

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, MNOŽSTVÍ ÚČINNÝCH LÁTEK V LÉCÍCH,
ZPŮSOBY PODÁNÍ, DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

Členský stát EU/EEA	Držitel rozhodnutí o registraci	(Smyšlený) název	Množství léčivé látky	Léková forma	Způsob podání
Rakousko	SANOFI-AVENTIS GMBH OSTERREICH SATURN Tower Leonard-Bernstein-Straße 10 A-1220 Vienna Rakousko	Tritazide 25 mg/125 mg Tabletten Tritazide 5 mg/25 mg Tabletten	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání
Rakousko	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Rakousko	HYPREN PLUS HYPREN PLUS FORTE	2,5 mg /12,5 mg 5 mg/25 mg	Tablety	Perorální podání
Belgie	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem Belgie	TRITAZIDE 5 mg – 25 mg, tabletten	5 mg /25 mg	Tableta	Perorální podání
Bulharsko	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main, Německo	TRITACE 2.5 PLUS	2,5 mg/12,5 mg	Tableta	Perorální podání
Bulharsko	SANOFI-AVENTIS BULGARIA EOOD Alexandar Stamboliyski blvd. 103 office building Sofia Tower, fl. 8, Sofia 1303 Bulharsko	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání
Kypr	SANOFI-AVENTIS KYPR LTD 14, Charalambou Mouskou street 2015 – Nicosia Kypr	TRIATEC PLUS	5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání
Česká republika	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 2590/33c 16000 Praha 6 Česká republika	TRITAZIDE 2.5/12.5mg TRITAZIDE 5/25mg	2,5 mg/12,5mg 5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání
Dánsko	sanofi-aventis Denmark A/S Slotsmarken 13 2970 Hørsholm	TRIATEC COMP	5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání

	Dánsko				
Estonsko	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH 65926 Frankfurt am Main Německo	CARDACE COMP	2,5 mg/12,5mg	Tableta	Perorální podání
Estonsko	SANOFI-AVENTIS ESTONIA OÜ Pärnu mnt. 139 E/2 11317 Tallinn Estonsko	CARDACE PLUS	5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání
Finsko	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Finsko	CARDACE COMP	2,5 mg/12,5mg	Tableta	Perorální podání
Francie	SANOFI-AVENTIS France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris Francie	COTRIATEC	5 mg/12,5 mg	Tableta	Perorální podání
Německo	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Německo	Delix 2,5 plus Delix 5 plus	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání
Německo	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Německo	Ramilich comp 2.5 mg /12.5 mg Tabletten Ramilich comp 5 mg / 25 mg Tabletten	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání
Německo	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Německo	RamiWin comp 2.5 mg/12.5 mg Tabletten RamiWin comp 5 mg/25 mg Tabletten	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání
Německo	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Německo	Vesdil 2.5 Plus Vesdil 5 Plus	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání
Řecko	SANOFI-AVENTIS AEBE 348, Syggrou Avenue	TRIATEC PLUS TRIATEC PLUS	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání

	Building A 176-74 Kallithea Řecko				
Maďarsko	SANOFI-AVENTIS PRIVATE CO LTD H-1045 Budapest Tó u. 1.-5. Maďarsko	TRITACE HCT 2.5/12.5 Tabletta TRITACE HCT 5/25 Tabletta	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání
Maďarsko	Zentiva HU Kft Népfürdő u.22 1138 Budapest Maďarsko	RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 5mg/25mg	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání
Island	-				
Irsko	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irsko	TRITAZIDE Tablets 2.5mg/12.5mg	2,5 mg/12,5 mg	Tableta	Perorální podání
Itálie	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Itálie	TRIA TEC HCT 2.5 TRIA TEC HCT 5	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání
Itálie	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Itálie	RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 5mg/25mg	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání
Itálie	AstraZeneca S.p.A Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (MI) Itálie	UNIPRIL DIUR 2.5 mg + 12.5 mg compresse UNIPRILDIUR 5mg + 25 mg compresse	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání
Itálie	POLIFARMA SPA Viale dell'Arte 69 00144 Roma Itálie	IDROQUARK IDROQUARK	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání

Lotyšsko	-				
Litva	-				
Lucembursko	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem Belgie	TRITAZIDE	5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání
Malta	-				
Holandsko	SANOFI-AVENTIS NETHERLANDS B.V. Kampenringweg 45 D-E (toren D en E) NL-2803 PE Gouda Holandsko P.O. Box 2043 NL-2800 BD Gouda Holandsko	TRITAZIDE Tabletten 5mg/25mg	5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání
Norsko	-				
Polsko	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main Německo	TRITACE 2.5 COMB TRITACE 5 COMB	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání
Portugalsko	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugalsko	RAMICOR D 2.5 RAMICOR D 5	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání
Portugalsko	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugalsko	TRIATEC COMPOSTO TRIATEC COMPOSTO FORTE	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání

Rumunsko	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Německo	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání
Slovenská republika	SANOFI-AVENTIS SLOVAKIA s.r.o., Žilinská 7-9 81105 Bratislava Slovenská republika	TRITAZIDE TRITAZIDE	2,5 mg /12,5 mg 5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání
Slovinsko	SANOFI-AVENTIS D.O.O. Dunajska cesta 119 1000 Ljubljana Slovinsko	TRITAZIDE 2.5 5 mg/ 12,5 mg tablete TRITAZIDE 5 mg/ 25 mg tablete	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání
Španělsko	-				
Švédsko	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma Švédsko	TRIAEC COMP MITE TRIAEC COMP	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tableta	Perorální podání
Velká Británie	-				

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNECH ÚDAJŮ O
PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH
PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRUTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU TRITAZIDE A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Přípravek Tritazide obsahuje ramipril, nonsulfhydrylový inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu druhé generace (ACE-I) a hydrochlorthiazid (HCTZ), thiazidové diuretikum. Přípravek Tritazide byl zahrnut do seznamu přípravků u nichž by měl být sjednocen souhrn údajů o přípravku, který vypracovala koordinační skupina pro postupy vzájemného uznávání a decentralizované postupy (humánní léčivé přípravky) na základě čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, jelikož pro výše zmíněný léčivý přípravek není znění souhrnu údajů o přípravku shodné ve všech členských státech EU, Islandu a Norsku.

Kritické hodnocení

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) vyhodnotil několik rozporných oblastí v údajích o přípravku Tritazide a byly přijaty upravené informace o přípravku. Hlavní oblasti vyžadující sjednocení informací byly tyto:

4.1 Terapeutické indikace

Tato kombinace je ve všech členských státech, kde je přípravek schválen, určena pro léčbu hypertenze, ačkoliv bylo zaznamenáno užívání výrazů esenciální hypertenze, arteriální hypertenze a arteriální esenciální hypertenze. Výbor CHMP upozornil na skutečnost, že tato indikace je omezena na esenciální hypertenzi a že role indikací přípravku spočívá v přídatné léčbě v případě selhání monoterapie.

Kombinace dávek 2,5 mg/12,5 mg snížila v porovnání s léčbou jednotlivými složkami přípravku významněji krevní tlak a kombinace dávek 5 mg/25 mg měla lepší léčivý účinek než dvojnásobná dávka ramiprilu (10 mg).

Výbor CHMP přijal na základě zhodnocení skutečnosti, že nebyly zaznamenány žádné obavy týkající se bezpečnosti, účinnosti a klinických nežádoucích účinků kombinace ramiprilu/HCTZ podávané pacientům, kteří nereagovali na léčbu samotným HCTZ a ramipilem, dvě následující sjednocená znění indikací přípravku:

- *léčba esenciální hypertenze,*

- *tato fixní kombinace dávek léčivých přípravků je indikována u pacientů, u kterých se krevní tlak dostatečně neupraví po podání samotného ramiprilu nebo hydrochlorthiazidu.*

4.2 Dávkování a způsob podání

U většiny pacientů je počáteční dávka přípravku shodná, ale vzhledem k následné titraci existují v dávkování rozdíly (ve frekvenci zvyšování dávky i maximální denní dávce).

Vzhledem k nedostatku údajů ze studií, které se týkají hodnocení jednotlivých kroků titrace dávky kombinace přípravků, bylo dávkování přípravku Tritazide pozměněno. Výbor CHMP přijal sjednocené znění:

„Dávka přípravku byla měla být individuální na základě profilu pacienta (viz oddíl 4.4) a kontroly krevního tlaku. Podávání fixní kombinace ramiprilu a hydrochlorthiazidu se obvykle doporučuje až po titraci dávky s použitím jednoho z léčivých přípravků obsažených v přípravku Tritazide.

Podávání přípravku Tritazide a přípravků souvisejících názvů by mělo být zahájeno nejnižší možnou dávkou. Pokud je to nezbytné, lze za účelem dosažení cílové hodnoty krevního tlaku dávku přípravku postupně zvyšovat; maximální přípustná dávka je 10 mg ramiprilu a 25 mg hydrochlorthiazidu denně.“

4.3 Kontraindikace

Většina kontraindikací souvisí s používáním ramiprilu jako součásti přípravku Tritazide. Seznam kontraindikací přípravku Tritazide je rozšířen o kontraindikace hydrochlorthiazidu. Součástí některých souhrnů údajů o přípravku byly i některé kontraindikace týkající se HCTZ, které však

nebyly navrženy pro sjednocené znění souhrnu údajů o přípravku. Součástí některých souhrnů údajů o přípravku byly i jiné kontraindikace, např. akutní hypertenze nebo primární hyperaldosteronismus, které však byly v Evropě spíše považovány za neschválené indikace přípravku Tritazide.

Výbor CHMP přijal sjednocené znění pro kontraindikace:

- *přecitlivělost na účinnou látku nebo jakýkoliv jiný inhibitor ACE (angiotensin konvertující enzym), hydrochlorthiazid, jiná thiazidová diuretika, sulfonamidy nebo na jakoukoliv inertní složku přípravku Tritazide a přípravků souvisejících názvů (viz oddíl 6.1),*
- *vrozený nebo idiopatický angioedém v anamnéze,*
- *mimotělní léčebné metody vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy (viz oddíl 4.5),*
- *významné oboustranné zúžení ledvinné tepny nebo zúžení ledvinné tepny jediné funkční ledviny,*
- *druhý a třetí trimestr těhotenství (viz oddíl 4.4 a 4.6),*
- *kojení (viz oddíl 4.6),*
- *závažné poškození ledvinných funkcí s hodnotou clearance kreatininu pod 30 ml/min u nedialyzovaných pacientů,*
- *klinicky významné poruchy elektrolytové rovnováhy, jež může léčba přípravkem Tritazide zhoršit (viz oddíl 4.4),*
- *závažné poškození jaterních funkcí, jaterní encefalopatie.*

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výbor CHMP přijal v rámci tohoto procesu upozornění týkající se primárního hyperaldosteronismu, a proto přijal následující sjednocené znění: „*Kombinace ramiprilu a hydrochlorthiazidu není volbou léčby u pacientů s primárním hyperaldosteronismem. Jestliže je kombinace ramiprilu a hydrochlorthiazidu podávána pacientům, kteří trpí primárním hyperaldosteronismem, je nutné pečlivě sledovat plazmatické hladiny draslíku.*“

Výbor CHMP také považoval na základě dříve sjednoceného upozornění pro ACE-I za významné zařadit do souhrnů údajů o přípravku odstavec týkající se kašle:

„*Při používání inhibitorů ACE byl u pacientů zaznamenán výskyt kašle. Kašel je typicky neproduktivní, trvalý a ustoupí po přerušení léčby. Kašel vyvolaný inhibitory ACE by měl být součástí diferenciální diagnózy kašle.*“

Výbor CHMP přijal v rámci tohoto oddílu (viz souhrn údajů o přípravku) také sjednocené znění týkající se těhotenství a kojení.

4.5 Interakce

Seznam přípravků, které interagují nebo mohou interagovat s přípravkem Tritazide, je přijatelný. Výbor CHMP přijal v rámci tohoto oddílu navržené interakce.

4.6 Těhotenství a kojení

Výbor CHMP doporučil v souladu s pokyny pracovní skupiny pro farmakovigilanci (PhVWP) o používání ACE-I v těhotenství kontraindikace přípravku pouze pro druhý a třetí trimestr těhotenství. Společnost však tento návrh odmítla a na základě údajů z registru pacientek užívajících ramipril v těhotenství předložila návrh kontraindikace přípravku během trvání celého těhotenství.

Znění tohoto upozornění schválené pracovní skupinou pro farmakovigilanci nepodporuje ani nenavrhuje užívání inhibitorů ACE během prvního trimestru těhotenství a naopak, pokud je diagnostikováno těhotenství, musí lékař užívání inhibitorů ACE přerušit a zahájit co nejdříve léčbu jiným antihypertenzním přípravkem, je-li to nezbytné. Tato změna textu má zajistit, aby nebylo navrhováno okamžité umělé přerušování těhotenství, které není z hlediska dosud získaných klinických zkušeností opodstatněné.

Výbor CHMP závěrem přijal v souladu s pokyny pracovní skupiny pro farmakovigilanci o používání ACE-I v těhotenství sjednocené znění textu. Výbor CHMP přijal na základě doporučení pracovní skupiny pro farmakovigilanci sjednocené znění textu: „*Podávání přípravku Tritazide se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství (viz oddíl 4.4) a je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz 4.3).*“

Epidemiologické údaje týkající se rizika teratogenity inhibitorů ACE během prvního trimestru těhotenství nebyly přesvědčivé a malé zvýšení rizika nelze vyloučit. Pokud není nepřetržitá léčba inhibitory ACE považována za nezbytnou, měla by být u pacientek, které plánují těhotenství, nasazena alternativní antihypertenzní léčba, u níž byl stanoven profil bezpečnosti pro užívání během těhotenství. Pokud je diagnostikováno těhotenství, je třeba léčbu inhibitory ACE okamžitě přerušit a zahájit alternativní léčbu, je-li to nezbytné.

Expozice inhibitorům ACE či antagonistům receptoru pro angiotensin II (AIIRA) během druhého a třetího trimestru těhotenství vyvolává lidskou fetotoxicitu (snížení ledvinných funkcí, oligohydramnion, zpomalení osifikace lebky) a novorozeneckou toxicitu (ledvinné selhání, hypotenze, hyperkalémie). (Viz také oddíl 5.3 „Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti“.) Pokud došlo k expozici inhibitorům ACE od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se provést ultrasonografické vyšetření ledvinných funkcí a lebky plodu. Kojenci, jejichž matky užívaly v těhotenství inhibitory ACE, by měli být důkladně sledováni pro možný vznik hypotenze (viz také oddíl 4.3 a oddíl 4.4).“

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

Vzhledem k tomu, že

- předmětem předložení záležitosti k posouzení bylo sjednocení souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací,

- souhrny údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navrhované držiteli rozhodnutí o registraci byly hodnoceny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuze v rámci výboru,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Tritazide a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I), a to prostřednictvím úprav příslušných odstavců v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích uvedených v příloze III.

PŘÍLOHA III

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TRITAZIDE a související názvy (viz Příloha I) 2,5 mg/12,5 mg tablety

TRITAZIDE a související názvy (viz Příloha I) 5 mg/12,5 mg tablety

TRITAZIDE a související názvy (viz Příloha I) 5 mg/25 mg tablety

[viz Příloha I – má být vyplněno národně]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

[Má být vyplněno národně]

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

[Má být vyplněno národně]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hypertenze.

Fixní kombinovaná dávka je indikována u pacientů, jejichž krevní tlak není možné spolehlivě kontrolovat pouze ramipilem nebo pouze hydrochlorothiazidem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Perorální podání.

Doporučuje se užívat TRITAZIDE jednou denně, každý den ve stejnou denní dobu, nejlépe ráno.

TRITAZIDE je možné užívat před jídlem, spolu s jídlem anebo po jídle, protože příjem potravy nemá vliv na jeho biologickou dostupnost (viz bod 5.2).

TRITAZIDE je nutné polknout a zapít tekutinou. Nesmí se kousat ani drtit.

Dospělí

Dávku je třeba individuálně přizpůsobit podle profilu pacienta (viz bod 4.4) a na základě krevního tlaku. Podávání kombinovaných tablet s fixní dávkou ramiprilu a hydrochlorothiazidu se doporučuje obvykle po titraci dávky s jednou ze složek.

Léčba přípravkem TRITAZIDE má začínat na nejnižší doporučené dávce. V případě potřeby je možné dávku postupně zvyšovat až do dosažení požadované úrovně krevního tlaku. Maximální povolená denní dávka je 10 mg ramiprilu a 25 mg hydrochlorothiazidu za den.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti léčení diuretiky

U pacientů současně léčených diuretiky je zapotřebí zvýšená opatrnost, protože se v začátcích léčby může vyskytnout hypotenze. Před začátkem léčby přípravkem TRITAZIDE je nutné zvážit snížení dávek diuretik anebo léčbu diuretiky přerušit.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Při závažném poškození ledvin je TRITAZIDE kontraindikován, protože obsahuje hydrochlorothiazid (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3). U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin může být zapotřebí snížit dávku TRITAZIDE. Pacientům, kteří mají clearance kreatininu v rozsahu 30-60 ml/min, by měla být podávána dávka s nejnižší fixní kombinací ramiprilu a hydrochlorothiazidu po podání samostatné dávky ramiprilu. Maximální povolená dávka je 5 mg ramiprilu a 25 mg hydrochlorothiazidu denně.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater mírného až středního stupně je možné léčbu přípravkem TRITAZIDE zahájit pouze pod důsledným lékařským dohledem a maximální denní dávka je 2,5 mg ramiprilu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Při závažném poškození jater je TRITAZIDE kontraindikován (viz bod 4.3).

Starší pacienti

Úvodní dávky musí být nižší a následná titrace dávky musí být pomalejší kvůli vyšší pravděpodobnosti výskytu nežádoucích účinků, a to zejména u velmi starých a slabých pacientů.

Pediatrickí pacienti

U dětí a dospívajících ve věku do 18 let se léčba přípravkem TRITAZIDE nedoporučuje z důvodu nedostatečných údajů o bezpečnosti a účinnosti.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na ramipril nebo na jakýkoli jiný ACE (angiotenzin konvertující enzym) inhibitor, hydrochlorothiazid a jiná thiazidová diuretika, sulfonamidy nebo na kteroukoli pomocnou látku v přípravku TRITAZIDE (viz bod 6.1).
- Angioedém v anamnéze (hereditární, idiopatický nebo angioedém při předchozím užití ACE inhibitoru nebo antagonistů receptoru pro angiotenzin II (AIIRA))
- Extrakorporální léčba umožňující kontakt krve s negativně nabitým povrchem (viz bod 4.5)
- Signifikantní bilaterální renální arteriální stenóza anebo renální arteriální stenóza v jediné funkční ledvině
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Kojení (viz bod 4.6)
- Závažná porucha funkce ledvin s clearance kreatininu < 30 ml/min u nedialyzovaných pacientů.
- Klinicky relevantní poruchy elektrolytů, které léčba přípravkem TRITAZIDE může zhoršit (viz bod 4.4)
- Závažná porucha funkce jater, hepatická encefalopatie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní skupiny pacientů

Těhotenství: v těhotenství nesmí být zahájena léčba ACE inhibitory, jako je např. ramipril, ani antagonisty receptoru pro angiotenzin II (AIIRA). Pokud se pokračování léčby ACE inhibitory/antagonisty AIIR nepovažuje vysloveně za nezbytné, musí být u pacientek plánujících otěhotnění změněna léčba na alternativní antihypertenzní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem pro používání v době těhotenství. Jestliže se zjistí, že je pacientka těhotná, musí být léčba ACE inhibitory/antagonisty AIIR okamžitě ukončena a, pokud je to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

- *Pacienti s mimořádným rizikem hypotenze*

- *Pacienti s výrazně aktivovaným renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem*

U pacientů s výrazně aktivovaným renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem existuje riziko akutního výrazného poklesu krevního tlaku a zhoršení funkce ledvin v důsledku ACE inhibice, především pokud je ACE inhibitor anebo diuretikum jako doprovodná léčba podáván poprvé, anebo pokud se podává poprvé zvýšená dávka.

Předpokládat významnou aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému a počítat s lékařským dohledem včetně sledování krevního tlaku je nezbytné například u těchto pacientů:

- Pacienti se závažnou hypertenzí
- Pacienti s dekompenzovaným městnavým selháním srdce
- Pacienti s hemodynamicky relevantní přítokovou nebo odtokovou překážkou v levé komoře (např. stenóza aortální anebo mitrální chlopně)
- Pacienti s unilaterální renální arteriální stenózou, přičemž druhá ledvina je funkční
- Pacienti, kteří mají, anebo u nichž může vzniknout nedostatek tekutin a solí (včetně pacientů užívajících diuretika)
- Pacienti s cirhózou jater a/nebo s ascitem
- Pacienti podstupující velkou operaci nebo během anestézie látkami, které navozují hypotenzi.

Všeobecně se doporučuje před zahájením léčby upravit dehydrataci, hypovolémii nebo depleci solí (u pacientů se srdečním selháním se však úprava musí důkladně uvážit s ohledem na riziko objemového přeplnění).

Operace

Tam, kde je to možné, se doporučuje ukončit léčbu inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, jako je např. ramipril, jeden den před operací.

- *Pacienti s rizikem srdeční anebo mozkové ischemie v případě akutní hypotenze*

Úvodní fáze léčby vyžaduje zvláštní lékařský dohled.

- *Primární hyperaldosteronismus*

Kombinace ramiprilu a hydrochlorothiazidu není lékem volby pro léčbu primárního hyperaldosteronismu. Jestliže ramipril + hydrochlorothiazid užívají pacienti s primárním hyperaldosteronismem, je nutné monitorovat plazmatickou hladinu draslíku.

- *Starší pacienti*

Viz bod 4.2.

- *Pacienti s poruchou funkce jater*

Poruchy elektrolytů způsobené diuretickou léčbou, včetně léčby hydrochlorothiazidem, mohou u pacientů s onemocněním jater navodit jaterní encefalopatii.

Sledování renálních funkcí

Před zahájením léčby a po dobu léčby, především v počátečních týdnech, musí být sledovány funkce ledvin a popřípadě upraveno dávkování. Zvláště důkladné sledování je nutné u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2). Riziko zhoršení funkce ledvin existuje hlavně u pacientů s městnavým selháním srdce anebo po transplantaci ledviny.

Poruchy ledvin

U pacientů s onemocněním ledvin mohou thiazidy urychlit urémii. U pacientů s poruchou funkce ledvin se mohou rozvinout kumulativní účinky léčivého přípravku. Jestliže se prokáže progredující zhoršení funkce ledvin, které je indikované zvýšením hladiny neproteinového dusíku, je nutné důkladně přehodnotit léčbu a uvážit vysazení diuretické léčby (viz bod 4.3).

Elektrolytová nerovnováha

Podobně jako u ostatních pacientů, kteří jsou léčeni diuretiky, je zapotřebí provádět v příslušných intervalech pravidelné stanovení elektrolytů v séru. Thiazidy včetně hydrochlorothiazidu mohou způsobit nerovnováhu tekutin a elektrolytů (hypokalémie, hyponatrémie a hypochloremická alkalóza). I když může při užívání thiazidových diuretik vzniknout hypokalémie, souběžná léčba ramiprilem může hypokalémii navozenou diuretiky snížit. Riziko hypokalémie je největší u pacientů s cirhózou jater, u pacientů s velkou diurézou, u pacientů s nedostatečným příjmem elektrolytů a u pacientů současně léčených kortikosteroidy nebo ACTH (viz bod 4.5). První měření plazmatické hladiny draslíku je třeba provést v prvním týdnu po zahájení léčby. Jestliže se zjistí nízká hladina draslíku, je vyžadována její úprava.

Může se vyskytnout diluční hyponatrémie. Snížení hladiny sodíku může být na začátku asymptomatické, a proto je nezbytně nutné pravidelně kontrolovat hladinu sodíku. U starších pacientů a pacientů s cirhózou mají být kontroly častější.

Bylo prokázáno, že thiazidy zvyšují vylučování hořčičku močí, což může vést k hypomagnezémii.

Hyperkalémie

U některých pacientů léčených ACE inhibitory včetně TRITAZIDE byla pozorována hyperkalémie. K pacientům s rizikem hyperkalémie patří pacienti s renální insuficiencí, starší pacienti (více než 70 let), pacienti s nekontrolovaným diabetem mellitem nebo pacienti užívající draselné soli, kalium šetřící diuretika a další léčivé přípravky zvyšující hladinu draslíku v plazmě a také onemocnění jako např. dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza. Jestliže je považováno současné užívání výše uvedených přípravků za potřebné, doporučuje se pravidelně sledovat hladinu draslíku v séru (viz bod 4.5).

Hepatická encefalopatie

Poruchy elektrolytů způsobené diuretickou léčbou včetně léčby hydrochlorothiazidem mohou u pacientů s onemocněním jater navodit hepatickou encefalopatii. V případě hepatické encefalopatie musí být léčba okamžitě ukončena.

Hyperkalcémie

Hydrochlorothiazid stimuluje renální reabsorpci kalcia a může způsobit hyperkalcémii. Rovněž může interferovat při testování funkce příštítných tělísek.

Angioedém

U pacientů léčených ACE inhibitory včetně ramiprilu byl hlášen výskyt angioedému (viz bod 4.8). V případě angioedému musí být léčba přípravkem TRITAZIDE ukončena.

Pacient musí být okamžitě léčen na pohotovosti. Musí zde zůstat na pozorování nejméně 12 až 24 hodin a může být propuštěn až po úplném vymizení příznaků.

U pacientů léčených ACE inhibitory včetně TRITAZIDE (viz bod 4.8) byl hlášen intestinální angioedém, který se projevil bolestí břicha (s nauzeou nebo se zvracením anebo bez těchto příznaků).

Anafylaktické reakce po dobu desenzibilizace

Pravděpodobnost a závažnost anafylaktických a anafylaktoidních reakcí na jed hmyzu a další alergenů se v důsledku ACE inhibice zvyšuje. Před desenzibilizací je potřeba zvážit dočasné pozastavení léčby přípravkem TRITAZIDE.

Neutropénie / agranulocytóza

Vzácně se vyskytla neutropénie/agranulocytóza a rovněž byl hlášen útlum kostní dřeně. Doporučuje se sledovat počet bílých krvinek, aby bylo možné odhalit možnou leukopénii. Častější sledování je doporučeno v počátečních fázích léčby a u pacientů s poruchami funkce ledvin, u pacientů, kteří mají současně kolagenové onemocnění (např. lupus erythematosus nebo sklerodermii) a u pacientů léčených jinými přípravky, které mohou navozovat změny krevního obrazu (viz body 4.5 a 4.8).

Rozdíly mezi etniky

ACE inhibitory způsobují vyšší výskyt angioedému u pacientů černé pleti v porovnání s ostatními. Podobně jako další ACE inhibitory může být ramipril méně účinný při snižování krevního tlaku u pacientů černé pleti, pravděpodobně kvůli vyšší prevalenci hypertenze s nízkou hladinou reninu v černošské populaci s hypertenzí.

Sportovci

Hydrochlorothiazid může způsobit pozitivní výsledek dopingového testu.

Metabolické a endokrinní účinky

Léčba thiazidy může snížit glukózovou toleranci. U diabetických pacientů může být nutné upravit dávku inzulínu nebo perorálních hypoglykemik. V průběhu léčby thiazidy se může projevit latentní diabetes mellitus.

Léčba thiazidy byla spojena se zvýšením hladiny cholesterolu a triglyceridů. U některých pacientů může léčba thiazidy vyvolat hyperurikémii nebo dnu.

Kašel

Při užívání ACE inhibitorů byl hlášen kašel. Charakterizuje se jako neproduktivní, přetrvávající, a vymizí po ukončení léčby. Kašel vyvolaný ACE inhibitorem je třeba zvážit v rámci diferenciální diagnózy kašle.

Jiné

U pacientů s alergií v anamnéze nebo s astmatem bronchiale v anamnéze, ale i bez těchto anamnéz, se mohou vyskytnout hypersenzitivní reakce. Byla popsána možnost exacerbace nebo aktivace systémového lupusu erythematoses.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikované kombinace

Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy, jako např. dialýza nebo hemofiltrace při použití některých vysoce propustných dialyzačních membrán (např. polyakrylonitrilové membrány), a aferéza lipoproteinů s nízkou denzitou se sulfátem dextranu z důvodu zvýšeného rizika závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Při léčbě tohoto typu je nutné uvážit použití jiného typu dialyzační membrány, nebo léčivého přípravku z jiné skupiny antihypertenziv.

Upozornění pro použití

Soli draslíku, heparin, kalium šetřící diuretika a další přípravky zvyšující hladinu draslíku v plazmě (včetně antagonistů angiotenzinu II, trimetoprimu, takrolimu, cyklosporinu): Může se vyskytnout hyperkalémie, proto se vyžaduje sledování hladiny draslíku v séru.

Antihypertenziva (např. diuretika) a jiné látky snižující krevní tlak (např. nitráty, tricyklická antidepresiva, anestetika, akutní požití alkoholu, baklofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): je třeba očekávat zvýšení rizika hypotenze (viz bod 4.2 pro diuretika)

Vasopresorická sympatomimetika a další léky (epinefrin), které mohou snižovat antihypertenzní účinek ramiprilu: Doporučuje se sledovat krevní tlak.

Alopurinol, imunosupresiva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatika a další látky, které mohou měnit počet krvinek: zvýšená pravděpodobnost hematologických reakcí (viz bod 4.4).

Soli lithia: ACE inhibitory mohou snižovat vylučování lithia, a proto může být toxicita lithia vyšší. Proto je třeba sledovat hladinu lithia. Souběžné používání thiazidových diuretik může zvýšit už zvýšené riziko toxicity lithia při léčbě ACE inhibitory. Proto se kombinace ramiprilu a hydrochlorothiazidu s lithiem nedoporučuje.

Antidiabetika včetně inzulínu: Mohou se vyskytnout hypoglykemické reakce. Hydrochlorothiazid může zeslabit účinek antidiabetik. Proto se v úvodní fázi kombinované léčby doporučuje pozorně sledovat hladinu glukózy v krvi.

Nesteroidní protizánětlivé látky a kyselina acetylsalicylová: Je třeba očekávat oslabení antihypertenzního účinku TRITAZIDE. Současné podání ACE inhibitorů a NSAID může mimoto vést ke zvýšenému riziku zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení hladiny draslíku v krvi.

Perorální antikoagulancia: Současné užívání hydrochlorothiazidu může účinek antikoagulancií snížit.

Kortikosteroidy, ACTH, amfotericin B, karbenoxolon, velké množství lékořice, laxativa (v případě dlouhodobého užívání) a jiné kaliuretické látky nebo látky snižující plazmatickou hladinu draslíku: zvýšené riziko hypokalémie.

Digitalisové přípravky, přípravky prodlužující QT interval a antiarytmika: při poruchách elektrolytů (např. hypokalémie, hypomagnezémie) může být zvýšena jejich proarytmická toxicita anebo sníženy antiarytmické účinky.

Metildopa: možná hemolýza.

Kolestyramin a jiné enterálně podávané iontoměniče: snížené vstřebávání hydrochlorothiazidu. Sulfonamidová diuretika by měla být užívána alespoň jednu hodinu před těmito přípravky anebo čtyři až šest hodin po jejich užití.

Svalová relaxancia typu kurare: možnost zesílení a prodloužení myorelaxačního účinku.

Kalciové soli a léčivé přípravky zvyšující plazmatickou hladinu kalcia: v případě souběžného podávání hydrochlorothiazidu je možné očekávat zvýšení sérové hladiny kalcia, proto je vyžadováno pozorné sledování koncentrace kalcia v séru.

Karbamazepin: riziko hyponatrémie v důsledku znásobení účinku hydrochlorothiazidu.

Kontrastní média obsahující jód: v případě dehydratace zapříčiněné užíváním diuretik včetně hydrochlorothiazidu existuje zvýšené riziko akutní poruchy ledvin, zejména při užívání vysokých dávek kontrastních médií obsahujících jód.

Penicilin: hydrochlorothiazid je vylučován v distálním tubulu a redukuje vylučování penicilinu.

Chinin: hydrochlorothiazid snižuje vylučování chininu.

4.6 Těhotenství a kojení

Nedoporučuje se užívat TRITAZIDE v prvním trimestru těhotenství (viz bod 4.4) a užívání ve druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pokud jde o riziko teratogenity, epidemiologický důkaz po expozici ACE inhibitorům během prvního trimestru těhotenství nebyl přesvědčivý, přesto nelze vyloučit malé zvýšení rizika. Pokud se pokračování léčby ACE inhibitory nepovažuje za nezbytné, musí být u pacientek plánujících otěhotnění změněna léčba na alternativní antihypertenzní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem pro používání v době těhotenství. Jestliže se zjistí, že je pacientka těhotná, musí být léčba ACE inhibitory okamžitě ukončena a, pokud je to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba.

Je známo, že expozice léčbě ACE inhibitorem / antagonistou receptoru pro angiotenzin II (AIIRA) v době druhého a třetího trimestru způsobuje u lidí fetotoxicitu (snížená funkce ledvin, oligohydramnion, retardovaná osifikace lebky) a neonatální toxicitu (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie) (viz také bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti). Dojde-li k expozici ACE inhibitorům od druhého trimestru, doporučuje se kontrola ledvin a lebky ultrazvukem. Novorozenci, jejichž matky užívaly ACE inhibitory, musí být důkladně sledováni, jestli se u nich nevyskytuje hypotenze, oligurie nebo hyperkalémie (viz také body 4.3 a 4.4).

V případě dlouhodobého užívání ve třetím trimestru těhotenství může hydrochlorothiazid způsobit fetoplacentární ischemii a existuje riziko zpomalení růstu. Mimoto byly popsány vzácné případy hypoglykémie a trombocytopenie u novorozenců při jejich expozici blízko termínu porodu. Hydrochlorothiazid může snížit plazmatický objem u matky a uteroplacentární průtok krve.

TRITAZIDE je kontraindikován při kojení.

Ramipril a hydrochlorothiazid jsou vylučovány do mateřského mléka v takové míře, že účinky u kojených dětí jsou pravděpodobné, když se terapeutická dávka ramiprilu a hydrochlorothiazidu podává kojícím matkám. Nejsou k dispozici dostatečné údaje týkající se užívání ramiprilu během kojení a je preferována alternativní léčba s lépe stanoveným bezpečnostním profilem, zejména při kojení novorozenců nebo nedonošených dětí. Hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka. Thiazidy mohou u kojících žen způsobit pokles až potlačení tvorby mléka. Mohou se vyskytnout případy hypersenzitivity na sulfonamidové deriváty, hypokalémie a jádrového ikteru. Protože u obou léčivých látek existuje možnost závažných reakcí u kojených dětí, je nutné se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo léčbu, přičemž je třeba vzít v úvahu důležitost léčby pro matku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Některé nežádoucí účinky (např. příznaky sníženého krevního tlaku, jako je závrať) mohou zhoršit schopnost pacienta soustředit se a reagovat, a proto představují riziko v situacích, kdy jsou tyto schopnosti obzvláště důležité (např. při řízení vozidla nebo obsluze strojů). Může k tomu dojít především na začátku léčby anebo při přecházení z jiných léčivých přípravků na ramipril. Po užití první dávky, stejně jako po prvním užití zvýšené dávky, se doporučuje několik hodin neřídit vozidlo a neobsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnostní profil ramiprilu + hydrochlorothiazidu zahrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytují ve spojení s hypotenzí a/nebo s odvodněním kvůli zvýšené diuréze. Léčivá látka ramipril může vyvolat přetrvávající suchý kašel, zatímco hydrochlorothiazid může zhoršit metabolismus glukózy, lipidů a kyseliny močové. Tyto dvě léčivé látky mají inverzní vliv na hladinu draslíku v séru. K závažným nežádoucím účinkům patří angioedém anebo anafylaktické reakce, poruchy funkce ledvin nebo jater, pankreatitida, závažné kožní reakce a neutropenie/agranulocytóza.

Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány podle následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), neznámé (z dostupných údajů nelze zjistit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

	Časté	Méně časté	Velmi vzácné	Neznámé
<i>Srdeční poruchy</i>		Ischémie myokardu včetně anginy pectoris, tachykardie, arytmie, palpitace, periferní edém		Infarkt myokardu
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		Snížený počet bílých krvinek, snížený počet červených krvinek, pokles hemoglobinu, hemolytická anémie, snížený počet krevních destiček		Selhání kostní dřeně, neutropenie včetně agranulocytózy, pancytopenie, eozinofilie, Hemokoncentrace ve smyslu deplece tekutin

<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolest hlavy, závrať	Vertigo, parestázie, tremor, poruchy rovnováhy, pocit pálení, dysgeuzie, ageuzie		Mozková ischemie včetně mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky, zhoršené psychomotorické schopnosti, parosmie
<i>Poruchy oka</i>		Poruchy zraku včetně rozmazaného vidění, konjunktivitida		Xanthopsie, zvýšené slzení způsobené hydrochlorothiazidem
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>		Tinnitus		Poruchy sluchu
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Neproductivní dráždivý kašel, bronchitida,	Sinusitida, dyspnoe, neprůchodný nos		Bronchospasmus včetně zhoršení astmatu Alveolitida alergická, nekardiogenní plicní edém způsobený hydrochlorothiazidem
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		Zánět gastrointestinálního traktu, poruchy trávení, břišní diskomfort, dyspepsie, gastritida, nausea, zácpa Gingivitida způsobená hydrochlorothiazidem	Zvracení, aftózní stomatitida, glositida, průjem, bolest v horní části břicha, sucho v ústech	Pankreatitida (při užívání ACE inhibitorů byly velmi výjimečně hlášeny případy s fatálním průběhem), zvýšené pankreatické enzymy, angioedém tenkého střeva Sialoadenitida způsobená hydrochlorothiazidem
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		Porucha funkce ledvin včetně akutního selhání ledvin, zvýšené vylučování moči, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi		Zhoršení preexistující proteinurie Intersticiální nefritida způsobená hydrochlorothiazidem
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		Angioedém; velmi výjimečně může být obstrukce dýchacích		Toxická epidermální nekrolýza,

		cest v důsledku angioedému fatální; psoriatiformní dermatitida, hyperhidróza, vyrážka, zejména makulopapulární, pruritus, alopecie		Stevens-Johnsonův syndrom, multiformní erytém, pemfigus, zhoršená psoriáza, exfoliativní dermatitida, fotosenzitivní reakce, onycholýza, pemfigoidní nebo lichenoidní exantém nebo enantém, kopřivka Systémový lupus erythematodes způsobený hydrochlorothiazidem
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>		Myalgie		Artralgie, svalový spasmus Svalová slabost, muskuloskeletální strnulost, tetanus způsobený hydrochlorothiazidem
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Nedostatečně kontrolovaný diabetes mellitus, snížená glukózová tolerance, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená kyselina močová v krvi, zhoršení dny, zvýšené hladiny cholesterolu a/nebo triglyceridů v krvi způsobené hydrochlorothiazidem	Anorexie, snížená chuť k jídlu Snížená hladina draslíku v krvi, žízeň způsobená hydrochlorothiazidem	Zvýšená hladina draslíku v krvi způsobená ramipilem	Snížená hladina sodíku v krvi Glykosurie, metabolická alkalóza, hypochlorémie, hypomagnezémie, hyperkalcémie, dehydratace způsobená hydrochlorothiazidem
<i>Cévní poruchy</i>		Hypotenze, snížený ortostatický krevní tlak, synkopa, zrudnutí		Trombóza při závažné depleci tekutin, vaskulární stenóza, hypoperfúze, Raynaudův fenomén, vaskulitida
<i>Celkové</i>	Únava, asténie	Bolest na hrudi,		

<i>poruchy a reakce v místě aplikace</i>		pyrexie		
<i>Poruchy imunitního systému</i>				Anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce na ramipril nebo anafylaktické reakce na hydrochlorothiazid , zvýšené antinukleární protilátky
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		Cholestatická nebo cytolytická hepatitida (velmi výjimečně s fatálním průběhem), zvýšené hladiny jaterních enzymů a/nebo konjugovaného bilirubinu Kalkulózní cholecystitida způsobená hydrochlorothiazidem		Akutní selhání jater, cholestatická žloutenka, hepatocelulární poškození
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsů</i>		Přechodná erektilní impotence		Snížené libido, gynekomastie
<i>Psychiatrické poruchy</i>		Zhoršená nálada, apatie, úzkost, nervozita, poruchy spánku včetně somnolence		Zmatenost, neklid, poruchy pozornosti

4.9 Předávkování

K příznakům spojeným s předávkováním ACE inhibitory může patřit výrazná periferní vazodilatace (s výraznou hypotenzí, šokem), bradykardie, poruchy elektrolytů, selhání ledvin, srdeční arytmie, porucha vědomí včetně komatu, cerebrální křeče, paréza a paralytický ileus.

U predisponovaných pacientů (např. prostatická hyperplázie) může předávkování hydrochlorothiazidem navodit akutní retenci moče.

Pacienta je třeba důkladně monitorovat, léčba je podpůrná a symptomatická. Navrhovaná opatření zahrnují primární detoxifikaci (výplach žaludku, podání adsorbentů) a opatření pro obnovu hemodynamické stability, včetně podání alfa-1 adrenergických agonistů nebo podání angiotenzinu II (angiotenzinamid). Ramiprilát, aktivní metabolit ramiprilu, se hemodialýzou obtížně odstraňuje z krevního oběhu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ramipril a diuretika, ATC kód: C09BA05.

Mechanismus účinku

Ramipril

Ramiprilát, aktivní metabolit proléčiva ramiprilu, inhibuje enzym dipeptidylkarboxypeptidázu I (synonyma: angiotenzin konvertující enzym, kinináza II). V plazmě a v tkáních tento enzym katalyzuje přeměnu angiotenzinu I na aktivní vazokonstrikční látku angiotenzin II a štěpí aktivní vazodilatátor bradykinin. Snížená tvorba angiotenzinu II a inhibice štěpení bradykininu vede k vazodilataci.

Protože angiotenzin II stimuluje také uvolňování aldosteronu, vyvolává ramiprilát snížení sekrece aldosteronu. Průměrná odpověď na monoterapii ACE inhibitorem byla nižší u pacientů černé pleti (afrokaribská populace) s hypertenzí (obvykle jde o populaci s nízkoreninovou hypertenzí) než u pacientů jiné barvy pleti.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není zcela znám. Inhibuje reabsorpci sodíku a chloridu v distálním tubulu. Zvýšené renální vylučování těchto iontů provází zvýšený odtok moči (zapříčiněný osmotickými vazbami vody).

Zvyšuje se exkrece draslíku a hořčíku, klesá vylučování kyseliny močové.

Možné mechanismy antihypertenzního účinku hydrochlorothiazidu by mohly být: modifikovaná rovnováha sodíku, snížení objemu extracelulární vody a objemu plazmy, změna renálně-vaskulární rezistence, stejně jako snížená odezva na norepinefrin a angiotenzin II.

Farmakodynamické účinky

Ramipril

Podání ramiprilu vyvolává výrazné snížení periferní arteriální rezistence. Obvykle nedochází k velkým změnám v renálním plazmatickém průtoku a v glomerulární filtraci. Podávání ramiprilu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku vleže a vstaje bez kompenzace zvýšením tepové frekvence.

U většiny pacientů dochází po jednorázovém perorálním podání k nástupu antihypertenzního účinku během 1 až 2 hodin, maximálního účinku je obvykle dosaženo během 3 až 6 hodin a obvykle trvá 24 hodin.

Maximální antihypertenzní účinek při kontinuálním podávání ramiprilu je obvykle pozorován po 3 až 4 týdnech. Bylo prokázáno, že antihypertenzní účinek přetrvává při dlouhodobém podávání po dobu 2 let.

Náhlé vysazení ramiprilu nevyvolává rychlý a výrazný vzestup krevního tlaku.

Hydrochlorothiazid

Vylučování vody a elektrolytů začíná přibližně 2 hodiny po užití, dosahuje maxima za 4 hodiny, a trvá 6-12 hodin.

Nástup antihypertenzního účinku se dostaví za 3 až 4 dny a může trvat ještě jeden týden po přerušení léčby.

Snížení krevního tlaku provází mírný vzestup filtrační frakce, renální vaskulární rezistence a plazmatické reninové aktivity.

Současné užívání ramiprilu a hydrochlorothiazidu

V klinických studiích vedla tato kombinace k většímu snížení krevního tlaku než v případech, kdy byla podávána pouze jedna z těchto léčivých látek. Současné užívání ramiprilu a hydrochlorothiazidu má reverzní účinek při ztrátách draslíku, který je spojený s diuretiky, a to pravděpodobně proto, že je zablokován systém renin-angiotenzin-aldosteron. Kombinace ACE inhibitoru s thiazidovým diuretikem vytváří synergický efekt a taktéž snižuje riziko hypokaliémie, které způsobuje samostatně podávané diuretikum.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika a metabolismus

Ramipril

Absorpce

Ramipril se po perorálním podání rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu: maximální plazmatické koncentrace ramiprilu je dosaženo v průběhu jedné hodiny. Na základě údajů analýzy moče je rozsah absorpce nejméně 56 % a absorpce není významně ovlivněna přítomností potravy v gastrointestinálním traktu. Biologická dostupnost aktivního metabolitu ramiprilátu je po perorálním podání 2,5 mg a 5 mg ramiprilu 45 %.

Maximální plazmatické koncentrace ramiprilátu, jediného aktivního metabolitu ramiprilu, je dosaženo 2-4 hodiny po užití ramiprilu. Rovnovážného stavu plazmatické koncentrace ramiprilátu po užití obvyklých dávek ramiprilu jednou denně je dosaženo přibližně čtvrtý den léčby.

Distribuce

Na sérové proteiny se vyvazuje přibližně 73 % ramiprilu a v případě ramiprilátu je to přibližně 56 %.

Metabolismus

Ramipril se téměř úplně metabolizuje na ramiprilát a ester diketopiperazinu, kyselinu diketopiperazinovou a glukuronidy ramiprilu a ramiprilátu.

Eliminace

Metabolity jsou primárně vylučovány ledvinami.

Pokles plazmatické koncentrace ramiprilátu je vícefázový. Pro svou silnou saturovatelnou vazbu na ACE a slabou disociaci z enzymu má ramiprilát prodlouženou terminální eliminační fázi při velmi nízkých plazmatických koncentracích.

Po vícenásobných dávkách ramiprilu podávaných jednou denně byl účinný poločas koncentrace ramiprilátu 13-17 hodin po dávkách 5-10 mg a delší po nižších dávkách 1,25-2,5 mg. Tento rozdíl souvisí se saturovatelnou kapacitou enzymu vázat ramiprilát.

Při jednorázové perorální dávce ramiprilu je hladina ramiprilu a jeho metabolitu v mateřském mléku nedetekovatelná. Účinek opakovaných dávek však není znám.

Pacienti se selháním ledvin (viz bod 4.2)

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin je renální exkrece ramiprilátu snížena a renální clearance ramiprilátu proporcčně souvisí s clearance kreatininu. To má za následek zvýšenou plazmatickou koncentraci ramiprilátu, která klesá pomaleji než u pacientů s normální funkcí ledvin.

Pacienti se zhoršenou funkcí jater (viz bod 4.2)

U pacientů se zhoršenou funkcí jater je metabolismus ramiprilu na ramiprilát opožděný kvůli snížené aktivitě jaterních esteráz a plazmatická hladina ramiprilu je u těchto pacientů zvýšená. Maximální koncentrace ramiprilátu u těchto pacientů se však neliší od pacientů s normální funkcí jater.

Hydrochlorothiazid

Absorpce

Po perorálním podání se z gastrointestinálního traktu absorbuje přibližně 70 % hydrochlorothiazidu. Maximální koncentrace hydrochlorothiazidu je dosaženo za 1,5 až 5 hodin.

Distribuce

Přibližně 40% hydrochlorothiazidu se váže na plazmatické proteiny.

Metabolismus

Hydrochlorothiazid je v zanedbatelné míře metabolizován v játrech.

Eliminace

Hydrochlorothiazid se vylučuje téměř úplně (více než 95%) renální cestou v nezměněné podobě. Po perorálním podání jednorázové dávky se 50 až 70% vyloučí do 24 hodin. Poločas eliminace je 5 až 6 hodin.

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin (viz bod 4.2)

Vylučování hydrochlorothiazidu ledvinami je u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin snižené a renální clearance hydrochlorothiazidu proporcčně souvisí s clearance kreatininu. Tento fakt způsobuje vysokou koncentraci hydrochlorothiazidu v plasmě, která klesá pomaleji než u pacientů s normální funkcí ledvin.

Pacienti se zhoršenou funkcí jater (viz bod 4.2)

Při cirhóze jater nebyly zaznamenány žádné relevantní změny ve farmakokinetice hydrochlorothiazidu. Farmakokinetické studie u pacientů se selháním srdce nejsou k dispozici.

Ramipril a hydrochlorothiazid

Současné podávání ramiprilu a hydrochlorothiazidu nemá žádný vliv na biologickou dostupnost jednotlivých složek. Kombinovaná tableta může být považována za bioekvivaletní lékům obsahujícím každou složku samostatně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kombinace ramiprilu a hydrochlorothiazidu nevykazovala při podávání potkanům a myším žádnou akutní toxickou aktivitu až do dávky 10 000 mg/kg. Ve studiích na potkanech a opicích byly zjištěny jen změny hodnot elektrolytů po opakovaném podávání.

S kombinací léčivých látek nebyly provedeny žádné studie zaměřené na mutagenitu a kancerogenitu, neboť samostatně podávané látky nevykazují žádné riziko.

Reprodukční studie na potkanech a králících prokázaly o něco vyšší toxicitu kombinace léčivých látek, než je toxicita obou látek jednotlivě. Studie však neodhalily žádný teratogenní účinek použité kombinace léčivých látek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

[Má být vyplněno národně]

6.2. Inkompatibility

[Má být vyplněno národně]

6.3. Doba použitelnosti

[Má být vyplněno národně]

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

[Má být vyplněno národně]

6.5. Druh obalu a velikost balení

[Má být vyplněno národně]

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I – Má být vyplněno národně]
{Název a adresa}
{tel}
{fax}
{e-mail}

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Má být vyplněno národně]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[Má být vyplněno národně]

10. DATUM REVIZE TEXTU

[Má být vyplněno národně]

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TRITAZIDE a související názvy (viz Příloha I) 2,5 mg/12,5 mg tablety

TRITAZIDE a související názvy (viz Příloha I) 5 mg/12,5 mg tablety

TRITAZIDE a související názvy (viz Příloha I) 5 mg/25 mg tablety

[Viz Příloha I – má být vyplněno národně]

ramiprilum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

[Má být vyplněno národně]

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

[Má být vyplněno národně]

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Tableta

[Má být vyplněno národně]

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K perorálnímu podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ
--

[Má být vyplněno národně]

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[Viz Příloha I – má být vyplněno národně]

{Název a adresa}

{Tel}

{fax}

{e-mail}

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Má být vyplněno národně]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Má být vyplněno národně]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Má být vyplněno národně]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

[Má být vyplněno národně]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

TRITAZIDE a související názvy (viz Příloha I) 2,5 mg/12,5 mg tablety

TRITAZIDE a související názvy (viz Příloha I) 5 mg/12,5 mg tablety

TRITAZIDE a související názvy (viz Příloha I) 5 mg/25 mg tablety

[Viz Příloha I – má být vyplněno národně]

ramiprilum/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I – má být vyplněno národně]

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

TRITAZIDE a související názvy (viz Příloha I) 2,5 mg/12,5 mg tablety
TRITAZIDE a související názvy (viz Příloha I) 5 mg/12,5 mg tablety
TRITAZIDE a související názvy (viz Příloha I) 5 mg/25 mg tablety

[Viz Příloha I – má být vyplněno národně]

ramiprilum/hydrochlorothiazidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je TRITAZIDE a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete TRITAZIDE užívat
3. Jak se TRITAZIDE užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak TRITAZIDE uchovávat
6. Další informace

1. CO JE TRITAZIDE A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

TRITAZIDE je kombinací dvou léčivých látek, ramiprilu a hydrochlorothiazidu.

Ramipril patří do skupiny léků nazývaných ACE inhibitory (inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin). Účinkuje takto:

- snižuje ve Vašem těle tvorbu látek, které zvyšují krevní tlak
- uvolňuje a rozšiřuje Vám krevní cévy
- ulehčuje Vašemu srdci udržování krevního oběhu v těle.

Hydrochlorothiazid patří do skupiny léků zvaných thiazidová diuretika („odvodňovací tablety“). Zvyšuje množství vody (moči), kterou Vaše tělo vyprodukuje. Tímto způsobem se snižuje krevní tlak.

TRITAZIDE se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku. Obě léčivé látky snižují Váš krevní tlak. Používají se společně v případech, kdy léčba jednotlivými látkami nebyla účinná.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE TRITAZIDE UŽÍVAT

Neužívejte TRITAZIDE:

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na ramipril, hydrochlorothiazid nebo na kteroukoli další složku přípravku TRITAZIDE (viz bod 6).
- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na léčivé přípravky podobné TRITAZIDE (jiné ACE inhibitory nebo léčivé přípravky odvozené od sulfonamidů).

Příznakem alergické reakce může být vyrážka, obtíže s polykáním nebo s dýcháním, otok rtů, tváře, hrdla nebo jazyka.

- jestliže jste někdy měl(a) závažnou alergickou reakci, tzv. „angioedém“. Příznakem může být svědění, kopřivka, červené skvrny na rukou, nohou anebo na hrdle, otok hrdla a jazyka, otok okolo očí a rtů, potíže s dýcháním nebo s polykáním.
- pokud chodíte na dialýzu nebo na jiný druh krevní filtrace. Léčba přípravkem TRITAZIDE pro Vás nemusí být vhodná v závislosti na tom, jaký přístroj se při dialýze používá
- pokud máte závažné potíže s játry
- pokud máte abnormální množství solí (vápník, draslík, sodík) v krvi
- pokud máte potíže s ledvinami, spočívající ve sníženém zásobování ledvin krví (tzv. renální arteriální stenóza)
- v období **posledních 6 měsíců těhotenství** (viz bod níže “Těhotenství a kojení”)
- pokud kojíte (viz bod níže “Těhotenství a kojení”).

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, neužívejte TRITAZIDE. Nejste-li si jistý(á), zeptejte se svého lékaře dříve, než začnete TRITAZIDE užívat.

Zvláštní opatrnosti při použití TRITAZIDE je zapotřebí

Dříve než začnete užívat tento lék, ověřte si u svého lékaře:

- jestli nemáte problém se srdcem, játry nebo ledvinami
- jestli nemáte velký úbytek solí nebo tekutin v těle (způsobený zvracením, průjmem, větším pocením než obvykle, dietou s omezeným příjmem solí, dlouhodobým užíváním diuretik (odvodňovací tablety) nebo dialýzou)
- jestli nebudete muset podstoupit léčbu na snížení alergie na štípnutí včelou nebo vosou (desenzibilizace)
- zda Vám nebude v dohledné době podáváno anestetikum. Podává se kvůli operaci nebo zubnímu zákroku. Může být zapotřebí přerušit léčbu přípravkem TRITAZIDE jeden den předem - poraďte se proto se svým lékařem
- zda nemáte v krvi vysoké množství draslíku (prokazuje se krevními testy)
- jestli nemáte kolagenní onemocnění cév, jako je sklerodermie nebo systémový lupus erythematoses
- pokud si myslíte, že jste těhotná (nebo byste mohla otěhotnět), musíte o tom informovat lékaře. Po dobu prvních tří měsíců těhotenství se užívání přípravku TRITAZIDE nedoporučuje a jeho užívání po 3. měsíci těhotenství může způsobit závažné poškození Vašeho dítěte (viz bod níže „Těhotenství a kojení“).

Děti

U dětí a dospívajících ve věku do 18 let se užívání přípravku TRITAZIDE nedoporučuje, protože u této věkové skupiny pacientů nikdy nebyl používán.

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného nebo si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře dříve, než začnete TRITAZIDE užívat.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu (včetně rostlinných přípravků). Je to kvůli tomu, že TRITAZIDE může ovlivnit způsob účinku jiných léků a současně některé léky mohou ovlivnit způsob účinku TRITAZIDE.

Jestliže užíváte některý z následujících léků, oznamte to, prosím, svému lékaři. Tyto léky mohou zeslabit účinek přípravku TRITAZIDE.

- Léčivé přípravky, které se užívají k úlevě od bolesti a proti zánětu (např. nesteroidní protizánětlivé léky (tzv. NSAIDs), jako je ibuprofen nebo indometacin a kyselina acetylsalicylová)

- Léčivé přípravky, které se užívají k léčbě nízkého krevního tlaku, šoku, srdečního selhání, astmatu nebo alergií, jako je například efedrin, noradrenalin nebo adrenalin. Lékař Vám zkontroluje krevní tlak.

Jestliže užíváte některý z následujících léků, oznamte to, prosím, svému lékaři. Tyto léky mohou při současném užívání s TRITAZIDE zvýšit pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků.

- Léčivé přípravky, které se užívají k úlevě od bolesti a proti zánětu (např. nesteroidní protizánětlivé léky (tzv. NSAIDs), jako je ibuprofen nebo indometacin a kyselina acetylsalicylová)
- Léčivé přípravky, které mohou snížit množství draslíku ve Vaší krvi. To zahrnuje léky na zácpu, diuretika (odvodňovací tablety), amfotericin B (používá se k léčbě mykotických infekcí) a ACTH (používá se pro zjištění, zda Vaše nadledviny správně fungují)
- Protinádorové léky (chemoterapie)
- Léky na srdce, které upravují např. problémy se srdečním tepem
- Léky, které brání organismu odmítnout orgány po transplantaci, například cyklosporin
- Diuretika (odvodňovací tablety), jako je například furosemid
- Léky, které Vám mohou zvýšit množství draslíku v krvi, například spironolakton, triamteren, amilorid, draselné soli a heparin (na ředění krve)
- Steroidní léky proti zánětu, jako je např. prednisolon
- Doplnky vápníku
- Alopurinol (používá se na snížení hladiny kyseliny močové v krvi)
- Prokainamid (používá se při problémech se srdečním rytmem).
- Kolestyramin (pro snížení tuků v krvi)
- Karbamazepin (na epilepsii).

Jestliže užíváte některý z následujících léků, oznamte to, prosím, svému lékaři. TRITAZIDE může mít vliv na jejich účinek.

- Léky na cukrovku, jako jsou například ústy podávané léky snižující hladinu cukru v krvi a inzulín. TRITAZIDE může snížit množství cukru v krvi. Pečlivě si sledujte hladinu cukru v krvi po dobu užívání léku TRITAZIDE.
- Lithium (používá se při problémech s duševním zdravím). TRITAZIDE Vám může zvýšit množství lithia v krvi. Lékař Vám musí důkladně sledovat hladinu lithia v krvi.
- Léky snižující napětí svalů
- Chinin (na malárii)
- Léky, které obsahují jód – mohou být používány např. v nemocnicích při snímkování (rentgen)
- Penicilin (na infekce)
- Léky k ředění krve, které se polykají (tzv. perorální antikoagulační), např. warfarin.

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného (nebo si nejste jistý(á)), řekněte to svému lékaři dříve, než začnete TRITAZIDE užívat.

Testy

Konzultujte užívání léku se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Jestliže máte podstoupit vyšetření příštítných tělísek. TRITAZIDE může ovlivnit výsledky vyšetření.
- Jestliže sportujete a máte podstoupit dopingový test. TRITAZIDE může pozitivně ovlivnit výsledek testu.

Užívání TRITAZIDE s jídlem a alkoholem

- Konzumace alkoholu při léčbě přípravkem TRITAZIDE může způsobit, že budete pociťovat závrať nebo se Vám bude točit hlava. Jestliže potřebujete vědět, kolik alkoholu můžete zkonsumovat v období, kdy užíváte TRITAZIDE, proberte to se svým lékařem, protože alkohol může znásobit účinek léků snižujících krevní tlak.
- TRITAZIDE se může užívat spolu s jídlem nebo bez jídla.

Těhotenství a kojení

Pokud si myslíte, že jste těhotná (nebo byste mohla otěhotnět), musíte o tom informovat lékaře. Po dobu prvních 12 týdnů těhotenství se TRITAZIDE nemá užívat a po 13. týdnu těhotenství jej dokonce nesmíte užívat vůbec, protože jeho užívání v těhotenství může být pro Vaše dítě škodlivé. Otěhotníte-li během léčby přípravkem TRITAZIDE, okamžitě to řekněte svému lékaři. Přechod na jinou vhodnou alternativní léčbu se má uskutečnit ještě před plánovaným otěhotněním.

Pokud kojíte, nesmíte TRITAZIDE užívat.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při léčbě přípravkem TRITAZIDE můžete pociťovat závrať. Je to pravděpodobnější na začátku léčby přípravkem TRITAZIDE, nebo pokud začínáte užívat vyšší dávku. Pokud se u Vás vyskytne závrať, neřídte ani neobsluhujte žádné stroje.

3. JAK SE TRITAZIDE UŽÍVÁ

Vždy užívejte TRITAZIDE přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Užívání tohoto léčivého přípravku

- Lék užívejte ústy každý den ve stejnou denní dobu, nejlépe ráno.
- Tablety spolkněte a zapijte je tekutinou.
- Tablety nedrtěte ani nežvýkejte.

Jaké množství léku je třeba užívat

Léčba vysokého krevního tlaku

Lékař Vám bude denní dávku upravovat, dokud nebude Váš krevní tlak pod kontrolou.

Starší pacienti

Lékař Vám sníží úvodní dávku a léčbu Vám bude upravovat pomaleji.

Jestliže jste užil(a) více TRITAZIDE, než jste měl(a)

Informujte svého lékaře nebo se odeberte rovnou na pohotovost do nejbližší nemocnice. Cestou do nemocnice neřídte – požádejte někoho o odvoz, nebo si zavolejte sanitku. Vezměte si s sebou balení léku, aby lékař věděl, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít TRITAZIDE

- Jestliže vynecháte dávku, užijte až dávku, která má následovat, a to v obvyklém čase.
- Neužívejte dvojnásobnou dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i TRITAZIDE nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte užívat TRITAZIDE a jděte rovnou k lékaři, pokud zpozorujete jakýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků – možná bude nutné poskytnout Vám neodkladnou lékařskou pomoc:

- Otok tváře, rtů nebo hrdla, což může způsobit obtíže s polykáním nebo s dýcháním, stejně jako svědění a vyrážka. Může se jednat o příznaky těžké alergické reakce na TRITAZIDE.
- Závažné kožní reakce, ke kterým patří vyrážka, vředy v ústech, zhoršení stávajícího kožního onemocnění, zčervenání, puchýře anebo olupování kůže (jako je Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza nebo multifonní erytém).

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte:

- Zrychlený srdeční tep, nepravidelný nebo zesílený srdeční tep (palpitace), bolest na hrudi, tlak na hrudníku nebo těžší problémy včetně srdečního záchvatu a mozkové příhody
- Ztížené dýchání, kašel a horečku trvající 2-3 dny a nechutenství. Může jít o příznaky plicních problémů včetně zápalu plic.
- Snadno se tvořící modřiny, krvácení trvající delší dobu než obvykle, jakékoli krvácení (např. krvácení z dásní), skvrny na kůži skládající se z červených teček nebo častější výskyt infekcí než obvykle, bolest v krku a horečku, pocit únavy, mdloby, závrať nebo bledost pokožky. Může jít o příznaky problémů s krví nebo kostní dření.
- Silnou bolest žaludku, která může vystřelovat do zad. Může to být příznak pankreatitidy (zánět slinivky břišní).
- Horečku, zimnici, únavu, ztrátu chuti k jídlu, bolest žaludku, pocit na zvracení, zežloutnutí kůže nebo očí (žloutenka). Může jít o příznaky problémů s játry, jako je např. hepatitida (zánět jater) nebo poškození jater.

Další nežádoucí účinky jsou:

Pokud některý nežádoucí účinek přechází do těžší formy nebo trvá déle než několik dní, řekněte to, prosím, svému lékaři.

Časté (postihují méně než 1 z 10 pacientů)

- Bolest hlavy nebo pocit slabosti a únavy
- Pocit závratí. Výskyt je pravděpodobnější na začátku léčby přípravkem TRITAZIDE nebo když začnete užívat vyšší dávku.
- Suchý, dráždivý kašel nebo zánět průdušek (bronchitida)
- Vyšší hladina cukru v krvi, než je obvyklé – prokazuje se krevními testy. Pokud máte cukrovku, může se zhoršit.
- Více kyseliny močové nebo větší množství tuků v krvi, než je obvyklé – prokazuje se krevními testy.
- Bolestivé, zarudlé a oteklé klouby.

Méně časté (postihují méně než 1 ze 100 pacientů)

- Kožní vyrážka, která může i nemusí vyčnívat z kůže
- Zčervenání, mdloby, hypotenze (abnormálně nízký krevní tlak), zejména pokud se rychle postavíte anebo si rychle sednete
- Problémy s rovnováhou (vertigo)
- Svědění nebo neobvyklý pocit na kůži, jako např. necitlivost, brnění, píchání nebo pálení na kůži (parestézie)
- Ztráta chuti nebo změna vnímání chuti
- Poruchy spánku
- Depresivní, úzkostné pocity, větší nervozita nebo třes než obvykle
- Ucpaný nos, zánět dutin (sinusitida), zkrácený dech
- Zánět dásní (gingivitida), otok úst
- Červené, svědicí, oteklé oči nebo slzení
- Zvonění v uších
- Rozmazané vidění
- Vypadávání vlasů
- Bolest na hrudníku
- Bolest svalů

- Zápcha, bolest žaludku nebo střev
- Špatné trávení nebo pocit na zvracení
- Vylučování většího množství tekutiny (moči) za den, než je obvyklé
- Intenzivnější pocení než obvykle nebo pocit žízně
- Ztráta chuti k jídlu (anorexie) nebo snížení chuti k jídlu, snížený pocit hladu
- Zrychlený nebo nepravidelný srdeční tep
- Oteklé ruce a nohy. Může jít o příznak toho, že Vaše tělo zadržuje více vody než obvykle.
- Horečka
- Impotence u mužů
- Pokles počtu červených krvinek, bílých krvinek nebo krevních destiček nebo množství hemoglobinu – prokazuje se krevními testy
- Změna funkce jater, slinivky břišní nebo ledvin prokázaná krevním testem
- Méně draslíku v krvi (prokázané krevními testy) než obvykle

Velmi vzácné (postihují méně než 1 z 10 000 pacientů)

- Zvracení, průjem nebo pálení žáhy
- Červený oteklý jazyk nebo sucho v ústech
- Více draslíku v krvi (prokázané krevními testy) než obvykle.

Další hlášené nežádoucí účinky:

Pokud některý z následujících nežádoucích účinků přechází do těžší formy nebo trvá déle než několik dní, řekněte to, prosím, svému lékaři.

- Problémy se soustředěním, pocit neklidu nebo zmatenosti
- Prsty na rukou a nohou mění barvu, pokud jsou studené, a když se posléze opět zahřejí, brní nebo jsou bolestivé (Raynaudův fenomén)
- Zvětšení prsů u mužů
- Vznik krevních sraženin
- Poruchy sluchu
- Slzení očí v menší míře než obvykle
- Vidění do žluta
- Dehydratace
- Otok, bolest a zčervenání tváře (zánět slinné žlázy)
- Otok střeva, tzv. “intestinální angioedém”, který se projevuje bolestí břicha, zvracením a průjmem
- Větší citlivost na sluneční záření než obvykle
- Silné popraskání nebo odlupování kůže, svědění, boulovitá vyrážka nebo jiné kožní reakce, jako je červená vyrážka na tvářích a na čele
- Kožní vyrážka nebo vznik modřin
- Skvrny na kůži a studené končetiny
- Problémy s nehty ((například uvolňování nebo odlučování nehtů z nehtového lůžka)
- Strnulost těla nebo neschopnost hýbat čelistmi (tetanus)
- Slabost nebo křeče ve svalech
- Snížená sexuální touha u mužů i žen
- Krev v moči. Může být příznakem problémů s ledvinami (intersticiální nefritida)
- Více cukrů v moči než je obvyklé
- Zvýšené množství určitého typu bílých krvinek (eozinofilie) – zjistí se krevními testy
- Příliš malé množství krvinek v krvi (pancytopenie) – zjistí se krevními testy
- Změny množství iontů (solí), jako je sodík, vápník, hořčík a chlorid v krvi – zjistí se krevními testy
- Zpomalené nebo zhoršené reakce
- Změny vnímání vůně
- Ztížené dýchání nebo zhoršení astmatu

Pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK TRITAZIDE UCHOVÁVAT

[Má být vyplněno národně]

6. DALŠÍ INFORMACE

Co TRITAZIDE obsahuje

[Má být vyplněno národně]

Jak TRITAZIDE vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety

[Má být vyplněno národně]

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[Viz Příloha I - má být vyplněno národně]

{Název a Adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Léčivý přípravek je schválen v členských státech Evropského hospodářského prostoru (EHP) pod následujícími názvy:

Rakousko:

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

Belgie:

Tritazide 5 mg/25 mg tabletten/comprimés/Tabletten

Bulharsko:

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

Kypr:

Triatec Plus 5 mg/25 mg δισκία

Česká republika

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

Dánsko:

Triatec Comp 5 mg/25 mg tabletter

Estonsko:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletid

Cardace Plus 5 mg/25 mg tabletid

Finsko:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletit

Francie:

Cotriatec 5 mg/25 mg comprimés

Německo:

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

Řecko:

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

Maďarsko:

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

Irsko:

Tritazide tablets 2.5 mg/12.5 g

Itálie:

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

Lucembursko:

Tritazide 5/25 mg tabletten/comprimés/Tabletten

Holandsko:

Tritazide 5 mg/25 mg tabletten

Polsko:

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

Portugalsko:

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

Rumunsko:

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

Slovenská republika:

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

Slovinsko:

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

Švédsko:

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

Tato příbalová informace neobsahuje všechny údaje o Vašem léku. Pokud máte jakékoli otázky nebo si něčím nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

