

BILAG I

**LISTE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE,
ADMINISTRATIONSVEJE, INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN I
MEDLEMSLANDENE**

<u>Medlemsland EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelsen</u>	<u>(Lokalt) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Administrations- vej</u>
Østrig	SANOFI-AVENTIS GMBH OSTERREICH SATURN Tower Leonard-Bernstein-Straße 10 A-1220 Vienna Østrig	Tritazide 25 mg/125 mg Tabletten Tritazide 5 mg/25 mg Tabletten	2,5 mg /12,5 mg 5 mg/25mg	Tabletter	Oral
Østrig	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Østrig	HYPREN PLUS HYPREN PLUS FORTE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletter	Oral
Belgien	Sanofi-aventis Belgien Culliganlaan 1C 1831 Diegem Belgien	TRITAZIDE 5 mg – 25 mg, Tabletten	5mg /25mg	Tabletter	Oral
Bulgarien	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main, Tyskland	TRITACE 2.5 PLUS	2.5 mg /12.5mg	Tabletter	Oral
Bulgarien	SANOFI-AVENTIS BULGARIEN EODD Alexandar Stamboliyski blvd. 103 office building Sofia Tower, fl. 8, Sofia 1303 Bulgarien	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletter	Oral
Cypern	SANOFI-AVENTIS CYPERN LTD 14, Charalambou Mouskou street 2015 – Nicosia Cypern	TRIA TEC PLUS	5mg /25mg	Tabletter	Oral
Tjekkiet	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 2590/33c 16000 Praha 6 Tjekkiet	TRITAZIDE 2.5/12.5mg TRITAZIDE 5/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletter	Oral
Danmark	sanofi-aventis Denmark A/S	TRIA TEC COMP	5mg/25mg	Tabletter	Oral

<u>Medlemsland EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelsen</u>	<u>(Lokalt) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Administrations- vej</u>
	Slotsmarken 13 2970 Hørsholm Danmark				
Estland	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH 65926 Frankfurt am Main Tyskland	CARDACE COMP	2.5 mg /12.5mg	Tabletter	Oral
Estland	SANOFI-AVENTIS ESTONIA OÜ Pärnu mnt. 139 E/2 11317 Tallinn Tyskland	CARDACE PLUS	5 mg/25mg	Tabletter	Oral
Finland	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Finland	CARDACE COMP	2.5 mg /12.5mg	Tabletter	Oral
Frankrig	SANOFI-AVENTIS Frankrig 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris Frankrig	COTRIATEC	5mg/12.5mg	Tabletter	Oral
Tyskland	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Tyskland	Delix 2,5 plus Delix 5 plus	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletter	Oral
Tyskland	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Tyskland	Ramilich comp 2.5 mg /12.5 mg Taletten Ramilich comp 5 mg / 25 mg Tabletten	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletter	Oral
Tyskland	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Tyskland	RamiWin comp 2.5 mg/12.5 mg Tabletten RamiWin comp 5 mg/25 mg Tabletten	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletter	Oral
Tyskland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel	Vesdil 2.5 Plus Vesdil 5 Plus	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletter	Oral

<u>Medlemsland EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelsen</u>	<u>(Lokalt) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Administrations- vej</u>
	Tyskland				
Grækenland	SANOFI-AVENTIS AEBE 348, Syggrou Avenue Building A 176-74 Kallithea Grækenland	TRIAEC PLUS TRIAEC PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletter	Oral
Ungarn	SANOFI-AVENTIS PRIVATE CO LTD H-1045 Budapest Tó u. 1.-5. Ungarn	TRITACE HCT 2.5/12.5 Tabletta TRITACE HCT 5/25 Tabletta	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletter	Oral
Ungarn	Zentiva HU Kft Népfürdő u.22 1138 Budapest Ungarn	RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 5mg/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletter	Oral
Island	-				
Irland	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irland	TRITAZIDE Tablets 2.5mg/12.5mg	2.5 mg /12.5mg	Tabletter	Oral
Italien	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Italien	TRIAEC HCT 2.5 TRIAEC HCT 5	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletter	Oral
Italien	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Italien	RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 5mg/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletter	Oral
Italien	AstraZeneca S.p.A Palazzo Volta Via Frankrigsco Sforza 20080 Basiglio (MI) Italien	UNIPRIL DIUR 2.5 mg + 12.5 mg compresse UNIPRILDIUR 5mg + 25 mg comprese	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletter	Oral
Italien	POLIFARMA SPA	IDROQUARK	2.5 mg /12.5mg	Tabletter	Oral

<u>Medlemsland EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelsen</u>	<u>(Lokalt) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Administrations- vej</u>
	Viale dell'Arte 69 00144 Roma Italien	IDROQUARK	5 mg/25mg		
Letland	-				
Lithauen	-				
Luxembourg	Sanofi-aventis Belgien Culliganlaan 1C 1831 Diegem Belgien	TRITAZIDE	5mg /25mg	Tabletter	Oral
Malta	-				
Holland	SANOFI-AVENTIS NETHERLANDS B.V. Kampenringweg 45 D-E (toren D en E) NL-2803 PE Gouda The Netherlands P.O. Box 2043 NL-2800 BD Gouda Holland	TRITAZIDE Tabletten 5mg/25mg	5mg/25mg	Tabletter	Oral
Norge	-				
Polen	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main Tyskland	TRITACE 2.5 COMB TRITACE 5 COMB	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletter	Oral
Portugal	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	RAMICOR D 2.5 RAMICOR D 5	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletter	Oral
Portugal	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a.	TRIA TEC COMPOSTO TRIA TEC COMPOSTO	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletter	Oral

<u>Medlemsland EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelsen</u>	<u>(Lokalt) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Administrations- vej</u>
	Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	FORTE			
Romanien	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Tyskland	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletter	Oral
Slovakiet	SANOFI-AVENTIS SLOVAKIA s.r.o., Žilinská 7-9 81105 Bratislava Slovakiet	TRITAZIDE TRITAZIDE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletter	Oral
Slovenien	SANOFI-AVENTIS D.O.O. Dunajska cesta 119 1000 Ljubljana Slovenien	TRITAZIDE 2.5 5 mg/ 12,5 mg Tabletter TRITAZIDE 5 mg/ 25 mg Tabletter	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletter	Oral
Spanien	-				
Sverige	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma Sverige	TRIAEC COMP MITE TRIAEC COMP	2.5 mg /12.5mg 5 mg /25mg	Tabletter	Oral
England	-				

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF EMEA**

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF TRITAZIDE OG TILKNYTTETE NAVNE (SE BILAG I)

Tritazide indeholder ramipril, en andengenerations non-sulfhydryl angiotensinkonverterende enzymhæmmer (ACE-I), og hydrochlorothiazid (HCTZ), et thiazid-diuretikum. Tritazide stod på den liste over produkter, for hvilke produktresuméerne skulle harmoniseres, som CMD(h) havde udarbejdet i henhold til artikel 30, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, da produktresuméet for ovennævnte lægemiddel ikke er det samme i de forskellige medlemsstater, Island og Norge.

Kritisk vurdering

CHMP har vurderet en række områder, hvor der fandtes uoverensstemmelser i produktinformationen for Tritazide, og en revideret produktinformation blev vedtaget. Følgende hovedområder skulle harmoniseres:

4.1 Terapeutisk indikation

Kombinationen er indiceret til behandling af hypertension i alle medlemsstater, hvor produktet er godkendt. Termer som essentiel hypertension, arteriel hypertension og arteriel essentiel hypertension bruges dog også. CHMP påpegede, at denne indikation kun omfatter essentiel hypertension, og indikationerne udgør tillægsbehandling efter mislykket monoterapi.

Kombinationen 2,5 mg/12,5 mg medførte større fald i blodtrykket end behandling med enkeltkomponenter, og kombinationen af 5 mg/25 mg havde en bedre terapeutisk effekt, end når dosis af ramipril blev fordoblet til 10 mg.

I betragtning af, at der ikke er nogen større problemer i forhold til sikkerhed, effekt og kliniske bivirkninger i forbindelse med kombinationen ramipril/HCTZ hos patienter, der ikke responderer på HCTZ og ramipril alene, vedtog CHMP følgende to harmoniserede formuleringer af indikationer:

- *Behandling af essentiel hypertension*
- *Denne fastdosiskombination er indiceret til patienter, hvis blodtryk ikke kan kontrolleres tilfredsstillende ved hjælp af ramipril eller hydrochlorothiazid alene.*

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

I de fleste tilfælde er initialdosis ens, men der er forskelle i forbindelse med den efterfølgende titrering (både i forhold til hyppigheden af øgning og maksimal daglig dosis).

Da der kun findes få undersøgelsesdata omhandlende titreringsprocessen for denne kombination, er doseringsanvisningen blevet ændret. CHMP har vedtaget den harmoniserede formulering:

"Dosis skal fastlægges efter individuel vurdering af patientprofilen (se pkt. 4.4) og blodtrykskontrol. Behandling med den faste kombination af ramipril og hydrochlorothiazid anbefales sædvanligvis efter dosistitrering med en af enkeltkomponenterne.

TRITAZIDE og tilknyttede navne bør påbegyndes ved den mindst mulige dosis. Om nødvendigt kan dosis gradvist øges for at opnå det ønskede blodtryk. De maksimale tilladte doser er 10 mg ramipril og 25 mg hydrochlorothiazid dagligt."

4.3 Kontraindikationer

Størstedelen af kontraindikationerne vedrører brugen af ramipril som komponent i Tritazide. De er udvidet til også at omfatte kontraindikationerne for HCTZ. Der var dog visse kontraindikationer, hvor HCTZ fremgik af lokale produktresuméer og ikke fremgik af det harmoniserede produktresumé. Der var yderligere kontraindikationer i lokale produktresuméer, såsom akut hypertension og primær aldosteronisme. De er dog ikke kontraindikationer, men snarere ikkeindikationer i Europa.

CMPH vedtog den harmoniserede formulering af kontraindikationerne:

- *Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for andre angiotensinkonverterende enzymhæmmere (ACE-I), hydrochlorothiazid, andre thiazid-diuretika, sulfonamider eller et eller flere af hjælpestofferne i TRITAZIDE og tilknyttede navne (se pkt. 6.1)*

- Tidligere arveligt eller idiopatisk angioødem
- Ekstrakorporale behandlinger, som medfører kontakt med blod med negativt ladede overflader (se pkt. 4.5)
- Signifikant bilateral nyrearteriestenose eller nyrearteriestenose i en enkelt fungerende nyre
- Graviditet i andet og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Amning (se pkt. 4.6)
- Svært nedsat nyrefunktion med en kreatininclearance på under 30 ml/min. hos patienter, der ikke er i dialysebehandling
- Klinisk relevante elektrolytforstyrrelser, som kan forværre den efterfølgende behandling med TRITAZIDE (se pkt. 4.4)
- Svært nedsat leverfunktion, leverencefalopati.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

CHMP inkluderede i dette afsnit advarslen om primær hyperaldosterisme og vedtog derfor den følgende harmoniserede formulering: *"Kombinationen af ramipril og hydrochlorothiazid udgør ikke et behandlingstilbud mod primær hyperaldosterisme. Hvis ramipril og hydrochlorothiazid anvendes til en patient med primær hyperaldosterisme, kræver det omhyggelig overvågning af kalium-plasma-niveauet"*.

CHMP bemærkede desuden, at det er vigtigt at få indført et afsnit om hoste i overensstemmelse med advarslen i forbindelse med de tidligere harmoniserede ACE-hæmmere, og vedtog derfor følgende: *"Der er rapporteret hoste ved brug af ACE-hæmmere. Det er karakteristisk for hosten, at den er nonproduktiv, vedvarende og ophører ved seponering af behandlingen. ACE-hæmmerinduceret hoste skal overvejes som en del af den differentiale diagnose ved hoste"*.

CHMP vedtog desuden en harmoniseret formulering om graviditet og amning under dette punkt (se produktresuméet).

4.5 Interaktion

Listen over produkter, som interagerer eller kan interagere med Tritazide, er acceptabel. CMPH vedtog de foreslåede interaktioner under dette punkt.

4.6 Graviditet og amning

CHMP anbefalede kun en kontraindikation for graviditetens andet og tredje trimester i overensstemmelse med ordlyden fra arbejdsgruppen vedrørende lægemiddelovervågning i forbindelse med brug af ACE-I under graviditet. Virksomheden rejste imidlertid tvivl om dette synspunkt og foreslog en kontraindikation under hele graviditeten baseret på data fra graviditetsregistret for ramipril.

Den tekst, som er vedtaget i arbejdsgruppen vedrørende lægemiddelovervågning for denne advarsel, opmuntrer ikke til eller foreslår at anvende ACE-hæmmere under graviditetens første trimester. Tværtimod skal den ordinerende læge, så snart graviditeten påvises, ophøre med at anvende ACE-hæmmere og om nødvendigt så snart som muligt ændre behandlingen til andre anti-hypertensive lægemidler. Denne ændring af teksten skal sikre, at der ikke tilrådes til omgående provokeret abort, hvilket der ikke er grundlag for på baggrund af de kliniske erfaringer, der er indsamlet indtil nu.

CHMP vedtog således en harmoniseret formulering i overensstemmelse med arbejdsgruppen vedrørende lægemiddelovervågnings formulering omkring brugen af ACE-I under graviditet. CHMP vedtog således en harmoniseret formulering i henhold til arbejdsgruppen vedrørende lægemiddelovervågnings anbefalinger: *"Tritazide anbefales ikke under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4) og er kontraindiceret under graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3)"*.

Epidemiologiske tegn på risiko for teratogenicitet efter eksponering for ACE-hæmmere under graviditetens første trimester har ikke været entydige, men en mindre stigning i risikoen kan ikke udelukkes. Medmindre fortsat ACE-hæmmer-terapi skønnes nødvendig, skal patienter, der planlægger graviditet, skifte til alternativ antihypertensiv behandling med bedre sikkerhedsprofiler for brug under

graviditet. Når graviditeten påvises, skal behandling med ACE-hæmmere øjeblikkeligt ophøre, og alternativ behandling skal om nødvendigt igangsættes.

Behandling med ACE-hæmmere/angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA) under andet og tredje trimester medfører kendt human fosterforgiftning (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket forbening af kraniet) og neonatal forgiftning (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (Se også 5.3 "Prækliniske sikkerhedsdata"). Såfremt der er sket brug af ACE-hæmmere fra andet trimester af graviditeten, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kranie. Spædbørn, hvis mor har taget ACE-hæmmere, skal følges nøje med henblik på hypotension (se også pkt. 4.3 og 4.4)".

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL

Ud fra følgende betragtninger:

- Formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresumé, etikettering og indlægsseddel.
- Produktresumé etikettering og indlægsseddel, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, er blevet vurderet på baggrund af den indsendte dokumentation og udvalgets faglige drøftelse -

anbefaler CHMP at ændre markedsføringstilladelsen(rne) for Tritazide og tilknyttede navne (se bilag I). Produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III.

BILAG III

**PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TRITAZIDE og tilhørende navne (Se bilag I) 2,5 mg/12,5 mg tabletter

TRITAZIDE og tilhørende navne (Se bilag I) 5 mg/12,5 mg tabletter

TRITAZIDE og tilhørende navne (Se bilag I) 5 mg/25 mg tabletter

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

[Udfyldes nationalt]

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter

[Udfyldes nationalt]

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af hypertension

Dette kombinationspræparat er indiceret til patienter, der ikke kan behandles suffcient med monoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Oral anvendelse

Det anbefales, at TRITAZIDE tages hver dag på samme tidspunkt, sædvanligvis om morgenen..

TRITAZIDE kan tages før, under eller efter måltider, da fødeindtag ikke ændrer biotilgængeligheden. (se pkt. 5.2)

TRITAZIDE skal synkes med væske. Må ikke tygges eller knuses.

Voksne:

Dosis bør individualiseres alt efter patientprofilen (se pkt. 4.4) og blodtryksskontrol.

Doseringen af kombinationspræparatet af ramipril og hydrochlorothiazid anbefales sædvanligvis efter dosistitrering med en af de individuelle stoffer.

TRITAZIDE skal initieres med lavest mulige dosis. Hvis nødvendigt kan dosis øges gradvist for at opnå blodtryksmålet. Maksimal dosis er 10 mg ramipril og 25 mg hydrochlorothiazide dagligt.

Særlige patientgrupper

Patienter i diuretisk behandling

Da hypotension kan forekomme efter start af behandlingen, anbefales forsigtighed hos patienter der samtidigt behandles med diuretika. Det bør overvejes at reducere dosis af diuretika eller stoppe behandling med diuretika før behandling med TRITAZIDE startes.

Patienter med nedsat nyrefunktion

TRITAZIDE er kontraindiceret ved alvorlig nedsat nyrefunktion på grund af stoffet hydro-chlorothiazid (Kreatininclearance < 30 ml/min) (se afsnit 4.3). Patienter med nedsat nyrefunktion kan behøve dosisreduktion af TRITAZIDE. Patienter med kreatininclearance mellem 30 og 60 ml/min bør kun behandles med lavest dosiskombination af ramipril og hydrochlorothiazid efter administration af ramipril alene. Maksimal tilladt dosis er 5 mg ramipril og 25 mg hydrochlorothiazid dagligt.

Patienter med nedsat leverfunktion

Hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion skal behandling med TRITAZIDE initieres under tæt medicinsk tilsyn med en maksimal daglig dosis på 2,5 mg ramipril og 12,5 mg hydrochlorothiazid.

TRITAZIDE er kontraindiceret ved alvorlig nedsat leverfunktion (se afsnit 4.3).

Ældre

Startdosis bør være lavere og efterfølgende dosistitrering bør se mere gradvist, grundet større risiko for bivirkninger, særligt hos meget gamle og skrøbelige patienter.

Pædiatriske patienter

TRITAZIDE anbefales ikke til behandling af børn og unge under 18 år, da erfaring med behandling af børn er begrænset.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over de aktive stoffer eller over for et eller flere af de øvrige hjælpestoffer, eller andre ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-hæmmere (se pkt. 6.1).
- Ved angioødem (arveligt eller idiopatisk angioødem, eller grundet tidligere angioødem med ACE-hæmmere eller AIIRA'ere.) i anamnesen
- Ekstrakorporale behandling der fører til blodkontakt med negativt ladede overflader (se pkt. 4.5)
- Betydelig bilateral renal arteriastenose eller renal arteriastenose i en enkelt fungerende nyre.
- Graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Amning (se afsnit 4.4)
- Alvorlig nedsat leverfunktion, hepatisk encefalopati.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige patientgrupper

Graviditet: ACE-hæmmere såsom ramipril eller Angiotension II Receptor Antagonister (AIIRA) bør ikke påbegyndes under graviditet. Patienter der planlægger graviditet bør skiftes til alternativ antihypertensiv behandling, der besidder en etableret sikkerhedsprofil for gravide, medmindre fortsat behandling med ACE-hæmmere/AIIRA betragtes som essentiel. Ved diagnosticering af graviditet skal behandling med ACE-hæmmere og AIIRA seponeres øjeblikkeligt, og der bør opstartes en alternativ behandling (se pkt. 4.3 og 4.6).

o Patienter med særlig risiko for hypertension

- Patienter med stærkt aktiveret renin-angiotensin-aldosteronsystem.

Patienter med stærkt aktiveret renin-angiotensin-aldosteronsystem har risiko for udtalt blodtryksfald, og forværrelse af nyrefunktionen grundet ACE-hæmning, særligt når en ACE-hæmmer eller samtidigt diuretikum gives første gang, eller ved første dosisøgning. Betydelig aktivering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet er forventeligt, og medicinsk opsyn inklusive blodtryksmonitorering er nødvendigt, særligt hos:

- Patienter med alvorlig hypertension
- Patienter med dekompenaseret kongestiv hjerteinsufficiens
- Patienter med hæmodynamisk relevant hindret venstreventrikulært indløb eller udløb (f.eks. ved stenose i aorta- eller mitralklap)

- Patienter med unilateral renal arteriellenose med en anden fungerende nyre.
- Patienter med eksisterende salt og væskemangel eller kan opstå (inklusive patienter som anvender diuretika)
- Patienter med levercirrhose og/eller ascites
- Patienter planlagt til større operationer, eller under anæstesi med stoffer der medfører hypotension.

Generelt anbefales det, at udbedre dehydrering, hypovolæmi eller saltmangel før behandlingen påbegyndes (dog bør sådanne korrigerende handlinger nøje vurderes mod risikoen for volumenoverbelastning hos patienter med hjerterinsufficiens).

Kirurgiske indgreb

Det anbefales at behandling med angiotensin convertering enzyme-hæmmere såsom ramipril seponeres, om muligt en dag før operationen.

-Patienter med risiko for kardiell- eller cerebral iskæmi i tilfælde af akut hypotension

Opstartsfasen af behandlingen kræver særligt medicinsk opsyn.

o - Primær hyperaldosteronisme

Kombinationen af ramipril + hydrochlorothiazid repræsenterer ikke en mulig behandling til primær hyperaldosteronisme. Hvis ramipril + hydrochlorothiazid anvendes til patienter med primær hyperaldosteronisme, er det nødvendigt nøje at overvåge plasmakalium.

o Ældre patienter

Se pkt. 4.2

o Patienter med leversygdom

Elektrolytforstyrrelser pga. af diuretika-behandling med hydrochlorothiazid kan forårsage hepatisk encefalopati hos patienter med leversygdom

Monitorering af nyrefunktionen

Nyrefunktionen bør fastslås før og under behandlingen, og dosis bør justeres i de første uger af behandlingen. Særligt grundig monitorering er påkrævet hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Der er risiko for nedsat nyrefunktion, særligt hos patienter med kongestiv hjerterinsufficiens eller efter nyretransplantation.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan thiazider fremskynde uræmi. Kumulativ effekt af det aktive indholdsstof kan opstå hos patienter med nedsat nyrefunktion. Hvis progressiv nedsat nyrefunktion forekommer, vist ved en stigende non-protein nitrogen, skal behandlingen nøje genovervejes, med overvejelser om at stoppe direktikabehandlingen.

Elektrolytforstyrrelser

Som ved al diuretika behandling, bør periodiske bestemmelser af serum elektrolytter foretages med passende intervaller. Thiazider, inklusive hydrochlorothiazider kan forårsage væske eller elektrolytforstyrrelser (hyponatriæmi, hypokloræmisk alkalose, hypomagnesæmi eller hypokaliæmi). Selvom hypokaliæmi kan forekomme under behandling med thiaziddiuretika, kan samtidig anvendelse af ramipril nedsætte den diuretika-inducerede hypokaliæmi. Sandsynligheden for forekomst af hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrhose, hos patienter med hurtig diurese, hos patienter med utilstrækkelig elektrolytindtagelse samt hos patienter, der samtidig behandles med kortikosteroider eller ACTH (se pkt. 4.5). Den første bestemmelse af plasmakalium bør udføres under den første uges behandling. Hvis lavt kaliumniveau måles, er korrektioner nødvendige. Dilutional hyponatræmi kan forekomme. Reduktion i natrium niveau kan initialt være asymptomatisk og jævnlig måling er derfor nødvendig. Måling bør foretages oftere hos ældre og cirrhotiske patienter. Thiazider kan forøge urin udskillelsen af magnesium, som kan føre til hypomagnesia.

Hyperkaliæmi

Hyperkaliæmi er blevet observeret hos en antal patienter i behandling med ACE-hæmmere inklusive TRITAZIDE. Patienter med risiko for udvikling af hyperkaliæmi inkluderer patienter med nyreinsufficiens, alderdom (> 70 år), ukontrolleret diabetes mellitus, eller dem i behandling med kaliumsalte, kaliumbesparende diuretika og andre aktive stoffer, der øger plasmakalium, eller tilstande såsom dehydrering, akut dekomenserende hjerte eller metabolisk acidose. Regelmæssig monitorering af serumkalium anbefales hvis samtidig behandling med de ovenfor nævnte midler vurderes passende (se pkt. 4.5).

Hepatisk Encefalopati

Elektrolytforstyrrelser pga af diuretikabehandling inklusive hydrochlorothiazid kan forårsage hepatisk encefalopati hos patienter med leversygdom. Behandlingen skal straks stoppes i tilfælde af hepatisk encefalopati.

Hypercalcæmi

Hydrochlorothiazid stimulerer calcium reabsorptionen og kan forårsage hypercalcæmi. Det kan interferere med skjoldbruskkirtelfunktionstests.

Angioødem

Angioødem er blevet rapporteret hos patienter i behandling med ACE-hæmmere inklusive ramipril (se pkt. 4.8).

I tilfælde af angioødem skal TRITAZID seponeres.

Nødbehandling bør iværksættes hurtigt. Patienten bør holdes under observation i mindst 12 til 24 timer, og udskrives efter fuldstændig opløsning af symptomerne.

Intestinalt angioødem er blevet rapporteret hos patienter i behandling med ACE-hæmmere inklusive TRITAZIDE (se pkt. 4.8). Disse patienter meddelte om mavesmerter (med eller uden kvalme og opkastning).

Anafylaktiske reaktioner under desensibilisering

Sandsynligheden og sværhedsgraden af anafylaktisk og anafylaktoide reaktioner på insektgift og andre allergener er øget under ACE-hæmning. En midlertidig seponering af TRITAZIDE bør overvejes før desensibilisering.

Neutropeni/agranulocytose

Neutropeni/agranulocytose, såvel som trombocytopeni og anæmi, er sjældent set og knoglemarvsdepression er også rapporteret. Det anbefales, at monitorere det hvide blodlegemeantal for at kunne detektere muligt leukopeni. Mere hyppig monitorering tilrådes i den initiale fast af behandlingen, og hos patienter med nedsat nyrefunktion, samtidig kollagen sygdom (f.eks. lupus erythematosus eller skleroderma), og for alle i behandling med andre lægemidler, der kan medføre ændringer i blodbilledet. (se pkt. 4.5 og 4.8).

Etniske forskelle

ACE-hæmmere medfører en højere incidens af angioødem hos sorte patienter end hos ikke-sorte patienter. Som med andre ACE-hæmmere kan ramipril være mindre effektiv til sænkning af blodtrykket hos sorte patienter end hos ikke-sorte patienter, sandsynligvis på grund af en højere prævalens af hypertension med lavt renin niveau hos den sorte, hypertensive population.

Atleter

Hydrochlorothiazider kan inducere et positivt resultat i antidoping test.

Metaboliske og endokrine påvirkninger

Thiazidbehandling kan påvirke glukosetolerancen. Justering af medicin til behandling af diabetes, herunder insulin, kan være nødvendig.

Latent diabetes mellitus kan blive manifest under behandling med thiazider.

Stigning i kolesterol- og triglyceridniveau kan være associeret med behandling med thiazider.

Hoste

Hoste er blevet rapporteret ved anvendelse af ACE-hæmmere, Det er typisk en non-produktiv, vedvarende hoste, der forsvinder ved ophør af behandlingen. ACE-hæmmerinduceret hoste skal betragtes som en differentialdiagnose til hoste.

Andet

Der kan ved thiazidbehandling forekomme allergiske reaktioner hos patienter, som ikke har eller har haft tilfælde af allergi eller astma bronchiale. Forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus er rapporteret i forbindelse med behandling med thiazider.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kontraindicerede kombinationer

Ekstrakorporale behandling der medfører blodkontakt med negativt ladede overflader såsom dialyse og hæmofiltrering med bestemte high-flux membraner (f.eks. polyakrylnitrilmembraner) og lavdensitets lipoprotein aferese med dextransulfat grundet øget risiko for anafylaktoide reaktioner (se pkt. 4.3) Hvis sådanne behandlinger er påkrævet bør det overvejes at anvende en anden type dialysemembran eller en anden type antihypertensivum.

Forholdsregler

Kaliumsalte, heparin, kaliumbesparende diuretika og andre lægemidler der øger plasmakalium (inklusive angiotensin II antagonist, trimethoprim, tacrolimus, ciclosporin): Hyperkaliæmi kan opstå, derfor kræves tæt monitorering af serumkalium.

Antihypertensiva (f.eks. diuretika) og andre stoffer der kan sænke blodtrykket (f.eks. nitrater, tricykliske antidepressiva, anæstetika, akut alkoholindtag, bacloren, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): Forstærket risiko for hypotension er forventelig (se pkt. 4.2 for diuretika)

Vasopressor sympatomimetika og andre stoffer (f.eks. isoproterenol, dobutamin, dopamin, epinephrin) der kan reducere den antihypertensive effekt af TRITAZIDE: Der anbefales monitorering af blodtrykket.

Allopurinol, immunsuppressiva, kortikosteroider, procainamid, cytostatika og andre stoffer der kan ændre antallet af blodlegemer: Øget risiko for hæmatologiske reaktioner (se pkt. 4.4).

Lithiumsalte: Udskillelsen af lithium kan reduceres med ACE-hæmmere, og derfor kan lithiumtoksicitet øges. Lithiumniveauet skal monitoreres. Samtidig anvendelse af thiazid diuretika kan forøge risikoen for litiumforgiftning og forøge den allerede forøgede risiko for litiumforgiftning med ACE-hæmmer. Kombinationen med ramipril og hydrochlorothiazid med litium anbefales derfor ikke.

Antidiabetika inklusiv insulin: Hypoglykæmiske reaktioner kan opstå. Hydrochlorothiazid kan svække effekten af antidiabetisk medicin. Der anbefales derfor nøje monitorering af blodglukose i den initiale fase af samtidig administration.

Nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer og acetylsalicylsyre: Reduktionen af den antihypertensive effekt af TRITAZIDE er forventelig. Desuden kan samtidig behandling med ACE-hæmmere og NSAID'er føre til øget risiko for forværret nyrefunktion og øget kaliæmi.

Orale antikoagulantia: Effekten af antikoagulanter kan nedsættes ved samtidig behandling med hydrochlorothiazid.

Kortikosteroider, ACTH Amphotericin B, carbeoxolon, store mængder lakrids, laxativa (ved lang tids anvendelse) og andre kaliuretiske eller plasma kalium nedsættende stoffer: forøget risiko for hypokaliæmi.

Digitalis, aktive indholdstoffer som er kendt for at forlænge QT intervallet og antiarytmia: Deres proarytmiske effekt kan forøges eller deres antiarytmiske effekt nedsættes ved tilstedeværelse af elektrolytforstyrrelser (f.eks hypokalæmi eller hypomagnesia)-

Methyldopa: Hæmolyse er muligt.

Cholestyramin og andre entero administreret ionbyttere: nedsat absorption af hydrochlorthiazid. Sulfonamid diuretika bør tages mindst en time før eller fire til seks timer efter disse lægemidler.

Muskelaflappende midler af Curaretypen: Mulig forøgelse og forlængelse af den muskelaflappende effekt.

Calciumsalte og plasma calcium forøgende stoffer.

Forøget serumcalciumkoncentration er forventelig hvis thiaziddiuretika administreres samtidigt. Derfor er tæt kontrol af serum calcium nødvendig.

Carbamazepin: Risiko for hyponatriami pga. Af den additive effect med hydrochlorothiazide.

Kontrast media indeholdende iod: I tilfælde af dehydrering induceret af diuretika inklusive hydrochlorothiazid, er der en forøget risiko for akut nuresvigt, specielt ved anvendelse af store mængder kontrast media indeholdende iod.

Penicillin: HydroChlorothiazid udskilles i distla tubulus og reducerer udskillelsen af penicillin.

Quinini: Hydrochlorothiazid reducerer quinine udskillelsen

4.6 Graviditet og amning

TRITAZIDE bør ikke anvendes under graviditetens første trimester (se punkt 4.4) . ACE-hæmmere er kontraindicerede under graviditetens andet og tredje trimester. (se punkterne 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske undersøgelser af risikoen for teratogenitet ved behandling med ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er inkonklusive, men en lille forøget risiko kan ikke udelukkes. Ved planlægning af graviditet bør patienten overgå til alternativ antihypertensiv behandling med en kendt sikkerhedsprofil vedrørende brug under graviditet, med mindre fortsat behandling med ACE-hæmmere vurderes at være nødvendig. Ved påvist graviditet bør behandling med ACE-hæmmere seponeres omgående, og alternativ antihypertensiv behandling eventuelt indledes.

Det er kendt, at eksponering for ACE-hæmmere/Angiotensin II Receptor Antagonister i graviditetens andet og tredje trimester forårsager human føtotoxicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket ossifikation af kraniet) og neonatal toksicitet (nyreinsufficiens, hypotension, hyperkaliæmi) (se også pkt. 5.3). Ved eksponering for ACE-hæmmere i andet eller tredje trimester anbefales ultralydsscanning af fosterets nyrefunktion og kranium. Børn, hvis mødre har taget ACE-hæmmere, bør observeres nøje for hypotension, oliguri og hyperkaliæmi (se punkt 4.3 og 4.4).

Hydrochlorthiazid kan forårsage føto-placental iskæmi og risiko for væksthæmning i tilfælde af forlænget eksponering under tredje trimester af graviditeten. Der udover er der rapporteret om sjældne tilfælde af hypoglykæmi og trombocytopeni i nyfødte ved eksponering tæt på termin.

Hydrochlorthiazid kan reducere plasmavolumen såvel som den uteroplacental blodcirkulation.

TRITAZIDE er kontraindiceret under amning.

Ramipril og hydrochlorthiazid udskilles i modermælk i en sådan grad, at effekt på det ammende barn er sandsynliggjort, hvis der administreres terapeutiske doser af ramipril og hydrochlorthiazid til den ammende kvinde. Der findes utilstrækkelig tilgængelig information angående brugen af ramipril ved amning (se pkt. 5.2), og der anbefales derfor alternativ behandling med bedre etableret sikkerhedsprofil under amning, særligt ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte børn.

Hydrochlorthiazid udskilles i modermælk. Thiazider gennem modermælk er blevet forbundet med en nedgang eller endda udeblivelse af amning. Der kan opstå hypokaliæmi og nuklear icteus ved

overfølsomhed overfor sulfonamidderivater. Grundet risikoen for alvorlige reaktioner overfor de to aktive stoffer hos ammende nyfødte, bør der tages en beslutning om hvorvidt amning eller behandling bør ophøre, med hensyntagen til vigtigheden af denne behandling for moderen.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Visse bivirkninger (f.eks. nogle symptomer på reduktion af blodtryk så som uklarhed og svimmelhed) kan påvirke evnen til koncentrere sig og reagere, og udgør derfor en risiko i situationer hvor disse evner er særligt vigtige (f.eks. ved betjening af motorkøretøj eller betjening af maskiner i mindre eller moderat grad.).

Dette forekommer især ved starten af behandlingen, ved overgang fra andre lægemidler. Efter første dosis eller efterfølgende stigninger i dosis frarådes det, at føre motorkøretøjer, eller betjene maskiner i adskillige timer).

4.8 Bivirkninger

Sikkerhedsprofilen for ramipril + hydrochlorothiazide inkluderer bivirkninger der skyldes hypotension og/eller væskemangel efter øget diuresis.. Ramipril inducerer persisterende tør hoste, mens hydrochlorothiazide kan give anledning til forværring af glucose, lipid og urinsyre metabolismen. De to aktive stoffer har invers effekt på plasma kalium.. Alvorlige bivirkninger inkluderer angioødem, anafylaktisk reaktioner, renal eller hepatisk svækkelse, pancreatitis, alvorlige hudreaktioner og neutropeni/agranulocytose.

Hyppigheden af bivirkningerne er defineret ud fra følgende konvention:

Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$); meget sjælden ($< 1/10,000$), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

	Almindelig	Ikke almindelig	Meget sjælden	Ikke kendt
<u>Hjerte</u>		Myokardiel iskæmi inklusive angina pectoris og myokardieinfarkt, takykardi, arrhythmia, palpitationer, perifert ødem.		Myokardie infarkt
<u>Blod og lymfesystem</u>		Fald i hvide blodlegemer, fald i røde blodlegemer, fald i haemoglobin, haemolytisk anæmi, fald i antal blodplade		Knoglemarvsfejl, neutropeni med agranulocytose, pancytopeni, eosinophili Haemoconcentration som følge af hyponatriæmi
<u>Nervesystemet</u>	Hovedpine, svimmelhed	Vertigo, paræstesi, tremor, balance problemer, brændende fornemmelse, dysgeusi, ageusi		Cerebral iskæmi inklusiv iskæmisk stroke og transient iskæmisk anfald svækkelse af de psychomotoriske evner s, parosmi
<u>Øjne</u>		Synsforstyrrelser inklusiv sløret syn konjunktivitis		Xanthopsi, nedsat tåresekretion pga hydroklothiazid
<u>Øre og labyrint</u>		Tinnitus		Høreforstyrrelser

<u>Lidelser i luftveje, thorax og mediastinum</u>	Nonproduktiv kildende hoste, bronkitis	Sinusitis, dyspnø, forstoppelse af næsen		Bronkospasme inklusiv forværring af astma Alveolitisk allergi, non cardiogen lungeødem pga hydroklorthiazid
<u>Mave-tarmkanalen</u>		Gastrointestinal betændelse, fordøjelses forstyrrelser, abdominal ubehag, dyspepsi, gastritis, kvalme og forstoppelse Gingivitis due pga hydroklorthiazid	Opkast, aphthous stomatitis, glossitis, diarré, abdominal smerter mundtørhed i overmund	Pancreatitis (sjældne tilfælde med dødelig udgang med ACE hæmmere), pancreatisk enzymes forhøjet, tyndtarmsangioødem Sialoadenitis pga hydroklorthiazide
<u>Nyre og urinveje</u>		Renal inklusiv akut nyresvigt, øget urinsekretion, øget urinsyreindhold i blodet, blod kreatinine forhøjet		Forværring af præeksisterende proteinuria Interstitial nephritis pga hydroklorthiazide
<u>Hud og subkutane væv</u>		Angioedema: I meget sjældne tilfælde kan luftvejsobstruktionen forårsaget af angioødem have dødelig udgang; dermatitis psoriasiform, hyperhidrosis, rødme, især makulopapular, pruritus, alopeci		Toxisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson syndrom, erythem multiform, pemphigus, psoriasis forværret, exfoliative dermatitis, photosensitivity reaktion, onycholysis, pemphigoid eller lichenoid exanthema eller enanthema, urticaria Systemic lupus erythematosus pga hydroklorthiazide
<u>Knogler, led muskler og bindevæv</u>		Myalgi		Arthralgia, muskel spasms Muskulær svækkelse, muskuloskeletal stivhed, tetani pga hydrochlorothiazide
<u>Metabolisme og ernæring</u>	Diabetes mellitus utilstrækkelig kontrol, glukose tolerance nedsat, blod glukose nedsat, blod urin syre forhøjet, podagra forværret, blod kolesterol	Anoreksi, nedsat appetit Blod kalium nedsat, tørst pga hydrochlorothiazide	Blood kalium forhøjet pga ramipril	Blod natrium nedsat Glycosuri, metabolisk alkalose, hypochloraemi, hypomagnesaemi, hypercalcaemi, dehydrering pga hydrochlorothiazide

	og/eller triglycerider forhøjet pga hydrochlorothiazide			
<u>Vaskulære sygdomme</u>		Hypotension, lavt ortostatisk blodtryk, syncope, frødmien		Thrombose efter alvorlig hypokaliæmi, vaskulær stenose, hypoperfusion, Raynaud's fænomen, vaskulitis
<u>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</u>	Træthed, asteni	Brystsmerter, feber		
<u>Immunsystemet</u>				Anafylaktiske eller anafylaktoide reaktioner på ramipril eller anaphylaktisk reaction på hydroklorothiazide, antinuclear antistof forhøjet
<u>Lever og galdeveje</u>		Kolestatisk eller cytolytisk hepatitis (I meget få tilfælde med dødelig udgang)), Hepatisk enzyme og/eller bilirubin forhøjet Calculous kolecystitis forårsaget af hydrochlorothiazide		Akut leverinsufficiens eller kolestatisk gulsot, hepatocellulær skade
<u>Det reproductive system og mammae</u>		Forbigående erektil dysfunktion		Nedsat libido gynaecomastia
<u>Psykiske lidelser</u>		Nedtrykthed, angst, nervøsitet, rastløshed, søvnforstyrrelser inklusiv somnolens		Forvirring, rastløshed opmærksomhedsforstyrrelser

4.9 Overdosering

Symptomerne på overdosering af ACE-hæmmere kan være kraftig perifer vasodilation (med kraftig hypotension, chok) bradykardi, elektrolytforstyrrelser nyreinsufficiens, hjerterytmier, svækket bevidsthed inklusiv koma, cerebrale kramper, pareser og paralytisk ileus.

Hos prædisponerede patienter (f.eks. prostata hyperplasi) kan hydrochlorothiazid medføre akut urinretention.

Patienten bør monitoreres tæt, og behandles symptomatisk og understøttende. Der foreslås primær detoksifikation (ved f.eks. maveskylning, administration af adsorbanter) og foranstaltninger til at genskabe hæmodynamisk stabilitet, såsom administration af alpha 1 adrenerge agonister eller angiotensin II (angiotensinamid). Den aktive metabolit af ramipril, ramiprilat, kan kun i ringe grad cleares fra cirkulation ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Terapeutisk klassifikation: C 09 BA 05 – ACE-hæmmere og diuretika

Virkningsmekanisme

Ramipril:

Ramiprilat, der er den aktive metabolit af prodrug'en ramipril, hæmmer enzymet dipeptidylcarboxypeptidase I (synonymer: Angiotensin-converting enzyme, kininase II). Dette enzym katalyseres i plasma, hvor vævomsdannelsen af angiotensin I til den aktive vasokonstriktor angiotensin II samt nedbrydningen af den aktive vasodilatorbradykin sker.

Nedsat angiotensin II dannelse og hæmning af bradykinins nedbrydning fører til vasodilatation.

Da angiotensin II også stimulerer frigivelsen af aldosteron, forårsager ramiprilat en reduktion i aldosteronfrigivelsen. Det gennemsnitlige respons på ACE hæmmer monoterapi var lavere hos sorte (Afro-Caribbean) hypertensive patienter (sædvanligvis en lav-renin hypertensiv befolkning) end hos ikke-sorte patienter.

Hydrochlorthiazid:

Hydrochlorthiazid er et thiaziddiuretikum. Mekanismen bag den antihypertensive effekt af thiazid er ikke fuldstændigt beskrevet. Det hæmmer reabsorptionen af natrium og chlorid i de distale tubuli. Den øgede renale udskillelse af disse ioner ledsages af øget urinudskillelse (på grund af osmotisk binding af vand). Udskillelsen af kalium og magnesium er øget, mens urinsyreudskillelsen er nedsat.

Hydrochlorthiazids mulige antihypertensive virkningsmekanismer kunne være: Ændret natriumbalance, reduktion af ekstracellulært vand og plasmavolumen, ændring i den renale vaskulære modstand såvel som et reduceret respons overfor noradrenalin og angiotensin II.

Farmakodynamiske effekter

Ramipril

Administration af ramipril forårsager en udtalt reduktion i den periferale arterielle modstand.

Almindeligvis er der ingen større ændring i det renale plasma flow og den glomerulære filtrationsrate. Administration af ramipril til patienter med hypertension medfører en nedsættelse i det liggende og stående blodtryk uden en kompenserende stigning i hjerterefrekvens.

Hos de fleste patienter ses den antihypertensive effekt fra behandlingsstart med en enkelt dosis 1 til 2 timer efter oral administration. Maksimal effekt af en enkelt dosis nås almindeligvis fra 3 til 6 timer efter oral administration. Den antihypertensive virkning af en enkelt dosis varer sædvanligvis 24 timer. Maximum effekt af en enkelt dosis nås almindeligvis fra 3 til 6 timer efter oral administration. Den antihypertensive virkning af en enkelt dosis varer sædvanligvis 24 timer.

Den maksimale antihypertensive effekt af fortsat behandling med ramipril ses almindeligvis efter 3 til 4 uger. Det har vist sig, at den antihypertensive effekt opretholdes under langtidssterapi på to år.

Pludseligt ophør med ramipril giver ikke et hurtigt og excessivt tilbageslag med stigning i blodtryk til følge.

Hydrochlorthiazid

Udskillelsen af elektrolytter og vand starter ca. 2 timer efter administration og maksimum nås efter 3-6 timer og varer 6-12 timer. Den antihypertensive effekt optræder efter 3-4 dage og varer i op til 1 uge efter behandlingsophør. Den blodtrykssænkende effekt ledsages af en let øgning af filtrationsfraktionen, den renale vaskulære modstand og plasmareninaktivitet.

Samtidig administration af ramipril-hydrochlorthiazid

I kliniske studier førte kombinationen til større blodtryksreduktioner end ved administration af hvert produkt alene. Formentlig via en blokade af renin-angiotensin-aldosteronsystemet har co-administration

af ramipril med hydrochlorthiazid en tilbøjelighed til at kunne reversere kaliumtabet der normalt ses med disse diuretika. Kombinationen af en ACE-hæmmer med et thiaziddiuretikum giver en synergistisk effekt og mindsker også risikoen for hypokaliæmi som ved administration af et diuretikum alene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetik og Metabolisme

Ramipril:

Absorption

Ramipril bliver absorberet hurtigt efter oral administration gennem mave-tarmkanalen: Maksimal plasmakonzentration for ramipril opnås inden for én time. Absorptionen er, baseret på urinopsamling, mindst 56 % og er ikke betydeligt influeret af tilstedeværelsen af mad i mave-tarmkanalen.

Biotilgængeligheden af den aktive metabolit ramiprilat efter oral administration af 2,5 mg og 5 mg ramipril er 45 %.

Maksimal plasmakonzentration af ramiprilat, eneste aktive metabolit af ramipril, opnås 2-4 timer efter indtagelse af ramipril. Steady-state plasmakonzentration af ramiprilat efter en daglig dosering med sædvanlig dosis ramipril opnås omtrent på behandlingens fjerdedag.

Distribution

Serum proteinbindingen af ramipril er omkring 73 % og omkring 56 % for ramiprilat.

Metabolisme

Ramipril bliver næsten fuldstændigt metaboliseret til ramiprilat, og til de tilsvarende diketopiperazinestre, diketopiperazinsyrer og gluconoriderne af ramipril og ramiprilat.

Elimination

Udskillelse af metabolitterne foregår primært renalt.

Plasmakonzentrationerne af ramiprilat falder polyfasisk. Grundet den potente mættelige binding til ACE og langsomme adskillelse fra enzymet, viser ramiprilat en forlænget terminal eliminationsfase ved meget lave plasmakonzentrationer.

Efter flere doser ramipril en gang daglig er den effektive halveringstid af ramiprilatkonzentrationerne 13-17 timer for 5-10 mg doser, og endnu længere for 1,25-2,5 mg doser. Denne forskel relateres til den mættelige kapacitet af enzymets binding til ramiprilat.

En enkelt oral dosering af ramipril gav et ikke-detekterbart niveau af ramipril, og dets metabolit i modermælk. Dog kendes ikke effekten af flere doser.

Patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt 4.2)

Renal udskillelse af ramiprilat er nedsat hos patienter med nedsat nyrefunktion, og renal clearance af ramiprilat er proportional med kreatininclearance. Det bevirker forhøjede plasmakonzentrationer af ramiprilat, som falder langsommere end hos patienter med normal nyrefunktion.

Patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2)

Metabolismen af ramipril til ramiprilat var forsinket hos patienter med nedsat leverfunktion, grundet formindsket aktivitet af leveresteraser, og således blev plasmakonzentrationen af ramipril hos disse patienter forøget. Maksimal koncentrationerne af ramiprilat hos disse patienter er dog ikke forskellige fra dem set hos subjekter med normal leverfunktion.

Hydrochlorthiazid

Absorption

Omkring 70 % af hydrochlorthiazid bliver absorberet fra mave-tarmkanalen efter oral administration. Maksimal plasmakonzentration af hydrochlorthiazid opnås inden for 1,5 til 5 timer.

Distribution

Ca. 40% hydrochlorthiazid er bundet til plasmaproteiner.

Metabolisme

Hydrochlorthiazid gennemgår ubetydelig hepatisk metabolisme.

Elimination

Hydrochlorthiazid udskilles næsten fuldstændigt (mere end 95%) via nyrene i uforandret form. Efter oral administration af en enkelt dosis udskilles 50-70% indenfor 24 timer. Eliminationshalveringstiden er 5-6 timer.

Patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2)

Renal udskillelse af hydrochlorthiazid er reduceret hos patienter med nedsat nyrefunktion, og renal hydrochlorthiazid clearance er proportionalt med kreatininclearance. Dette medfører forhøjede plasmakoncentrationer af hydrochlorthiazid, som falder langsommere end patienter med normal nyrefunktion.

Patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2)

Farmakokinetikken for hydrochlorthiazid er ikke væsentligt anderledes hos patienter med levercirrhose. Farmakokinetikken for hydrochlorthiazid er ikke blevet undersøgt hos patienter med hjerteinsufficiens.

Ramipril og hydrochlorthiazid

Samtidig administration af ramipril og hydrochlorthiazid påvirker ikke biotilgængeligheden. Kombinationen betragtes som bioækvivalent med produkter der indeholder de individuelle komponenter.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Kombinationen af ramipril og hydrochlorthiazid har ingen akut toksisk aktivitet i rotter og mus i doser op til 10.000 mg/kg. Studier med gentagne administrationer i rotter og aber har kun vist forstyrrelser i elektrolytbalancen.

Der er ikke udført studier for mutagenicitet og carcinogenicitet for kombinationen, da studier med de individuelle stoffer ingen risiko har vist.

Reproduktionsstudier i rotter og kaniner viste, at kombinationen er en anelse mere toksisk end hver af de enkelte komponenter, men ingen af studierne viste teratogene effekter af kombinationen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

[Udfyldes nationalt]

6.2 Uforlideligheder

[Udfyldes nationalt]

6.3 Opbevaringstid

[Udfyldes nationalt]

6.4 Særlige opbevaringsforhold

[Udfyldes nationalt]

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

[Udfyldes nationalt]

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se Annex I – udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

ETIKETTERING

MÆRKNING DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

OUTER CARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TRITAZIDE og tilhørende navne (Se bilag I) 2,5 mg/12,5 mg tabletter

TRITAZIDE og tilhørende navne (Se bilag I) 5 mg/12,5 mg tabletter

TRITAZIDE og tilhørende navne (Se bilag I) 5 mg/25 mg tabletter

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

ramipril/hydrochlorothiazide

2. ANGIVELSE AF DET AKTIVE STOF/AKTIVE STOFFER

[Udfyldes nationalt]

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

[Udfyldes nationalt]

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter

[Udfyldes nationalt]

5. ANVENDELSESOMRÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM; AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBAEVARINGSBETINGELSER

[Udfyldes nationalt]

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLERELLER AFFALD FRA SÅDANNE
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I – udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCH NUMMER
--

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TRITAZIDE and associated names (see Annex I) 2.5 mg/12.5 mg Tabletter

TRITAZIDE and associated names (see Annex I) 5 mg/12.5 mg Tabletter

TRITAZIDE and associated names (see Annex I) 5 mg/25 mg Tabletter

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

ramipril/hydrochlorothiazide

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn}

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

TRITAZIDE og tilhørende navne (Se bilag I) 2,5 mg/12,5 mg tabletter

TRITAZIDE og tilhørende navne (Se bilag I) 5 mg/12,5 mg tabletter

TRITAZIDE og tilhørende navne (Se bilag I) 5 mg/25 mg tabletter.

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

ramipril/hydrochlorothiazide

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere du vil vide.
- Lægen har ordineret Tritazide til dig personligt. Lad derfor være med at give Tritazide til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, der ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tritazide
3. Sådan skal du tage Tritazide
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

TRITAZIDE er en kombination af to slags lægemidler der kaldes ramipril og hydroklorthiazid.

Ramipril tilhører en gruppe lægemidler der kaldes ”ACE-hæmmere” (Angiotension Converting Enzyme Inhibitors). Det virker ved at:

- Mindske kroppens produktion af stoffer der gør, at man får forhøjet blodtryk
- Får dine blodkar til at slappe af og udvide sig
- Gør det lettere for dit hjerte at pumpe blodet rundt i din krop

Hydroklorthiazid tilhører gruppen af lægemidler der kaldes ”tiazider” eller vanddrivende lægemidler. Det virker ved at øge produktionen af urin, hvorved blodtrykket falder.

TRITAZIDE anvendes ved forhøjet blodtryk. De to aktive lægemidler virker sammen for at nedsætte blodtrykket. De anvendes sammen hvor behandling med den ene slags medicin ikke har været nok.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE TRITAZIDE

Tag ikke TRITAZIDE hvis du:

- Er overfølsom over for de aktive stoffer ramipril eller hydrochlorthiazid eller et eller flere af de øvrige indholdsstoffer i TRITAZIDE. Se afsnit 6.
- Er overfølsom over for anden medicin der ligner TRITAZIDE (andre ACE-hæmmere eller sulfonamid derivater). Symptomer på allergiske reaktioner er rødmen, synke- og vejrtrækningsproblemer, hævelse af læber, ansigt, hals eller tunge.
- Hvis du tidligere har haft en alvorlig overfølsomhedsreaktion der kaldes ”angioødem”. Symptomerne er kløe, nældefeber, røde pletter på hænderne, fødderne og på halsen hævelser af tungen, rundt om øjnene og læberne, besværligheder med at trække vejret og synkebesvær.

- Hvis du er i dialysebehandling eller andre typer filtrering af blodet. Afhængigt af det apparatur der anvendes, kan det være uhensigtsmæssigt at anvende Tritace samtidig.
- Hvis du lider af alvorlig leversygdom
- Hvis du har unormale saltværdier (kalcium, kalium, natrium) i blodet
- Hvis du lider af nyresygdom hvor blodtilførslen til nyrerne er nedsat (renal arterie stenose)
- Hvis du er gravid i anden og tredje trimester (se afsnittet nedenfor om graviditet og amning)

Anvend ikke TRITAZIDE hvis noget af det ovenstående gælder for dig. Kontakt din læge før du anvender TRITAZIDE hvis du er usikker.

Vær ekstra forsigtig med at tage TRITAZIDE

Tal med din læge eller apoteket, hvis du:

- Har dårligt hjerte, lever eller nyrer
- Har mistet store mængder kropsvæske og salt (efter at have kastet op, haft diarre, har svedt mere end normalt, har været på diæt med lavt saltindhold, hvis du har taget vanddrivende medicin over længere tid, eller hvis du har været i dialysebehandling)
- Skal i behandling for bi eller hvepsestik for at nedsætte en allergisk reaktion (desensibilisering)
- Skal bedøves. Dette kan være i forbindelse med en operation eller tandlægebesøg. Det kan være nødvendigt at stoppe Tritace behandlingen en dag i forvejen; spørg din læge
- Har højt indhold af kalium i dit blod (set i blodprøveresultater)
- Har kollagen vaskulær sygdom såsom skleroderma eller systemisk lupus erythematosus
- Fortæl din læge, hvis er gravid eller planlægger at blive det. TRITAZIDE anbefales ikke de første tre måneder af graviditeten, se afsnittet ”Graviditet og amning”

Børn

TRITAZIDE anbefales ikke til børn og unge under 18 år, fordi lægemidlet ikke har været været anvendt til denne aldersgruppe

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig så (eller du er usikker), så kontakt din læge før du anvender TRITAZIDE.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Dette er fordi TRITAZIDE kan påvirke den måde anden medicin virker på ligesom anden medicin kan påvirke den måde TRITAZIDE virker på.

Tal med din læge, hvis du anvender følgende typer medicin. De kan nemlig mindske virkningen af TRITAZIDE:

- Smertestillende medicin (Nonsteroid antiinflammatoriske drugs (NSAID'er) som f.eks. ibuprofen indometacin eller aspirin)
- Medicin mod for lavt blodtryk, shock, hjertesvigt, astma eller allergi såsom efedrin, noradrenalin eller adrenalin. Din læge vil tage dit blodtryk.

Tal med din læge, hvis du anvender følgende typer medicin. Risikoen for bivirkninger kan øges, hvis de tages sammen med TRITAZIDE:

- Smertestillende medicin (Nonsteroid antiinflammatoriske drugs (NSAID'er) som f.eks. ibuprofen indometacin eller aspirin)
- Medicin der nedsætter mængden af kalium i blodet såsom medicin mod forstoppelse, vanddrivende medicin, amphotericin B (mod svampeinfektioner) og ACTH (der bruges til at teste at binyrerne fungerer)
- Medicin mod kræft (kemoterapi)
- Medicin der stopper afstødning af organer efter en transplantation såsom ciklosporin
- Vanddrivende medicin såsom furosemid
- Medicin der kan øge indholdet af kalium i blodet såsom spironolakton, triamterene, amilorid, kalium salte og heparin (blodfortyndende middel)

- Steroider mod betændelse såsom prednisolon
- Kalcium tilskud
- Allupurinol (anvendes til at mindske mængden af urinsyre i blodet)
- Procainamid (mod problemer med hjerterytmen)
- Colestyramin (der nedsætter fedtindholdet i blodet)
- Carbamazepin (mod epilepsi)

Tal med din læge, hvis du anvender følgende typer medicin. TRITAZIDE kan nemlig påvirke virkningen af dem:

- Medicin mod sukkersyge såsom tabletter der nedsætter blodsukkeret eller insulin. Tritace kan nedsætte blodsukkerniveauet. Kontroller derfor dit blodsukker nøje når du anvender Tritace.
- Litium (mod mental forstyrrelser). Tritace kan øge indholdet af litium i blodet. Dit litiumindhold skal derfor overvåges nøje af din læge.
- Medicin der virker muskelafslappende
- Quinine (mod malaria)
- Medicin der indeholder jod. Dette anvendes i forbindelse med scanninger eller røntgenfotografering på hospitalet.
- Penicillin (mod betændelse)
- Blodfortyndende medicin som tages gennem munden såsom warfarin

Tal med din læge hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller du er usikker), før du tager TRITAZIDE

Prøver:

Tal med din læge eller dit apotek før du tager TRITAZIDE, hvis du:

- Skal have testet din biskjoldbruskkirtel. TRITAZIDE kan påvirke testresultatet.
- Hvis du skal have foretaget en anti-doping test. TRITAZIDE kan give positivt resultat.

Brug af TRITAZIDE sammen med mad og drikke

- Hvis du drikker alkohol samtidig med at du anvender TRITAZIDE kan du blive svimmel. Hvis du er bekymret for hvor meget du må drikke samtidig med at du er i behandling med Tritace, bør du tale med din læge, da blodtrykssænkende medicin kan forstærke virkningen af alkohol.
- Du kan anvende TRITAZIDE sammen med, eller uden mad.

Graviditet og amning

Fortæl det altid til lægen hvis du tror du er gravid eller overvejer at blive det.

Du bør ikke anvende Tritace i de første 12 uger af din graviditet, og efter den 13. uge bør du helt undgå at tage TRITAZIDE da medicinen kan være skadeligt for fosteret.

Hvis du bliver gravid mens du er i behandling med TRITAZIDE, skal du fortælle det til din læge med det samme. Et alternativ til TRITAZIDE behandlingen bør opstartes før en planlagt graviditet.

Hvis du ammer, må du ikke anvende Tritace.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin

Trafik- og arbejdssikkerhed

TRITAZIDE kan hos enkelte give bivirkninger, som kan påvirke arbejdssikkerheden og evnen til at færdes sikkert i trafikken (svimmelhed). Dette gælder især i starten af behandlingen, når din dosis ændres. Hvis dette sker for dig, bør du ikke køre eller bruge visse former for maskiner.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE TRITAZIDE

Tag altid TRITAZIDE nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Indtagelse af TRITAZIDE:

- Indtag medicinen gennem munden, på samme tidspunkt på dagen hver dag
- Slug tabletterne hele med rigelig væske
- Du må ikke tygge eller knuse tabletterne

Hvor meget der skal tages:

For højt blodtryk:

Din læge vil justere din dosis indtil dit blodtryk er under kontrol.

Ældre:

Lægen vil nedsætte startdosis og tilpasse behandlingen langsomt.

Hvis du har taget for meget TRITAZIDE

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har anvendt mere TRITAZIDE end der står i denne information, eller mere end lægen har foreskrevet. Du må ikke selv køre bil, få derfor en anden til at køre dig, eller ring efter en ambulance. Medbring pakningen og denne indlægsseddel så lægen kan se hvad du har taget.

Hvis du har glemt at tage TRITAZIDE

Hvis du har glemt at tage en dosis skal du blot tage den normale dosis næste gang
Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis

Hvis du har yderligere spørgsmål om anvendelsen af dette produkt kan du spørge på apoteket eller hos lægen.

4. BIVIRKNINGER

TRITAZIDE kan som al anden medicin give bivirkninger, selvom ikke alle får bivirkninger.

Stop indtagelse af TRITAZIDE og kontaktr lægen med det samme, hvis du oplever én af følgende alvorlige bivirkninger – du kan have brug for akut lægehjælp:

- Hævelse af ansigtet, læberne eller halsen, der gør det svært at trække vejret eller synke, ligesom kløe eller udslæt. Dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion mod TRITAZIDE
- Alvorlige reaktioner på huden såsom hududslæt, sår i munden, forværring af eksisterende hudsygdomme, rødmen, forekomst af blistere på huden (såsom Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermisk nekrolyse eller erythema multiform)

Kontakt straks lægen hvis du oplever:

- Øget puls, hjertebanken (palpitations), brystmerter, strammende fornemmelse i brystet eller mere alvorlige lidelser som blodprop i hjertet eller hjerteanfald.
- Vejtrækningsproblemer eller hoste. Dette kunne være tegn på lungeproblemer.
- Lettere tendens til blå mærker, længere blødningsperioder, tegn på blødninger (f.eks. blødning fra tandkødet), lilla mærker på huden, lettere tendens til at få infektioner, halsbetændelse, feber, træthedsfornemmelse, svimmel eller bleghed. Dette kan være tegn på blod- eller knoglemarvs problemer.
- Alvorlig mavepine der strækker sig om til ryggen. Dette kan være tegn på pancreatitis (betændelse i bugspytkirtlen).
- Feber, kuldegysninger, træthed, mistet appetit, mavepine, kvalme, gullig hud eller øjne (jaundice). Dette kan være tegn på leverbetændelse såsom hepatitis eller lever skade.

Andre bivirkninger:

Kontakt straks lægen, hvis én af følgende bivirkninger bliver alvorlige eller varer længere end et par dage:

Almindelige bivirkninger (forekommer hos færre end 1 ud af 10 patienter)

- Hovedpine eller træthedsfornemmelse
- Svimmelhed. Dette er mest sandsynligt når du starter med at anvende TRITACE eller når dosis opjusteres.
- Tør hoste eller bronkitis
- Blodprøveresultater der viser højere sukkerindhold i blodet end normalt. Hvis du har diabetes, kan det forværre din diabetes.
- Blodprøveresultater der viser højere indhold af urinsyre eller fedtindhold end normalt i blodet
- Ledsmerter og røde og hævede led

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos færre end 1 ud af 100 patienter):

- Hududslæt
- Rødmen, besvimelse, hypotension (unormalt lavt blodtryk), specielt når du rejser eller sætter dig hurtigt op
- Balanceproblemer
- Kløe og unormale hud tilstande såsom følelsesløshed, prikkende eller brændende fornemmelse i huden (parastesi)
- Mistet eller ændring i smagssans
- Søvnproblemer
- Nedtrykt, angstfornemmelse, mere nervøs end sædvanlig eller rastløs
- Tilstoppet næse, vejrtrækningsbesvær eller forværring af astma
- Betændelse i tandkødet (gingivitis), hævet mund
- Røde, kløende, hævede, fugtige øjne
- Høreforstyrrelser og ringen for ørerne
- Sløret syn
- Hårtab
- Brystsmerter
- Muskelsmerter
- Forstoppelse og smerter i maveområdet
- Fordøjelsesbesvær og kvalme
- Øget urinproduktion
- Øget svedtendens
- Mistet eller nedsat appetit
- Uregelmæssig hjerterytme. Hævede arme og ben. Hvilket kan være et tegn på at kroppen tilbageholder mere vand end normalt.
- Feber
- Nedsat libido hos mænd
- Blodprøveresultater der viser et fald i antallet af røde blodlegemer, hvide blodlegemer, blodplader eller i hæmaglobinmængden
- Blodprøveresultater der viser ændring i lever, bugspytkirtel og nyrernes funktion
- Blodprøveresultater der viser mindre kalium i blodet end normalt

Meget sjældne bivirkninger (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter)

- Kvalme, diarré eller halsbrand
- Rød hævet tunge eller mundtørhed
- Blodprøveresultater der viser mere kalium i blodet end normalt

Andre rapporterede bivirkninger:

Kontakt lægen hvis nogen af følgende bivirkninger bliver alvorlige eller hvis de varer længere end et par dage:

- Koncentrationsbesvær
- Hvide ”døde” fingre og tæer (Raynaud’s phenomen)
- Forstørrelse af brysterne hos mænd
- Blodpropper
- Høreforstyrrelser

- Tørre øjne
- Fornemmelse af at ting ser gule ud
- Dehydrering
- Hævelser, smerter og rødmen i kinden (betændelse af spytkirtlerne)
- Hævelse i tarmsystemet kaldet ”intestinal angioedem” der medfører symptomer som smerter i maveregionen, opkast og diarré
- Lysskyhed
- Afskalningen eller Kraftig afstødning af hud, kløe, ujævn rødmen eller andre hudreaktioner såsom rødmen i ansigtet eller i panden
- Hududslæt eller forekomst af blå mærker
- Hudpletter og kolde hænder og fødder
- Negle problemer (f.eks. at de løser sig fra neglebåndet)
- Stivhed i bevægeapparatet eller besvær med at bevæge kæben (tetani)
- Svage muskler der også kan krampe
- Nedsat seksuel lyst hos mænd og kvinder
- Blod i urinen. Dette kan være tegn på nyresygdom (interstitial nephritis)
- Højere sukkerindhold i urinen end normalt
- Forhøjet antal af visse hvide blodlegemer i blodet (pancytopenia)
- Blodprøveresultater der viser en ændring i indholdet af salte som f.eks. natrium, calcium, magnesium og klor i dit blod
- Nedsat reaktionstid
- Forstyrrelse af lugtesansen
- Vejtrækningsproblemer eller forværring af astma

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

[Udfyldes nationalt]

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

TRITAZIDE indeholder

[Udfyldes nationalt]

Udseende og pakningsstørrelser

tabletter

[Udfyldes nationalt]

Indehaver af markedsføringstilladelsen

[Se Bilag I – udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

Østrig:

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

Belgien:

Tritazide 5 mg/25 mg tabletten/comprimés/Tabletten

Bulgarien

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

Cypern:

Triatec Plus 5 mg/25 mg δισκία

Tjekkiet:

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

Danmark:

Triatec Comp 5 mg/25 mg tabletter

Estland:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletid

Cardace Plus 5 mg/25 mg tabletid

Finland:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletit

Frankrig:

Cotriatec 5 mg/25 mg comprimés

Tyskland:

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

Grækenland:

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

Ungarn:

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

Irland:

Tritazide tablets 2.5 mg/12.5 g

Italien:

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

Luxembourg:

Tritazide 5/25 mg tabletten/comprimés/Tabletten

Holland:

Tritazide 5 mg/25 mg tabletten

Polen:

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

Portugal:

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

Rumænien:

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

Slovakiet:

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

Slovenien:

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

Sverige:

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