеранс. При пациенти с диабет може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или пероралните антидиабетни средства. Латентен захарен диабет може да се прояви по време на тиазидната терапия.

Повишени нива на холестерола и триглицеридите се свързват с тиазидна диуретична терапия. Може да настъпи хиперурикемия или де се ускори възникването на подагра при някои пациенти, приемащи тиазидна терапия.

Кашлица

При употребата на АСЕ инхибитори е съобщавана кашлица. Характерно е, че тя е непродуктивна, продължителна и отзвучава след прекратяване на терапията. Индуцираната от АСЕ инхибитор кашлица, трябва да се разглежда като част от диференциалната диагноза на кашлица.

Други

Реакции на сенсibiliзация могат да се проявят при пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма. Съобщава се за възможност от обостряне или активиране на системен еритематозен лупус.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказани комбинации

Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности като например диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстран сулфат, поради повишен риск от тежка анафилактоидна реакция (вж. точка 4.3). Ако се изисква подобно лечение, необходимо е да се обмисли използване на различен тип диализна мембрана или различен клас антихипертензивно средство.

Предпазни мерки при употреба

Калиеви соли, хепарин, калий-съхраняващи диуретици и други активни вещества повишаващи плазмените нива на калия (включително ангиотензин II антагонисти, триметоприм, такролимус, циклоспорин): възможно е да се прояви хиперкалиемия, поради което се изисква стриктно проследяване на серумния калий.

Антихипертензивни средства (напр. диуретици) и други вещества, които могат да понижат кръвното налягане (напр. нитрати, трициклични антидепресанти, анестетици, прекомерен прием на алкохол, баклофен, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, тетразозин): може да се очаква увеличаване на риска от хипотония (вж. точка 4.2 за диуретици)

Вазопресорни симпатикомиметици и други вещества (епинефрин), които могат да намалят антихипертензивния ефект на рамиприл: препоръчва се стриктно проследяване на кръвното налягане.

Алопуринол, имunosупресори, кортикостероиди, прокаинамид, цитостатици и други вещества, които могат да променят броя на кръвните клетки: повишена вероятност от поява на хематологични реакции (вж. точка 4.4).

Литиеви соли: екскрецията на лития може да бъде понижена от АСЕ инхибиторите и поради това токсичността на лития може да се увеличи. Нивата на лития трябва да се проследяват. Едновременната употреба на тиазидни диуретици може да повиши риска от литиева токсичност и да усилва вече повишения от АСЕ инхибитора риск от литиева токсичност. Поради това комбинацията от рамиприл и хидрохлоротиазид с литий не се препоръчва.

Антидиабетни средства, включително инсулин: могат да възникнат хипогликемични реакции. Хидрохлоротиазидът може да отслаби ефекта на антидиабетните лекарства. Поради това се препоръчва особено стриктно проследяване на нивата на кръвната захар през началния период на едновременното прилагане.

Нестероидни противовъзпалителни средства и ацетилсалицилова киселина: може да се очаква намаляване на антихипертензивния ефект на TRITAZIDE. Освен това, съпътстващото лечение с АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и да увеличи калиемията.

Перорални антикоагуланти: антикоагулантният ефект може да бъде намален поради едновременната употреба на хидрохлоротиазид.

Кортикостероиди, АКТХ, амфотерицин В, карбеноксолон, големи количества сладък корен, лаксативи (в случай на продължителна употреба), и други средства, които увеличават уринната екскреция на калий или намаляват плазмения калий: повишен риск от хипокалиемия.

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

Метилдопа: възможна е хемолиза.

Холестирамин или други перорално прилагани йонообменни вещества: намалена абсорбция на хидрохлоротиазид. Сулфонамидните диуретици трябва да бъдат вземани поне един час преди или четири до шест часа след тези лекарства.

Кураре-подобни миорелаксанти: възможен е усилен и удължен миорелаксиращ ефект.

Калциеви соли и повишаващи плазмения калций лекарствени продукти: в случай на едновременно прилагане с хидрохлоротиазид може да се очаква повишена серумна концентрация на калция, поради което се изисква стриктно проследяване на серумния калций.

Карбамазепин: риск от хипонатриемия поради адитивния ефект с хидрохлоротиазид.

Йод-съдържащо контрастно вещество: в случай на дехидратация, предизвикана от диуретици, включително хидрохлоротиазид, има повишен риск от остро бъбречно увреждане, особено при употреба на значими дози йод-съдържащо контрастно вещество.

Пеницилин: хидрохлоротиазид се екскретира в дисталните тубули и намалява екскрецията на пеницилина.

Хинин: хидрохлоротиазид намалява екскрецията на хинин.

4.6 Бременност и кърмене

TRITAZIDE не се препоръчва по време на първия триместър на бременност (вж. точка 4.4) и е противопоказан по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точка 4.3).

Епидемиологични данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не са убедителни, но леко повишаване на риска не може да бъде изключено. При пациентките планиращи бременност, терапията с ACE инхибитори трябва да се замени с алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако не се счита за крайно необходима. При установяване на бременност, лечението с ACE инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия. Известно е, че терапията с ACE инхибитор /ангиотензин II рецепторен антагонист (АПРА) по време на втория и третия триместър причинява фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също 5.3 „Предклинични данни за безопасност”). В случай на експозиция на ACE инхибитор през втория триместър на бременността, се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа чрез ултразвук. Новородени, чиито майки са приемали ACE инхибитори, трябва да бъдат стриктно наблюдавани за хипотония, олигурия и хиперкалиемия (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазидът, в случай на продължителна експозиция по време на третия триместър на бременността, може да причини фетоплацентарна исхемия и риск от изоставане в растежа. Освен това, редки случаи на хипогликемия и тромбоцитопения при новородени са съобщавани в случай на експозиция непосредствено преди термина. Хидрохлортиазидът може да намали обема на плазмата както и вътреплацентарния кръвен ток.

TRITAZIDE е противопоказан по време на кърмене.

При прилагането на терапевтични дози рамиприл и хидрохлоротиазид на кърмещи жени е възможно рамиприл и хидрохлоротиазид да се екскретират в кърмата в такова количество, което да оказва ефект върху кърмачето. Поради недостатъчна информация относно употребата на рамиприл по време на кърмене (вж. точка 5.2) за предпочитане е алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено кърмаче. Хидрохлоротиазид се екскретира в кърма. Тиазидите приемани от майки кърмачки се свързват с намаляване или дори подтискане на лактацията. Може да се прояви свръхчувствителност към активните вещества - деривати на сулфонамидите, хипокалиемия и иктер. Поради възможността за сериозни реакции при кърмачетата и от двете активни вещества, трябва да бъде взето решение дали да бъде прекратено кърменето или да бъде прекратена терапията, като се вземе предвид значението на терапията за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Някои странични ефекти (напр. симптоми на понижаване на кръвното налягане като замаяване) могат да нарушат способността на пациента за концентрация и реакция, ето защо представлява риск в ситуации, при които тези способности са от особено значение (напр. шофиране и работа с машини).

Това може да се случи особено при начало на лечението или при преминаване от други препарати. След първата доза или последващо повишаване на дозата не е препоръчително шофиране или работа с машини за няколко часа.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на рамиприл + хидрохлоротиазид включва нежелани лекарствени реакции, проявяващи се във връзка с хипотония и/или с намаляване на телесните течности, поради повишена диуреза. Активното вещество рамиприл може да причини упорита суха кашлица, докато активното вещество хидрохлоротиазид може да доведе до влошаване метаболизма на глюкозата, липидите и пикочната киселина. Двете активни вещества имат противоположни ефекти върху плазмения калий. Сериозните нежелани лекарствени реакции включват ангиоедем или анафилактична реакция, бъбречно или чернодробно увреждане, панкреатит, тежки кожни реакции и неутропения/агранулоцитоза.

Честотата на нежеланите реакции се определя, чрез използване на следната конвенция: Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/10\,000$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

	Чести	Нечести	Много редки	С неизвестна честота
<u>Сърдечни нарушения</u>		Миокардна исхемия, включително ангина пекторис, тахикардия, аритмия, палпитации, периферен едем		Миокарден инфаркт
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>		Понижен брой на белите кръвни клетки, понижен брой червени кръвни клетки, намален хемоглобин, хемолитична анемия, намален брой тромбоцити		Костно- мозъчна супресия, неутропения, включително агранулоцитоза, панцитопения, еозинофилия, хемоконцентрация, свързана с намаляване на телесни течности
<u>Нарушения на нервната система</u>	Главоболие, замаяване	Световъртеж, парестезия, тремор, нарушено равновесие, усещане за парене, дисгеузия, агеузия		Мозъчна исхемия, включително исхемичен инсулт и транзиторна исхемична атака, психомоторни нарушения,

				паросмия
<u>Нарушения на очите</u>		Зрителни смущения, включително замъглено виждане, конюнктивит		Ксантопсия, намалена лакримация поради хидрохлоротиазида
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>		Тинитус		Увреждане на слуха
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални и нарушения</u>	Непродуктив на дразнеща кашлица, бронхит	Синузит, диспнея, запушен нос		Бронхоспазъм, включително обострена астма, Алергичен алвеолит, некардиогенен белодробен оток поради хидрохлоротиазида
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>		Стомашно-чревно възпаление, храносмилателни смущения, коремен дискомфорт, диспепсия, гастрит, гадене, запек Гингивит свързан с хидрохлоротиазида	Повръщане, Афтозен стоматит, глосит, диария, болка в горната част на корема, сухота в устата	Панкреатит (случаи с фатален изход са съобщавани изключително рядко при лечение с АСЕ инхибитори), повишаване на панкреасните ензими, ангиоедем на тънкото черво Сиалоаденит свързан с хидрохлоротиазид
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>		Бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност, полиурия, повишена урея в кръвта, повишен креатинин в кръвта		Влошаване на съществуваща протеинурия, Интерстициален нефрит свързан с хидрохлоротиазида
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		Ангиоедем; изключително рядко обструкция на въздухоносните пътища в резултат от ангиоедем може да има фатален изход; псориаатичен дерматит, хиперхидроза, обрив в частност макуло-папулозен, алопеция		Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, пемфигус, обострен псориазис, ексфолиативен дерматит, реакция на фоточувствителност

				, онихолиза, пемфигоиден или лихеноиден екзантем или енантем, уртикария Системен еритематозен лупус поради хидрохлоротиазида
<u>Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна та тъкан</u>		Миалгия		Артралгия, мускулни спазми Мускулна слабост, скелетно-мускулна скованост, тетания поради хидрохлоротиазида
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>	Недобре контролиран захарен диабет, намален глюкозен толеранс, повишено ниво на кръвната захар, повишено ниво на пикочната киселина в кръвта, обострена подагра, повишени кръвни нива на холестерола и/ или триглицериди те поради хидрохлороти азида	Анорексия, понижен апетит Намален калий в кръвта, жажда поради хидрохлоротиазида	Повишено ниво на калий в кръвта поради рамиприл	Понижено ниво на натрия в кръвта Глюкозурия, метаболитна алкалоза, хипохлоремия, хипомагнезиемия, хиперкалциемия, дехидратация поради хидрохлоротиазида
<u>Съдови нарушения</u>		Хипотония, ортостатизъм, синкоп, зачервяване		Тромбоза свързана със силно намален обем на телесните течности, стесняване на съдовете, хипоперфузия, феномен на Raynaud, васкулит
<u>Общи</u>	Умора,	Гръдна болка,		

<u>нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>	астения	пирексия		
<u>Нарушения на имунната система</u>				Анафилактични или анафилактоидни реакции, свързани както с рамиприл, така и с хидрохлоротиазид, повишени антинуклеарни антитела
<u>Хепато-билиарни нарушения</u>		Холестатичен или цитолитичен хепатит (изключително рядко с фатален изход), повишени нива на чернодробните ензими и/или конюгирания билирубин Калкулоза холецистит поради хидрохлоротиазида		Остра чернодробна недостатъчност, жълтеница, холестатично хепатоцелуларно увреждане
<u>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</u>		Преходна еректилна импотенция		Понижено либидо, гинекомастия
<u>Психични нарушения</u>		Понижено настроение, апатия, тревожност, нервност, нарушение на съня, включително сънливост		Състояние на обърканост, безпокойство, нарушено внимание

4.9 Предозиране

Симптомите, свързани с предозиране на ACE инхибитори могат да включват прекомерна периферна вазодилатация (със подчертана хипотония, шок), брадикардия, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, сърдечна аритмия, нарушение на съзнанието, включително кома, церебрални конвулсии, парези и паралитичен илеус.

При предразположени пациенти (напр. простатна хиперплазия) предозирането на хидрохлоротиазид може да предизвика остра ретенция на урина.

Пациентът трябва да бъде стриктно наблюдаван, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Предлаганите мерки, включват първоначална детоксикация (стомашна промивка, прилагане на адсорбенти) и мерки за възстановяване на хемодинамичната стабилност, включително прилагане на алфа 1-адренергични агонисти или ангиотензин II

(ангиотензинамид). Рамиприлат, активният метаболит на рамиприл, се отстранява незадоволително чрез хемодиализа от общото кръвообращение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: рамиприл и диуретици, АТС код : C09BA05

Механизъм на действие

Рамиприл

Рамиприлат, активният метаболит на предлекарството рамиприл, инхибира ензима дипептидилкарбоксипептидаза I (синоними: ангиотензин-конвертиращ ензим; кининаза II). В плазмата и тъканите този ензим катализира конвертирането на ангиотензин I до активния вазоконстриктор ангиотензин II, както и инхибира разграждането на активния вазодилатор брадикинин. Пониженото образуване на ангиотензин II и инхибиране на разграждането на брадикинин, водят до вазодилатация.

Тъй като ангиотензин II стимулира освобождаването на алдостерон, рамиприлат води до намаляване на алдостероновата секреция. Средностатистически повлияването от монотерапия с АСЕ инхибитор е по-слабо при чернокожи (афро-карибска раса) хипертонични пациенти (обикновено популация с хипертония с нисък ренин) отколкото при нечернокожи пациенти.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно изяснен. Те инхибират реабсорбцията на натрий и хлориди в дисталните тубули. Повишената бъбречна екскреция на тези йони се съпътства от повишено отделяне на урина (поради осмотичното свързване на вода). Калиевата и магнезиева екскреция се повишават, намалява се екскрецията на пикочна киселина. Възможен механизъм на антихипертензивно действие на хидрохлоротиазида може да бъде: променен натриев баланс, намаляване количеството на екстрацелуларната течност и плазмения обем, промяна в бъбречната съдова резистентност, както и понижен отговор към норепинефрин и ангиотензин II.

Фармакодинамични ефекти

Рамиприл

Прилагането на рамиприл води до значително понижаване на периферната артериална резистентност. В повечето случаи няма значими промени в бъбречния кръвоток и скоростта на гломерулната филтрация. Прилагането на рамиприл при пациенти с хипертония води до понижаване на кръвното налягане в изправено и легнало положение, без компенсаторно повишаване на сърдечната честота.

При повечето пациенти началото на антихипертензивния ефект на еднократната доза се проявява 1 до 2 часа след перорално приложение. Пиковият ефект на еднократната доза, обикновено се достига 3 до 6 часа след перорално приложение. Антихипертензивният ефект на еднократна доза обикновено продължава 24 часа.

Максималният антихипертензивен ефект на продължително лечение с рамиприл обикновено настъпва след 3 до 4 седмици. Доказано е, че антихипертензивният ефект е постоянен при дълготрайна терапия продължаваща 2 години.

Рязкото прекъсване приема на рамиприл не води до бърз и прекомерен ребаунд ефект на повишаване на кръвното налягане.

Хидрохлоротиазид

С хидрохлоротиазид началото на диурезата настъпва до 2 часа и пиковият ефект настъпва до 4 часа, като действието продължава приблизително 6 до 12 часа.

Началото на антихипертензивния ефект настъпва след 3 до 4 дни и може да продължи до една седмица след прекратяване на терапията.

Ефектът на понижаване на кръвното налягане се придружава от леко повишаване на фракцията на филтриране, бъбречната съдова резистентност и активността на плазмения ренин.

Едновременно прилагане на рамиприл-хидрохлоротиазид

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

Комбинацията от АСЕ –инхибитор с тиазиден диуретик дава синергичен ефект и намаляване на риска от хипокалиемия, провокирана при самостоятелна употреба на диуретика.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика и метаболизъм

Рамиприл

Абсорбция

След перорално приложение рамиприл се абсорбира бързо в стомашно-чревния тракт: пикова плазмена концентрация на рамиприл се достига в рамките на един час. Въз основа на възстановяването в урината, степента на абсорбция е поне 56% и не се повлиява значимо от присъствието на храна в стомашно-чревния тракт. Бионаличността на активния метаболит рамиприлат след перорално приложение на 2,5 mg и 5 mg рамиприл е 45 %. Пикова плазмена концентрация на рамиприлат, единствения активен метаболит на рамиприл се достига 2-4 часа след приема на рамиприл. Стационарните плазмени концентрации на рамиприлат след прилагане веднъж дневно на обичайни дози рамиприл се достигат след около четири дни лечение.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини на рамиприл е около 73 %, а това на рамиприлат около 56 %.

Метаболизъм

Рамиприл почти напълно се метаболизира до рамиприлат, и до дикетопиперазинов естер, дикетопиперазинова киселина, и глюкуронидите на рамиприл и рамиприлат.

Елиминиране

Екскрецията на метаболитите е предимно бъбречна. Плазмената концентрация на рамиприлат намалява по полифазов начин. Поради неговото силно, насищащо свързване с АСЕ и бавното разделяне от ензима, рамиприлат показва удължена терминална елиминационна фаза при много ниски плазмени концентрации.

След многократно прилагане на дози рамиприл, веднъж дневно, ефективният полуживот на рамиприлат е 13-17 часа за дози от 5-10 mg и по-дълъг за по-ниските дози 1,25-2,5 mg. Тази разлика е свързана с капацитета за насищане на ензима чрез свързване с рамиприлат.

Еднократна перорална доза рамиприл дава неоткриваемо ниво на рамиприл и неговите метаболити в кръмата. Обаче ефектът при многократно прилагане е неизвестен.

Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2)

Бъбречната екскреция на рамиприлат е намалена при пациенти с нарушена бъбречна функция, и бъбречният клирънс на рамиприлат е пропорционално свързан с креатининовия клирънс.

Това води до повишена плазмена концентрация на рамиприлат, която намалява по-бавно отколкото при индивиди с нормална бъбречна функция.

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)

При пациенти с нарушена чернодробна функция, метаболизирането на рамиприл до рамиприлат е забавено, поради намалената активност на чернодробните естерази и плазмените нива на рамиприл при тези пациенти са повишени. Пиковите концентрации на рамиприлат при тези пациенти, обаче не се различават от тези наблюдавани при индивиди с нормална чернодробна функция.

Хидрохлоротиазид

Абсорбция

След перорално приложение около 70 % от хидрохлоротиазида се абсорбират от стомашно-чревния тракт. Пикова плазмена концентрация на хидрохлоротиазид се достига в рамките на 1.5 до 5 часа.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини на хидрохлоротиазид е 40 %.

Метаболизъм

Хидрохлоротиазид претърпява незначителен чернодробен метаболизъм.

Елиминиране

Хидрохлоротиазид се елиминира почти напълно (> 95 %) в непроменена форма през бъбреците; 50 до 70 % от еднократна перорална доза се елиминират в рамките на 24 часа.

Елиминационният полуживот е 5 до 6 часа.

Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2)

Бъбречната екскреция на хидрохлоротиазид е понижена при пациенти с нарушена бъбречна функция и бъбречния клирънс на хидрохлоротиазид е свързан пропорционално с креатининовия клирънс. Това води до повишена плазмена концентрация на хидрохлоротиазид, която намалява по-бавно, отколкото при индивиди с нормална бъбречна функция.

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)

При пациенти с чернодробна цироза фармакокинетиката на хидрохлоротиазид не се променя значимо. Фармакокинетиката на хидрохлоротиазид не е проучвана при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Рамиприл и хидрохлоротиазид

Едновременното прилагане на рамиприл и хидрохлоротиазид не засяга тяхната бионаличност. Комбинираният продукт може да се счита като биоеквивалентен на продуктите, съдържащи отделните компоненти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Не са провеждани проучвания за мутагенност и карциногенност с комбинацията, като проучванията с отделните компоненти не показват риск.

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

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

[да се попълни съгласно националните изисквания]

6.2 Несъвместимости

[да се попълни съгласно националните изисквания]

6.3 Срок на годност

[да се попълни съгласно националните изисквания]

6.4 Специални условия на съхранение

[да се попълни съгласно националните изисквания]

6.5 Данни за опаковката

[да се попълни съгласно националните изисквания]

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

{тел.:}

{факс:}

{e-mail:}

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

[да се попълни съгласно националните изисквания]

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

[да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[да се попълни съгласно националните изисквания]

ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TRITAZIDE и свързани с него имена (вж. Приложение I) 2,5 mg/12,5 mg таблетки
TRITAZIDE и свързани с него имена (вж. Приложение I) 5 mg/12,5 mg таблетки
TRITAZIDE и свързани с него имена (вж. Приложение I) 5 mg/25 mg таблетки

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

рампиприл/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

[да се попълни съгласно националните изисквания]

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

[да се попълни съгласно националните изисквания]

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

[да се попълни съгласно националните изисквания]

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно от деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

[да се попълни съгласно националните изисквания]

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

{тел.:}

{факс:}

{e-mail:}

12. НОМЕР (А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

[да се попълни съгласно националните изисквания]

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

[да се попълни съгласно националните изисквания]

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TRITAZIDE и свързани с него имена (вж. Приложение I) 2,5 mg/12,5 mg таблетки
TRITAZIDE и свързани с него имена (вж. Приложение I) 5 mg/12,5 mg таблетки
TRITAZIDE и свързани с него имена (вж. Приложение I) 5 mg/25 mg таблетки

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

рамиприл/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име}

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

TRITAZIDE и свързани с него имена (вж. Приложение I) 2,5 mg/12,5 mg таблетки
TRITAZIDE и свързани с него имена (вж. Приложение I) 5 mg/12,5 mg таблетки
TRITAZIDE и свързани с него имена (вж. Приложение I) 5 mg/25 mg таблетки
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Рамиприл/Хидрохлоротиазид
(Ramipril/Hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява TRITAZIDE и за какво се използва
2. Преди да приемете TRITAZIDE
3. Как да приемате TRITAZIDE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате TRITAZIDE
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА TRITAZIDE И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

TRITAZIDE е комбинация от две лекарства, наречени рамиприл и хидрохлоротиазид.

Рамиприл принадлежи към група лекарства, наречени “АСЕ инхибитори” (инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим). Той действа като:

- Намалява произвежданите в тялото Ви вещества, които могат да повишат кръвното налягане
- Спомага за отпускане и разширяване на кръвоносните Ви съдове
- Помага на сърцето по-лесно да изпомпва кръвта в тялото Ви

Хидрохлоротиазидът, принадлежи към група лекарства, наречени „тиазидни диуретици” или отводняващи таблетки. Той действа като повишава количеството урина, което отделяте. Така понижава кръвното Ви налягане.

TRITAZIDE се използва за лечение на високо кръвно налягане. Двете активни вещества действат заедно за понижаване на кръвното Ви налягане. Използват се заедно, когато лечението със само едно от двете не е достатъчно.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ TRITAZIDE

Не приемайте TRITAZIDE

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към рамиприл, хидрохлоротиазид или някоя от останалите съставки на TRITAZIDE (вж. точка 6)

- ако сте алергични (свързхчувствителни) към лекарства, подобни на TRITAZIDE (други АСЕ инхибитори или лекарства производни на сулфонамидте).

Признаците на алергична реакция могат да включват обрив, проблеми с преглъщането или дишането, подуване на устните, лицето, гърлото или езика Ви.

- ако някога сте имали сериозна алергична реакция, наречена „ангиоедем”.

Признаците включват сърбеж, копривна треска (уртикария), зачервяване на ръцете, краката и гърлото, подуване на гърлото и езика, подуване около очите и устните, затруднено дишане и преглъщане

- ако сте на диализа или някакъв друг вид филтрация на кръвта. В зависимост от използваната апаратурата, TRITAZIDE може да не е подходящ за Вас
- ако имате тежки чернодробни проблеми
- ако количество на соли (калции, калий, натрий) в кръвта Ви е извън нормата
- ако имате бъбречни проблеми, при които кръвоснабдяването на бъбреците Ви е намалено (стеноза на бъбречната артерия)
- по време на последните 6 месеца от бременността (вижте по-долу раздел „Бременност и кърмене”)
- ако кърмите (вж. по-долу раздел „Бременност и кърмене”)

Не приемайте TRITAZIDE, ако нещо от по-горе изброеното се отнася за Вас. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар преди да приемете TRITAZIDE.

Обърнете специално внимание при употребата на TRITAZIDE

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете лекарството:

- ако имате проблеми със сърцето, черния дроб или бъбреците
- ако сте изгубили много телесни течности или соли (чрез повръщане, диария; по-обилно потене от обичайното, ако сте на диета с ниско съдържание на сол; ако приемате диуретици (обезводняващи) продължително време или сте били на диализа)
- ако ще бъдете подложени на лечение за намаляване на алергия към ужилване от пчели или оси (десенсибилизация)
- ако ще бъдете подлагани на анестезия. Тя може да Ви бъде приложена при операция или стоматологична намеса. Може де се наложи да спрете лечението си с TRITACE един ден по-рано; попитайте Вашия лекар за съвет.
- ако имате повишено количество на калия в кръвта (показано в резултати от изследване на кръвта)
- ако имате колагенно съдово заболяване като склеродермия или системен еритематозен лупус.
- трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че сте бременна (или може да сте бременна). TRITAZIDE не се препоръчва през първите 3 месеца от бременността и може да причини сериозни увреждания на Вашето бебе след третия месец на бременността (вж. раздела по-долу „Бременност и кърмене”).

Деца

TRITAZIDE не се препоръчва при деца и юноши под 18 годишна възраст, тъй като лекарството никога не е било употребявано при тази възрастова група.

Ако нещо от изброеното по-горе се отнася за Вас (или не сте сигурни), обсъдете го с Вашия лекар, преди да приемете TRITAZIDE.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта (включително растителни лекарствени продукти). TRITAZIDE може да окаже влияние върху начина на действие на някои други лекарства. Както и някои лекарства също могат да повлияят начина на действие на TRITAZIDE.

Моля посъветвайте се с Вашия лекар, ако приемате някое от изброените лекарства. Те могат да отслабят действието на TRITAZIDE:

- Лекарства, използвани за облекчаване на болка и възпаление (например нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) като ибупрофен или индометацин и аспирин)
- Лекарства, използвани за лечение на ниско кръвно налягане, шок, сърдечна недостатъчност, астма или алергии като ефедрин, норадреналин или адреналин. Необходимо е Вашият лекар да провери кръвното Ви налягане.

Моля информирайте Вашия лекар ако приемате някое от изброените лекарства. Те могат да повишат възможността от получаване на нежелани реакции, ако ги приемате едновременно с TRITAZIDE:

- Лекарства, използвани за облекчаване на болка и възпаление (например нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) като ибупрофен или индометацин и аспирин)
- Лекарства, които могат да понижат количеството на калия в кръвта. Те включват лекарства против запек, диуретици (отводняващи таблетки), амфотерицин В (използван при гъбични инфекции) и АКТХ (използван при изследване на функцията на надбъбречните жлези)
- Лекарства за лечение на рак (химиотерапия)
- Лекарства за проблеми със сърцето, включително сърцебиене
- Лекарства, използвани за предотвратяване отхвърлянето на органи след трансплантация като например циклоспорин
- Диуретици (отводняващи таблетки) като например фуросемид
- Лекарства, които могат да повишат количеството на калия в кръвта като например спиронолактон, триамтерен, амилорид, калиеви соли и хепарин (за разреждане на кръвта)
- Стероидни лекарства против възпаление като например преднизолон
- Калциеви хранителни добавки
- Алопуринол (използван за намаление на пикочната киселина в кръвта)
- Прокаинамид (при сърдечни ритъмни нарушения)
- Холестирамин (за намаляване количеството на мастите в тялото)
- Карбамазепин (при епилепсия)

Моля информирайте Вашия лекар ако приемате някое от изброените лекарства. Те могат да бъдат повлияни от TRITAZIDE:

- Лекарства за диабет, понижаващи кръвната захар, които се приемат през устата и инсулин. TRITAZIDE може да намали кръвната Ви захар. Проверявайте стриктно кръвната си захар, докато приемате TRITAZIDE
- Литий (при психични проблеми). TRITAZIDE може да повиши количеството на лития в кръвта Ви. Количеството на лития трябва да бъде стриктно проследявано от Вашия лекар.
- Лекарства за отпускане на мускулите
- Хинин (при малария)
- Лекарства, които съдържат йод, те могат да бъдат използвани в болница при изследване на скенер или рентгенологично изследване
- Пеницилин (при инфекции)
- Лекарства за разреждане на кръвта, които се приемат през устата (перорални антикоагуланти) като варфарин.

Ако нещо от изброеното по-горе се отнася до Вас (или не сте сигурни), обсъдете го с Вашия лекар, преди да приемете TRITAZIDE.

Изследвания

Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да вземете лекарството

- Ако ще Ви бъде изследвана паратироидната функция, TRITAZIDE може да повлияе резултатите от това изследване

- Ако сте спортист и подлежите на антидопинг тестове, TRITAZIDE може да даде положителен резултат.

Прием на TRITAZIDE с храни и напитки

- Премът на алкохол с TRITAZIDE може да предизвика замайване и прималвяване. Ако приемате TRITAZIDE, обсъдете с Вашия лекар колко алкохол може да пиете, тъй като лекарствата, използвани за понижаване на кръвното налягане и алкохола, могат да имат допълнителни ефекти.
- TRITAZIDE може да бъде приеман със или без храна.

Бременност и кърмене

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако смятате, че сте бременна (или може да сте бременна). Не трябва да приемате TRITAZIDE през първите 12 седмици на бременността и изобщо не трябва да го приемате след 13-та седмица, тъй като е възможно употребата му по време на бременност да увреди бебето. Ако забременеете докато приемате TRITAZIDE, незабавно уведомете Вашия лекар. Предварително трябва да се осъществи преминаване към подходящо алтернативно лечение при планирана бременност.

Не трябва да приемате TRITACE ако кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Може да почувствате замайване, докато приемате TRITAZIDE. По-вероятно е това да се случи, в началото на лечението с TRITAZIDE или ако започнете да приемате по-висока доза. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ TRITAZIDE

Винаги приемайте TRITAZIDE точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Прием на лекарството

- Приемайте това лекарство през устата по едно и също време всеки ден, обикновено сутрин.
- Поглъщайте таблетките цели с течност
- Не разтрошавайте и не дъвчете таблетките

Какво количество да приемате

Лечение на високо кръвно налягане

Вашият лекар ще коригира количеството, което приемате, докато кръвното Ви налягане не бъде контролирано.

Старческа възраст

Вашият лекар ще намали началната доза и ще коригира дозата по-бавно.

Ако сте приели повече от необходимата доза TRITAZIDE

Обърнете се към лекар или незабавно отидете в най-близкото болнично отделение. Не шофирайте до болницата, необходимо е някой друг да Ви отведе или се обадете за линейка. Вземете опаковката на лекарството с Вас, за да може лекарят да разбере какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете TRITAZIDE

- Ако сте пропуснали доза, вземете обичайната си доза при следващия прием
- Не вземайте двойна доза за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашият лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, TRITAZIDE може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете приема на TRITAZIDE и веднага посетете лекар, ако забележите някой от следните сериозни нежелани реакции - може да се нуждаете от спешно медицинско лечение:

- Подуване на лицето, устните или гърлото, които затрудняват преглъщането или дишането, както и сърбеж и обрив. Това може да бъде признак на тежка алергична реакция към TRITAZIDE.
- Тежка кожна реакция, включваща обрив, язви в устата, влошаване на съществуващо кожно заболяване, зачервяване, образуване на мехури или обелване на кожата (напр. синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некроза или еритема мултиформе).

Незабавно се обърнете към лекар, ако получите:

- Повишена сърдечна честота, неравномерно или силно сърцебиене (палпитации), гръдна болка, стягане в гърдите или по-сериозни проблеми, включително инфаркт и инсулт
- Задух, кашлица, треска траеща 2 до 3 дни и понижен апетит. Това може да са признаци на белодробни проблеми, включително възпаление
- При по-лесно образуване на синини, по-продължително кървене, всяко кървене (например кървене от венците), пурпурни петна, покриващи кожата; по-лесно поддаване на инфекции, възпалено гърло и треска, чувство на умора, замайване или бледа кожа. Това могат да бъдат признаци за проблеми с кръвта или костния мозък.
- Силна болка в стомаха, която може да се разпространи до гърба. Това може да бъде признак на панкреатит (възпаление на панкреаса).
- Треска, студени тръпки, уморемост, загуба на апетит, стомашна болка, гадене, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница). Това могат да бъдат признаци на чернодробни проблеми като хепатит (възпаление на черния дроб) или чернодробно увреждане.

Други нежелани реакции, включват:

Моля, уведомете Вашия лекар ако някои от изброените станат сериозни или продължат по-дълго от няколко дни.

Чести (проявяват се при по-малко от 1 на 10 души)

- Главоболие, чувство на слабост или умора
- Чувство на замайване. По-вероятно е да се случи при начало на приема на TRITAZIDE или при повишаване на дозата.
- Суха дразнеща кашлица или бронхит
- Кръвни изследвания, показващи по-голямо количество на захар от обичайното в кръвта. Ако имате диабет, това може да влоши състоянието Ви
- Кръвни изследвания, показващи по-голямо количество на пикочна киселина или по-голямо количество на масти от обичайното в кръвта
- Болезнени, зачервени и подути стави

Нечести (проявяват се при по-малко от 1 на 100 души)

- Кожен обрив с или без оток
- Зачервяване, припадък, хипотония (необичайно ниско кръвно налягане), особено при рязко изправяне от легнало или седнало положение.
- Нарушено равновесие (световъртеж)

- Сърбеж и необичайна кожна чувствителност например изтръпване, мравучкане, бодежи, усещане за парене или пълзене по кожата (парестезия)
- Загуба или промяна на усещането за вкус
- Проблеми със съня
- Чувство за подтиснатост, тревожност, по-голяма нервност или несигурност от обикновено
- Запушен нос, възпаление на синусите (синусит), задух
- Възпаление на венците (гингивит), подуване на устата
- Зачервени, сърбящи, подути или сълзящи очи
- Шум в ушите
- Замъглено виждане
- Косопад
- Гръдна болка
- Болки в мускулите
- Запек, стомашна или чревна болка
- Нарушено храносмилане или гадене
- Отделяне на повече урина от обичайното за деня
- По-обилно от обичайното потене или жажда
- Загуба или понижаване на апетита (анорексия), по-слабо чувство за глад
- Ускорена или неритмична сърдечна честота
- Оток по ръцете и краката. Това е признак, за задържане на повече течности в тялото.
- Треска
- Сексуална неспособност при мъже
- Кръвни изследвания, показващи намаляване броя на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки или тромбоцитите или количеството на хемоглобина.
- Кръвни изследвания, показващи промени във функцията на черния дроб, панкреаса или бъбреците
- Кръвни изследвания, показващи по-малко от обичайното количество калий в кръвта

Много редки (проявяват се при по-малко от 1 на 10 000 души)

- Гадене, диария или киселини в стомаха
- Чрвен подут език или сухота в устата
- Кръвни изследвания, показващи повече от обичайното количество калий в кръвта

Други съобщени нежелани реакции

Моля, уведомете Вашия лекар, ако някои от изброените станат сериозни или продължат повече от няколко дни.

- Трудна концентрация, чувство на безпокойство или объркване
- Промяна в цвета на пръстите на ръцете и краката, когато сте на студено и след това мравучкане или болезненост, когато се затоплите. Това може да е феномен на Рейно
- Увеличаване на гърдите при мъже
- Кръвни съсиреци
- Нарушен слух
- По-слабо от нормалното овлажняване на очите
- Виждане на обектите в жълто
- Дехидратация
- Подуване, болка и зачервяване на бузата (възпаление на слюнчена жлеза)
- Подуване на червата, наречено „чревен ангиоедем“, при който има симптоми като болка в корема, повръщане и диария
- По-голяма чувствителност към слънчевата светлина от обикновено
- Тежко лющене или обелване на кожата, сърбящ, надигнат обрив или други кожни реакции като червен обрив върху лицето или челото

- Кожен обрив или образуване на синини
- Петна по кожата или студени крайници
- Проблеми с ноктите (например загуба или разделяне на нокъта от нокътното легло)
- Мускулно-скелетна скованост или неспособност за движение на ставите (тетания)
- Слабост или схващане на мускулите
- Намалено сексуално желание при мъже или жени
- Кръв в урината. Това може да е признак на проблем с бъбреците (интерстициален нефрит)
- По-голямо количество захар в урината
- Повишен брой на определен вид бели кръвни клетки (еозинофилия), което се открива при кръвни изследвания
- Кръвни изследвания, показващи твърде малко кръвни клетки в кръвта (панцитопения)
- Кръвни изследвания, показващи промяна в количеството на солите като натрий, калций, магнезий и хлориди в кръвта
- Забавени или нарушени реакции
- Промяна в усещането за миризма
- Затруднено дишане или влошаване на астма

Ако забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ TRITAZIDE

[да се попълни съгласно националните изисквания]

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа TRITAZIDE

[да се попълни съгласно националните изисквания]

Как изглежда TRITAZIDE и какво съдържа опаковката

Таблетки

[да се попълни съгласно националните изисквания]

Притежател на разрешението за употреба и производител

[Вж. Приложение I - да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

{тел.:}

{факс:}

{e-mail:}

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в страните-членки на ЕИП, под следните имена:

Австрия:

Tritazide 2.5 mg/12.5 mg Tabletten, Tritazide 5 mg/25 mg Tabletten

Hypren Plus 2.5 mg/12.5 mg Tabletten, Hypren Plus Forte 5 mg/25 mg Tabletten

Белгия:

Tritazide 5 mg/25 mg tabletten/comprimés/Tabletten

България:

Tritace 2.5 Plus 2.5 mg/12.5 mg таблетки, Tritace 5 Plus 5 mg/25 mg таблетки

Кипър:

Triatec Plus 5 mg/25 mg δισκία

Чешка Република:

Tritazide 2.5 mg/12.5 mg tablety, Tritazide 5 mg/25 mg tablety

Дания:

Triatec Comp 5 mg/25 mg tabletter

Естония :

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletid

Cardace Plus 5 mg/25 mg tabletid

Финландия:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletit

Франция:

Cotriatec 5 mg/25 mg comprimés

Германия:

Delix 2.5 Plus 2.5 mg/12.5 mg Tabletten, Delix 5 Plus 5 mg/25 mg Tabletten

Ramilich Comp 2.5 mg/12.5 mg Tabletten, Ramilich Comp 5 mg/25 mg Tabletten

Vesdil 2.5 Plus 2.5 mg/12.5 mg Tabletten, Vesdil 5 Plus 5 mg/25 mg Tabletten

Гърция:

Triatec Plus 2.5 mg/12.5 mg δισκία, Triatec Plus 5 mg/25 mg δισκία

Унгария:

Tritace HCT 2.5 mg/12.5 mg tableta, Tritace HCT 5 mg/25 mg tableta

Ramiwin HCT 2.5 mg/12.5 mg tableta, Ramiwin HCT 5 mg/25 mg tableta

Ирландия:

Tritazide tablets 2.5 mg/12.5 g

Италия:

Triatec HCT 2.5 mg/12.5 mg compresse, Triatec HCT 5 mg/25 mg compresse

Ramipril E Idrocloritiazide sanofi-aventis 2.5 mg/12.5 mg compresse

Ramipril E Idrocloritiazide sanofi-aventis 5 mg/25 mg compresse

Unipril Diur 2.5 mg/12.5 mg compresse, Unipril Diur 5 mg/25 mg compresse

Idroquark 2.5 mg/12.5 mg compresse, Idroquark 5 mg/25 mg compresse

Люксембург:

Tritazide 5/25 mg tabletten/comprimés/Tabletten

Холандия:

Tritazide 5 mg/25 mg tabletten

Полша:

Tritace 2.5 Comb 2.5 mg/12.5 mg tabletki, Tritace 5 Comb 5 mg/25 mg tabletki

Португалия:

Ramicor D 2.5 mg/12.5 mg comprimidos, Ramicor D 5 mg/25 mg comprimidos

Triatec Composto 2.5 mg/12.5 mg comprimidos, Triatec Composto Forte 5 mg/25 mg comprimidos

Румъния:

Tritace 2.5 Plus 2.5 mg/12.5 mg comprimate, Tritace 5 Plus 5 mg/25 mg comprimate

Словашка република:

Tritazide 2.5 mg/12.5 mg tablety, Tritazide 5 mg/25 mg tablety

Словения:

Tritazide 2.5 mg/12.5 mg tablete, Tritazide 5 mg/25 mg tablete

Швеция:

Triatec Comp Mite 2.5 mg/12.5 mg tabletter, Triatec Comp 5 mg/25 mg tabletter

Дата на последно одобрение на листовката {ММ/YYYY}

[да се попълни съгласно националните изисквания]

Тази листовка не съдържа цялата информация за Вашето лекарство. Ако имате някакви въпроси или не сте сигурни за нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.