

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORMEN, STÄRKEN DER
ARZNEIMITTEL, ART DER ANWENDUNG,
DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN
MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	SANOFI-AVENTIS GMBH ÖSTERREICH SATURN Tower Leonard-Bernstein-Straße 10 A-1220 Vienna Österreich	Tritazide 25 mg/125 mg Tabletten Tritazide 5 mg/25 mg Tabletten	2,5 mg /12,5 mg 5 mg/25mg	Tablette	Oral
Österreich	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Österreich	HYPREN PLUS HYPREN PLUS FORTE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablette	Oral
Belgien	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem Belgien	TRITAZIDE 5 mg – 25 mg, tabletten	5mg /25mg	Tablette	Oral
Bulgarien	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland	TRITACE 2.5 PLUS	2.5 mg /12.5mg	Tablette	Oral
Bulgarien	SANOFI-AVENTIS BULGARIA EOOD 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	Tablette	Oral
Zypern	SANOFI-AVENTIS CYPRUS LTD 14, Charalambou Mouskou street 2015 – Nicosia Zypern	TRIATEC PLUS	5mg /25mg	Tablette	Oral
Tschechien	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 2590/33c 16000 Praha 6	TRITAZIDE 2.5/12.5mg TRITAZIDE 5/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablette	Oral

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	Tschechien				
Dänemark	sanofi-aventis Denmark A/S Slotsmarken 13 2970 Hørsholm Dänemark	TRIATEC COMP	5mg/25mg	Tablette	Oral
Estland	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH 65926 Frankfurt am Main Deutschland	CARDACE COMP	2.5 mg /12.5mg	Tablette	Oral
Estland	SANOFI-AVENTIS ESTONIA OÜ Pärnu mnt. 139 E/2 11317 Tallinn Estland	CARDACE PLUS	5 mg/25mg	Tablette	Oral
Finnland	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Finnland	CARDACE COMP	2.5 mg /12.5mg	Tablette	Oral
Frankreich	SANOFI-AVENTIS France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris Frankreich	COTRIATEC	5mg/12.5mg	Tablette	Oral
Deutschland	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Deutschland	Delix 2,5 plus Delix 5 plus	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablette	Oral
Deutschland	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Deutschland	Ramilich comp 2.5 mg /12.5 mg Tabletten Ramilich comp 5 mg / 25 mg Tabletten	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablette	Oral
Deutschland	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich	RamiWin comp 2.5 mg/12.5 mg Tabletten RamiWin comp 5 mg/25 mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablette	Oral

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	Deutschland	Tabletten			
Deutschland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Deutschland	Vesdil 2.5 Plus Vesdil 5 Plus	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablette	Oral
Griechenland	SANOFI-AVENTIS AEBE 348, Syggrou Avenue Building A 176-74 Kallithea Griechenland	TRIAEC PLUS TRIAEC PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablette	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	Tablette	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	Tablette	Oral
Island	-				
Irland	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irland	TRITAZIDE Tablets 2.5mg/12.5mg	2.5 mg /12.5mg	Tablette	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	Tablette	Oral
Italien	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Italien	RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablette	Oral

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
		SANOFI-AVENTIS 5mg/25mg			
Italien	AstraZeneca S.p.A Palazzo Volta Via Francesco 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	Tablette	Oral
Italien	POLIFARMA SPA Viale dell'Arte 69 00144 Roma Italien	IDROQUARK IDROQUARK	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablette	Oral
Lettland	-				
Litauen	-				
Luxemburg	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem Belgien	TRITAZIDE	5mg /25mg	Tablette	Oral
Malta	-				
Niederlande	SANOFI-AVENTIS NETHERLANDS B.V. Kampenringweg 45 D-E (toren D en E) NL-2803 PE Gouda Niederlande P.O. Box 2043 NL-2800 BD Gouda Niederlande	TRITAZIDE Tabletten 5mg/25mg	5mg/25mg	Tablette	Oral
Norwegen	-				
Polen	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main Deutschland	TRITACE 2.5 COMB TRITACE 5 COMB	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablette	Oral

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
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	Tablette	Oral
Portugal	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	TRIATEC COMPOSTO TRIATEC COMPOSTO FORTE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablette	Oral
Rumänien	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Deutschland	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablette	Oral
Slowakei	SANOFI-AVENTIS SLOVAKIA s.r.o., Žilinská 7-9 81105 Bratislava Slowakei	TRITAZIDE TRITAZIDE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablette	Oral
Slowenien	SANOFI-AVENTIS D.O.O. Dunajska cesta 119 1000 Ljubljana Slowenien	TRITAZIDE 2.5 5 mg/ 12,5 mg tablete TRITAZIDE 5 mg/ 25 mg tablete	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablette	Oral
Spanien	-				
Schweden	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma Schweden	TRIATEC COMP MITE TRIATEC COMP	2.5 mg /12.5mg 5 mg /25mg	Tablette	Oral
England	-				

ANHANG II

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DER
ARZNEIMITTEL, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON TRITAZIDE UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Tritazide enthält Ramipril, einen Nicht-Sulphydryl-Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-I) der zweiten Generation, und Hydrochlorothiazid (HCTZ), ein Thiaziddiuretikum. Tritazide wurde in die von der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentrale Verfahren - Humanarzneimittel (CMD(h)) gemäß Artikel 30 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, erstellte Liste der Arzneimittel, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels harmonisiert werden soll, aufgenommen, weil das oben genannte Arzneimittel nicht in allen EU-Mitgliedstaaten, Island und Norwegen dieselbe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels hat.

Kritische Beurteilung

Der CHMP überprüfte eine Reihe von unstimmigen Bereichen in der Produktinformation für Tritazide und nahm eine geänderte Produktinformation an. Die wichtigsten zu harmonisierenden Teile waren:

4.1 Anwendungsgebiete

Die Kombination ist in allen Mitgliedstaaten, in denen sie zugelassen ist, für die Behandlung der Hypertonie angezeigt, doch es wird festgestellt, dass unterschiedliche Begriffe wie essenzielle Hypertonie, arterielle Hypertonie und arterielle essenzielle Hypertonie verwendet werden. Der CHMP wies darauf hin, dass diese Indikation auf die essenzielle Hypertonie beschränkt ist und die beiden Komponenten der Kombination jeweils als Zusatztherapie angezeigt sind, wenn eine Monotherapie versagt hat.

Die Kombination mit 2,5 mg / 12,5 mg führte zu einer stärkeren Senkung des Blutdrucks als die Behandlung mit den beiden einzelnen Komponenten, und die Kombination mit 5 mg / 25 mg hatte eine bessere therapeutische Wirkung als die Verdopplung der Dosis von Ramipril auf 10 mg.

Da keine wesentlichen Bedenken in Bezug auf die Sicherheit, Wirksamkeit und die klinischen unerwünschten Ereignisse der Kombination Ramipril/HCTZ bei Patienten, die auf HCTZ bzw. Ramipril allein nicht ansprechen, bestehen, nahm der CHMP die beiden folgenden harmonisierten Formulierungen für die Anwendungsgebiete an:

-Behandlung der essenziellen Hypertonie

-Diese Fixdosiskombination ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck mit Ramipril oder Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend gesenkt wird.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

In den meisten Fällen ist die Anfangsdosis gleich, doch es bestehen Unterschiede in der späteren Dosisanpassung (sowohl bezüglich der Häufigkeit von Dosissteigerungen als auch der Tageshöchstosis).

In Anbetracht der mangelnden Studiendaten zur Bewertung von Titrationsschritten mit der Kombination wurde die Dosierung geändert. Der CHMP nahm den folgenden harmonisierten Wortlaut an:

“Die Dosis sollte je nach Patientenprofil (siehe Abschnitt 4.4) und Blutdruckeinstellung individuell angepasst werden. Die Verabreichung der Fixkombination von Ramipril und Hydrochlorothiazid wird normalerweise nach der Dosistitration mit einer der Einzelkomponenten empfohlen.

Die Behandlung mit TRITAZIDE und damit verbundenen Bezeichnungen sollte mit der niedrigsten verfügbaren Dosis begonnen werden. Falls erforderlich, kann die Dosis schrittweise erhöht werden, um den Blutdruckzielwert zu erreichen. Die zulässigen Höchstdosen sind täglich 10 mg Ramipril und 25 mg Hydrochlorothiazid.”

4.3 Gegenanzeigen

Die meisten Gegenanzeigen betreffen die Anwendung von Ramipril als Komponente von Tritazide. Hinzu kommen noch die Gegenanzeigen von HCTZ. In einigen lokalen Zusammenfassungen der

Merkmale des Arzneimittels wurden jedoch einige Gegenanzeigen für HCTZ angegeben, die in der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale nicht vorgeschlagen wurden. Andere Gegenanzeigen in lokalen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels wie akute Hypertonie oder primärer Aldosteronismus sind in Europa hingegen keine Gegenanzeigen, sondern vielmehr Nicht-Indikationen. Der CHMP nahm den folgenden harmonisierten Wortlaut für die Gegenanzeigen an:

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen anderen ACE-(Angiotensin-Converting-Enzyme-)Hemmer, Hydrochlorothiazid, andere Thiaziddiuretika, Sulfonamide oder einen der sonstigen Bestandteile von TRITAZIDE und damit verbundenen Bezeichnungen (siehe Abschnitt 6.1).*
- *Hereditäres oder idiopathisches Angioödem in der Vorgeschichte*
- *Extrakorporale Behandlungen, die zu einem Kontakt des Blutes mit negativ geladenen Oberflächen führen (siehe Abschnitt 4.5)*
- *Erhebliche beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose in einer einzelnen funktionierenden Niere*
- *Zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)*
- *Stillen (siehe Abschnitt 4.6)*
- *Stark eingeschränkte Nierenfunktion mit einer Creatinin-Clearance unter 30 ml/min bei nicht dialysierten Patienten*
- *Klinisch relevante Elektrolytstörungen, die sich nach Behandlung mit TRITAZIDE verschlimmern können (siehe Abschnitt 4.4)*
- *Stark eingeschränkte Leberfunktion, hepatische Enzephalopathie*

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der CHMP nahm in diesen Abschnitt den Warnhinweis über den primären Hyperaldosteronismus auf. Somit nahm der Ausschuss den folgenden harmonisierten Wortlaut an: *“Die Kombination Ramipril + Hydrochlorothiazid ist keine Behandlung der Wahl für primären Hyperaldosteronismus. Wenn Ramipril + Hydrochlorothiazid bei einem Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus angewendet wird, ist eine sorgfältige Überwachung des Plasmakaliumspiegels erforderlich.”*

Der CHMP hielt es außerdem für wichtig, in Übereinstimmung mit dem Warnhinweis bei früher harmonisierten ACE-Hemmern einen Absatz über Husten einzufügen und einigte sich daher auf den folgenden Wortlaut:

“Bei Anwendung von ACE-Hemmern ist über Husten berichtet worden. Der Husten geht typischerweise nicht mit Auswurf einher, ist persistierend und klingt nach Absetzen der Therapie wieder ab. Bei der Differenzialdiagnose von Husten sollten ACE-Hemmer als Ursache des Hustens in Betracht gezogen werden.”

Der CHMP nahm in diesem Abschnitt auch einen harmonisierten Wortlaut über Schwangerschaft und Stillzeit an (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

4.5 Wechselwirkungen

Die Liste der Arzneimittel, die mit Tritazide in Wechselwirkung treten oder treten können, ist akzeptabel. Der CHMP übernahm die für diesen Abschnitt vorgeschlagenen Wechselwirkungen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Der CHMP empfahl eine Gegenanzeige nur für das zweite und dritte Schwangerschaftsdrittel in Übereinstimmung mit dem PhVWP-Wortlaut zur Anwendung von ACE-Hemmern in der Schwangerschaft. Das Unternehmen stellte diese Ansicht jedoch in Frage und schlug aufgrund von Daten aus dem Ramipril-Schwangerschaftsregister eine Gegenanzeige während der gesamten Schwangerschaft vor.

Der von der Arbeitsgruppe PhVWP empfohlene Text für diesen Warnhinweis empfiehlt keine Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftsdrittels, vielmehr soll der Verordner, wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, die ACE-Hemmer absetzen und, falls erforderlich, so bald wie möglich durch ein anderes blutdrucksenkendes Mittel ersetzen. Diese Textänderung soll sicherstellen, dass der Text keinen sofortigen Schwangerschaftsabbruch nahelegt, der nach den bisher gesammelten klinischen Erfahrungen nicht gerechtfertigt ist.

Abschließend nahm der CHMP in Übereinstimmung mit den PhVWP-Empfehlungen zur Anwendung von ACE-Hemmern in der Schwangerschaft den folgenden harmonisierten Wortlaut an: *“Tritazide wird während des ersten Schwangerschaftsdrittels nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4) und ist im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).*

Die epidemiologischen Erkenntnisse bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach Exposition gegenüber ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftsdrittels sind nicht schlüssig; ein leicht erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern das Fortsetzen der Therapie mit einem ACE-Hemmer nicht als unbedingt notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf andere blutdrucksenkende Arzneimittel mit bewährtem Sicherheitsprofil für eine Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit ACE-Hemmern sofort abgesetzt und gegebenenfalls eine alternative Therapie begonnen werden.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern/Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AII-RA) während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels eine humane Fetotoxizität (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelverknöcherung) und neonatale Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslöst (siehe auch Abschnitt 5.3 'Präklinische Daten zur Sicherheit'). Im Falle einer Exposition gegenüber einem ACE-Hemmer ab dem zweiten Schwangerschaftsdrittel werden Ultraschallkontrollen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten engmaschig auf Hypotonie überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).”

BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Gegenstand des Verfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierungen und der Packungsbeilagen.

- Die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen beantragten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierungen und Packungsbeilagen wurden auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses bewertet –

hat der CHMP die Änderung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen von Tritazide und damit verbundenen Bezeichnungen (siehe Anhang I), deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III dargelegt ist, empfohlen.

ANHANG III

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TRITAZIDE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 2,5 mg/12,5 mg Tabletten

TRITAZIDE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 5 mg/12,5 mg Tabletten

TRITAZIDE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 5 mg/25 mg Tabletten

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

[ist national auszufüllen]

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

[ist national auszufüllen]

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Hypertonie.

Die Anwendung der fixen Kombination ist für Patienten indiziert, deren Blutdruck mit einer Ramipril- oder Hydrochlorothiazid-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, TRITAZIDE einmal täglich zur selben Tageszeit, vorzugsweise morgens, einzunehmen.

TRITAZIDE kann vor, während oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Bioverfügbarkeit nicht durch Nahrungsaufnahme beeinflusst wird (siehe Abschnitt 5.2).

TRITAZIDE muss mit Flüssigkeit geschluckt werden. Die Tablette darf nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

Erwachsene

Die Dosis wird entsprechend dem Patientenprofil (siehe Abschnitt 4.4) und den Blutdruckwerten individuell eingestellt. Die Anwendung der fixen Kombination Ramipril und Hydrochlorothiazid wird üblicherweise erst nach vorangegangener individueller Dosiseinstellung mit den Einzelsubstanzen empfohlen.

Zu Behandlungsbeginn wird TRITAZIDE in der niedrigstmöglichen Dosis verabreicht. Falls erforderlich, kann die Dosis schrittweise erhöht werden, um die Zielvorgabe des Blutdrucks zu erreichen. Die zulässigen Höchstdosen betragen 10 mg Ramipril und 25 mg Hydrochlorothiazid täglich.

Besondere Patientengruppen

Mit Diuretika behandelte Patienten

Bei Patienten unter Diuretika ist Vorsicht geboten, da es zu Beginn der Therapie zu einer Hypotonie kommen kann. Deswegen sollte vor Beginn einer Behandlung mit TRITAZIDE eine Verringerung der Dosis oder ein Absetzen des Diuretikums erwogen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Wegen des Bestandteils Hydrochlorothiazid ist TRITAZIDE bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist möglicherweise eine niedrigere Dosis TRITAZIDE angebracht. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min sollten nach einer Ramipril-Monotherapie nur mit der niedrigsten Dosis der fixen Kombination Ramipril und Hydrochlorothiazid behandelt werden. Die zulässigen Höchstdosen betragen 5 mg Ramipril und 25 mg Hydrochlorothiazid täglich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion darf die Behandlung mit TRITAZIDE nur unter strenger medizinischer Überwachung eingeleitet werden, die höchste Tagesdosis beträgt 2,5 mg Ramipril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. TRITAZIDE ist bei schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Insbesondere bei sehr alten und gebrechlichen Patienten sollte die Anfangsdosis niedriger sein und die anschließende Dosiseinstellung allmählicher vorgenommen werden, da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen höher ist.

Kinder

TRITAZIDE wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ramipril oder andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin Converting Enzyme), Hydrochlorothiazid, andere Thiaziddiuretika, Sulfonamide oder einen der sonstigen Bestandteile von TRITAZIDE (siehe Abschnitt 6.1).
- Angioneurotisches Ödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten)
- Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5)
- Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder einseitige Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere
- 2. und 3. Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Schwere Einschränkung der Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min bei nicht dialysierten Patienten
- Klinisch relevante Elektrolytstörungen, die sich im Laufe der Behandlung mit TRITAZIDE verschlechtern können (siehe Abschnitt 4.4)
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion, hepatische Enzephalopathie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Patientengruppen

Schwangerschaft: Eine Therapie mit ACE-Hemmern wie Ramipril oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AII-RAs) sollte während einer Schwangerschaft nicht begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer/AII-RA nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit ACE-Hemmern/AII-RAs sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

o Patienten mit hohem Hypotonierisiko

- Patienten mit erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Bei Patienten mit erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems besteht das Risiko eines plötzlichen ausgeprägten Blutdruckabfalls und einer Verschlechterung der Nierenfunktion aufgrund der ACE-Hemmung. Dies gilt insbesondere, wenn ein ACE-Hemmer zum ersten Mal oder erstmals gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wird oder bei der ersten Dosissteigerung. Eine erhöhte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, die eine ärztliche Überwachung mit Kontrolle des Blutdrucks erfordert, ist z. B. bei folgenden Patienten zu erwarten:

- Patienten mit schwerer Hypertonie
- Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz
- Patienten mit hämodynamisch relevanter linksventrikulärer Ein- oder Ausflussbehinderung (z. B. Aorten- oder Mitralklappenstenose)
- Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose und einer zweiten funktionsfähigen Nieren
- Patienten mit manifestem oder latentem Flüssigkeits- oder Salzverlust (einschließlich Patienten unter Diuretika)
- Patienten mit Leberzirrhose und/oder Aszites
- Patienten, bei denen ein größerer operativer Eingriff durchgeführt wird oder während einer Anästhesie mit Arzneimitteln, die eine Hypotonie verursachen können

Vor Beginn der Behandlung ist es generell empfehlenswert, eine Dehydratation, Hypovolämie oder einen Salzverlust auszugleichen (bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind diese Maßnahmen jedoch sorgfältig gegenüber dem Risiko einer Volumenüberlastung abzuwägen).

- Operationen

Es wird empfohlen, die Behandlung mit ACE-Hemmern wie Ramipril möglichst einen Tag vor einer Operation abzusetzen.

- Patienten mit dem Risiko einer kardialen oder zerebralen Ischämie bei akuter Hypotonie

In der Anfangsphase der Behandlung muss der Patient sorgfältig ärztlich überwacht werden.

o Primärer Hyperaldosteronismus

Die Kombination Ramipril + Hydrochlorothiazid stellt bei primärem Hyperaldosteronismus nicht die Behandlung der Wahl dar. Wird Ramipril + Hydrochlorothiazid dennoch bei einem Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus angewendet, ist eine engmaschige Kontrolle des Kalium-Blutspiegels erforderlich.

o Ältere Patienten

Siehe Abschnitt 4.2.

o Patienten mit Lebererkrankungen

Bei Patienten mit Lebererkrankungen können Elektrolytstörungen aufgrund einer Therapie mit Diuretika, wie Hydrochlorothiazid, zu einer hepatischen Enzephalopathie führen.

Kontrolle der Nierenfunktion

Die Nierenfunktion sollte vor und während der Behandlung überwacht und die Dosierung insbesondere in den ersten Behandlungswochen entsprechend eingestellt werden. Patienten mit

eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2) bedürfen einer besonders engmaschigen Kontrolle. Insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder nach Nierentransplantation besteht das Risiko einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung können Thiazide eine plötzliche Urämie auslösen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können kumulative Effekte der Wirkstoffe entstehen. Wenn eine fortschreitende Nierenfunktionseinschränkung durch einen Anstieg des Reststickstoffs evident wird, muss kritisch über ein Weiterführen der Behandlung entschieden werden. Ein Absetzen der Diuretikatherapie sollte in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Störungen des Elektrolythaushalts

Wie bei jedem Patienten unter Diuretikatherapie sollte regelmäßig in angemessenen Abständen eine Bestimmung der Serumelektrolyte durchgeführt werden. Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) verursachen.

Zwar kann sich bei Anwendung von Thiaziddiuretika eine Hypokaliämie entwickeln, die gleichzeitige Therapie mit Ramipril kann jedoch eine durch Diuretika induzierte Hypokaliämie verringern. Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten mit gesteigerter Diurese, bei Patienten mit unzureichender Elektrolytaufnahme und bei Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5). Die erste Messung des Serumkaliumspiegels sollte in der ersten Woche nach Behandlungsbeginn durchgeführt werden. Wenn niedrige Kaliumspiegel festgestellt werden, ist eine Korrektur erforderlich.

Es kann eine Verdünnungshyponatriämie auftreten. Erniedrigte Natriumspiegel können anfangs asymptomatisch sein; eine regelmäßige Untersuchung ist daher unbedingt notwendig. Bei älteren Patienten und Patienten mit Leberzirrhose sollten die Untersuchungen häufiger stattfinden.

Es hat sich gezeigt, dass Thiazide die Magnesiumausscheidung im Urin erhöhen. Dies kann zu einer Hypomagnesiämie führen.

Hyperkaliämie

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern, wie TRITAZIDE, wurde das Auftreten einer Hyperkaliämie beobachtet. Zu Patienten, bei denen das Risiko einer Hyperkaliämie besteht, gehören Patienten mit Niereninsuffizienz, Ältere (> 70 Jahre), Patienten mit nicht oder unzureichend behandeltem Diabetes mellitus oder Patienten, die Kaliumsalze, Kalium sparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen, anwenden, ebenso Patienten mit Zuständen wie Dehydratation, akute Herzdekompensation oder metabolische Acidose. Wenn eine gleichzeitige Einnahme der oben genannten Substanzen angebracht ist, wird die regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Hepatische Enzephalopathie

Elektrolytstörungen aufgrund einer Therapie mit Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können zu einer hepatischen Enzephalopathie bei Patienten mit Lebererkrankungen führen. Im Falle einer hepatischen Enzephalopathie sollte die Behandlung sofort abgesetzt werden.

Hypercalcämie

Hydrochlorothiazid stimuliert die Calciumreabsorption in den Nieren und kann so eine Hypercalcämie verursachen. Dies kann eine Funktionsprüfung der Nebenschilddrüsen verfälschen.

Angioneurotische Ödeme

Bei Patienten unter ACE-Hemmern, wie Ramipril, wurde das Auftreten von angioneurotischen Ödemen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Auftreten eines angioneurotischen Ödems ist die Behandlung mit TRITAZIDE abzubrechen. Es ist sofort eine Notfallbehandlung einzuleiten. Der Patient ist mindestens 12 bis 24 Stunden zu beobachten und erst nach vollständigem Rückgang der Symptome zu entlassen.

Bei Patienten unter ACE-Hemmern, wie TRITAZIDE, wurde das Auftreten von intestinalen angioneurotischen Ödemen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Patienten litten unter Abdominalschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen).

Anaphylaktische Reaktionen während einer Hyposensibilisierung

Unter ACE-Hemmung erhöhen sich die Wahrscheinlichkeit und der Schweregrad von anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktionen auf Insektengift und andere Allergene. Vor einer Hyposensibilisierung sollte ein vorübergehendes Absetzen von TRITAZIDE erwogen werden.

Neutropenie/Agranulozytose

Neutropenie/Agranulozytose wurde selten beobachtet, auch über Knochenmarkdepression wurde berichtet. Zur Erkennung einer möglichen Leukopenie wird eine Kontrolle der Leukozytenwerte empfohlen. Häufigere Kontrollen sind zu Beginn der Behandlung ratsam sowie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Patienten mit gleichzeitiger Kollagenose (z. B. systemischem Lupus erythematodes oder Sklerodermie) und allen Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die Störungen des Blutbildes verursachen können (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Ethnische Unterschiede

ACE-Hemmer verursachen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger angioneurotische Ödeme als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe.

Wie bei anderen ACE-Hemmern ist es möglich, dass Ramipril bei schwarzen Patienten weniger effektiv zur Blutdrucksenkung beiträgt, als bei nicht schwarzen Patienten, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz einer Hypertonie mit niedrigem Reninspiegel bei Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe.

Sportler

Hydrochlorothiazid kann bei Dopingtests zu einem positiven Analyseergebnis führen.

Metabolische und endokrine Effekte

Eine Thiazidtherapie kann die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Bei Diabetikern ist unter Umständen eine Dosisanpassung von Insulin oder oralen Blutzucker senkenden Substanzen erforderlich. Ein latenter Diabetes mellitus kann unter Thiazidtherapie manifest werden.

Ein Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridspiegel wurde mit der Thiaziddiuretika-Therapie in Zusammenhang gebracht. Bei bestimmten Patienten unter Thiazidtherapie kann eine Hyperurikämie auftreten oder ein Gichtanfall ausgelöst werden.

Husten

Bei der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Typischerweise ist dieser Husten nicht produktiv, anhaltend und geht nach dem Absetzen der Behandlung zurück. Durch ACE-Hemmer verursachter Husten sollte bei der Differentialdiagnose von Husten als eine Möglichkeit in Betracht gezogen werden.

Sonstiges

Bei Patienten mit oder ohne Allergien oder Bronchialasthma in der Vorgeschichte können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Eine mögliche Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes wurde berichtet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt, wie Hämodialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z. B. Polyacrylnitrilmembranen) und LDL-Apherese mit Dextransulfat aufgrund eines erhöhten Risikos schwerer anaphylaktoider Reaktionen (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, sollte die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder eine andere Antihypertensiva-Klasse erwogen werden.

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

Kaliumsalze, Heparin, Kalium sparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen (wie Angiotensin-II-Antagonisten, Trimethoprim, Tacrolimus, Ciclosporin): Es kann zum Auftreten einer Hyperkaliämie kommen. Daher muss das Serumkalium engmaschig überwacht werden.

Antihypertensiva (z. B. Diuretika) und andere Blutdruck senkende Wirkstoffe (z. B. Nitrate, trizyklische Antidepressiva, Anästhetika, akute Alkoholaufnahme, Baclofen, Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Tamsulosin, Terazosin): mögliche Verstärkung des Risikos eines Blutdruckabfalls (siehe Abschnitt 4.2 über Diuretika).

Vasopressorische Sympathomimetika und andere Wirkstoffe (Epinephrin), die die antihypertensive Wirkung von Ramipril schwächen können: Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks ist empfehlenswert.

Allopurinol, Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Procainamid, Zytostatika und andere Substanzen, die das Blutbild verändern können: erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithiumsalze: ACE-Hemmer können die Lithiumausscheidung vermindern, so dass die toxische Wirkung von Lithium zunehmen kann. Es ist eine regelmäßige Kontrolle des Lithiumserumspiegels erforderlich. Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiaziddiuretika kann das Risiko einer Lithiumtoxizität erhöht und das unter ACE-Hemmern bereits erhöhte Risiko einer Lithiumtoxizität weiter gesteigert werden. Daher wird die Kombination Ramipril und Hydrochlorothiazid mit Lithium nicht empfohlen.

Antidiabetika, einschließlich Insulin: Es können hypoglykämische Reaktionen auftreten. Hydrochlorothiazid kann die Wirkung von Antidiabetika abschwächen. Dies verlangt eine besonders engmaschige Kontrolle der Blutzuckerwerte in der Anfangsphase der gleichzeitigen Gabe.

Nichtsteroidale Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure: Einer Verminderung der antihypertensiven Wirkung von TRITAZIDE ist zu erwarten. Außerdem kann die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und NSAIDs das Risiko einer Nierenfunktionsstörung und eines Anstiegs des Serumkaliumspiegels erhöhen.

Orale Antikoagulanzen: Die gerinnungshemmende Wirkung wird durch gleichzeitige Gabe von Hydrochlorothiazid möglicherweise abgeschwächt.

Kortikosteroide, ACTH, Amphotericin B, Carbenoxolon, große Lakritzmengen, Laxativa (bei längerer Anwendung) und andere Kaliuretika oder Wirkstoffe, die das Serumkalium senken: erhöhtes Risiko einer Hypokaliämie.

Digitalisglykoside, Wirkstoffe, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, und Antiarrhythmika: Bei Störungen des Elektrolythaushalts (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) kann es zu einer Verstärkung der proarrhythmischen oder einer Abschwächung der antiarrhythmischen Effekte kommen.

Methyldopa: mögliche Hämolyse.

Colestyramin oder andere enteral verabreichte Ionenaustauscher: beeinträchtigte Resorption von Hydrochlorothiazid. Sulfonamiddiuretika sollten mindestens eine Stunde vor oder vier bis sechs Stunden nach diesen Arzneimitteln eingenommen werden.

Muskelrelaxanzien vom Curaretyp: mögliche Verstärkung und Verlängerung der muskelentspannenden Wirkung.

Calciumsalze und den Serumcalciumspiegel erhöhende Arzneimittel: Bei gleichzeitiger Gabe von Hydrochlorothiazid ist ein Anstieg der Serumcalciumkonzentration zu erwarten, weswegen eine engmaschige Kontrolle des Serumcalciums erforderlich ist.

Carbamazepin: Risiko einer Hyponatriämie aufgrund der verstärkenden Wirkung von Hydrochlorothiazid.

Iodhaltige Kontrastmittel: Im Falle einer durch Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, induzierten Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko einer akuten Nierenfunktionsstörung, insbesondere bei beträchtlichen Dosen iodhaltiger Kontrastmittel.

Penicillin: Hydrochlorothiazid wird über den distalen Nierentubulus ausgeschieden und vermindert so die Penicillinausscheidung.

Chinin: Hydrochlorothiazid vermindert die Chininausscheidung.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

TRITAZIDE wird während des ersten Schwangerschaftstrimenons nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4) und ist kontraindiziert während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons (siehe Abschnitt 4.3).

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach Exposition mit ACE-Hemmern im ersten Schwangerschaftstrimenon ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Außer wenn die Fortsetzung der Behandlung mit dem ACE-Hemmer als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit dem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen Behandlung begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AII-RA) im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon beim Menschen fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädelossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe auch Abschnitt 5.3. „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer Exposition mit einem ACE-Hemmer gekommen sein, werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Neugeborene, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf eine Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie überwacht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Im Falle einer länger andauernden Hydrochlorothiazid-Exposition während des dritten Schwangerschaftstrimenons kann es zu einer fetoplazentaren Ischämie und dem Risiko einer Wachstumsverzögerung kommen. Außerdem wurde bei einer Exposition kurz vor der Geburt vereinzelt über Fälle von Hypoglykämie und Thrombozytopenie bei Neugeborenen berichtet. Hydrochlorothiazid kann das Plasmavolumen und den uteroplazentalen Blutfluss reduzieren.

TRITAZIDE ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ramipril und Hydrochlorothiazid werden in solchen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden, dass bei Gabe von therapeutischen Dosen Ramipril und Hydrochlorothiazid eine Wirkung beim Stillkind wahrscheinlich ist. Da keine hinreichenden Daten über die Verwendung von Ramipril während der Stillzeit vorliegen, sind alternative Behandlungen mit etabliertem Sicherheitsprofil während der Stillzeit vorzuziehen, insbesondere beim Stillen von Neu- oder Frühgeborenen. Hydrochlorothiazid wird in die Muttermilch ausgeschieden. Die Anwendung von Thiaziden bei stillenden Müttern wurde mit einer Verminderung oder sogar einer Unterdrückung der Milchproduktion in Verbindung gebracht. Es kann zu einer Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamidderivaten, zu Hypokaliämie und Kernikterus kommen. Da die Anwendung beider Wirkstoffe bei Stillkindern zu schweren

Nebenwirkungen führen kann, sollte entschieden werden, ob entweder das Stillen oder die Behandlung abgebrochen werden soll, wobei die Wichtigkeit dieser Behandlung für die Mutter zu beachten ist.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Einige Nebenwirkungen (z. B. Symptome eines niedrigen Blutdrucks, wie Schwindel) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten einschränken und stellen somit in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen) ein Risiko dar.

Dies gilt insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei einem Wechsel des Präparats. Das Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen ist mehrere Stunden nach der ersten Dosis und nach jeder Dosissteigerung nicht ratsam.

4.8 Nebenwirkungen

Im Sicherheitsprofil von Ramipril + Hydrochlorothiazid sind Nebenwirkungen aufgeführt, die in Verbindung mit Hypotonie und/oder Flüssigkeitsmangel aufgrund der verstärkten Diurese auftreten. Der Wirkstoff Ramipril kann persistierenden trockenen Husten verursachen, der Wirkstoff Hydrochlorothiazid beeinträchtigt unter Umständen den Metabolismus von Glucose, Lipiden und Harnsäure. Die beiden Wirkstoffe haben eine inverse Wirkung auf das Serumkalium. Zu schweren Nebenwirkungen gehören angioneurotische Ödeme oder anaphylaktische Reaktionen, Nieren- oder Leberschädigung, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen und Neutropenie/Agranulozytose.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wird mit der folgenden Konvention beschrieben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Herzerkrankungen</u>		Myokardischämie, einschl. Angina pectoris, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme		Myokardinfarkt
<u>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems</u>		Verringerte Leukozytenzahl, verringerte Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinwerte, hämolytische Anämie, verringerte Thrombozytenzahl		Knochenmark-depression, Neutropenie, einschl. Agranulozytose, Panzytopenie, Eosinophilie, Hämokonzentration bei Flüssigkeitsmangel
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	Kopfschmerzen, Schwindel	Vertigo, Parästhesien, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Brennen,		Zerebrale Ischämie, einschl. ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische

		Dysgeusie, Ageusie		Attacken, Beeinträchtigung psychomotorischer Fähigkeiten, Geruchsstörungen
<u>Augenerkrankungen</u>		Sehstörungen, wie verschwommenes Sehen, Konjunktivitis		Xanthopsie, verminderte Tränensekretion durch Hydrochlorothiazid
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>		Tinnitus		Hörstörungen
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>	Trockener Reizhusten, Bronchitis	Sinusitis, Dyspnoe, Schwellungen der Nasenschleimhaut		Bronchospasmus, einschl. Verschlechterung eines Asthma bronchiale. Allergische Alveolitis, nicht kardiogenes Lungenödem durch Hydrochlorothiazid
<u>Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts</u>		Entzündungen des Magen-Darm- Trakts, Verdauungs- störungen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Gastritis, Übelkeit, Obstipation Gingivitis durch Hydrochlorothiazid	Erbrechen, Stomatitis aphtosa, Glossitis, Diarrhö, Schmerzen im Oberbauch, Mundtrocken- heit	Pankreatitis (Fälle mit Todesfolge unter ACE-Hemmer wurden in Ausnahmefällen berichtet), Anstieg der Pankreasenzyme, angioneurotische Ödeme des Dünndarms Sialoadenitis durch Hydrochlorothiazid
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>		Nierenfunktionsstö- rungen, einschl. akutes Nierenversagen, gesteigerte Diurese, Anstieg des Serumharnstoffs, Anstieg des Serumkreatinins		Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie Interstitielle Nephritis durch Hydrochlorothiazid
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes</u>		Angioneurotische Ödeme: in Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstrukti		Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens- Johnson-Syndrom, Erythema

		on aufgrund der Angioödeme tödlich sein; psoriasiforme Dermatitis, Hyperhidrose, Exanthem, insbesondere makulopapulös, Pruritus, Alopezie		multiforme, Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, exfoliative Dermatitis, Photosensibilität, Onycholyse, pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Urtikaria Systemischer Lupus erythematodes durch Hydrochlorothiazid
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</u>		Myalgie		Arthralgie, Muskelkrämpfe Muskelschwäche, Steifheit der Skelettmuskulatur, Tetanie durch Hydrochlorothiazid
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>	Unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, verminderte Glucosetoleranz, erhöhter Blutzuckerspiegel, erhöhter Harnsäurespiegel, Verschlimmerung von Gicht, erhöhte Blutcholesterin- und/oder Triglyceridspiegel durch Hydrochlorothiazid	Anorexie, Appetitlosigkeit Vermindertes Serumkalium, Durst durch Hydrochlorothiazid	Anstieg des Serumkaliums durch Ramipril	Vermindertes Serumnatrium Glucosurie, metabolische Alkalose, Hypochlorämie, Hypomagnesiämie, Hypercalcämie, Dehydratation durch Hydrochlorothiazid
<u>Gefäßerkrankungen</u>		Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope, Flush		Thrombose in Verbindung mit schwerem Flüssigkeitsmangel, Gefäßstenose, Hypoperfusion, Raynaud-Syndrom, Vaskulitis
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am</u>	Müdigkeit, Asthenie	Brustschmerzen, Fieber		

<u>Verabreichungs- ort</u>				
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>				Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen auf Ramipril oder anaphylaktische Reaktionen auf Hydrochlorothiazid, Anstieg antinukleärer Antikörper
<u>Leber- und Gallenerkran- kungen</u>		Cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge), Anstieg der Leberenzyme und/oder des konjugierten Bilirubins Kalkulöse Cholezystitis durch Hydrochlorothiazid		Akutes Leberversagen, cholestatische Gelbsucht, Leberzellschäden
<u>Erkrankungen der Geschlechtsor- gane und der Brustdrüse</u>		Vorübergehende erektile Impotenz		Verminderte Libido, Gynäkomastie
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>		Depressive Verstimmung, Apathie, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, einschl. Somnolenz		Verwirrtheit, Unruhe, Aufmerksam- keitsstörungen

4.9 Überdosierung

Zu Symptomen einer Überdosierung von ACE-Hemmern gehören übermäßige Dilatation peripherer Gefäße (mit ausgeprägter Hypotonie, Schock), Bradykardie, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Herzrhythmusstörungen, Bewusstseinsstörungen, einschließlich Koma, zerebrale Krampfanfälle, Paresen und paralytischer Ileus.

Bei prädisponierten Patienten (z. B. bei Prostatahyperplasie) kann eine Hydrochlorothiazid-Überdosis eine akute Harnretention induzieren.

Der Patient muss engmaschig überwacht werden. Die Therapie ist symptomatisch und unterstützend. Zu hilfreichen Maßnahmen gehören eine primäre Detoxifikation (Magenspülung, Gabe eines Adsorptionsmittels) und Maßnahmen zur Wiederherstellung des hämodynamischen Gleichgewichts, wie die Gabe von alpha1-adrenergen Agonisten oder Angiotensin II (Angiotensinamid). Ramiprilat, der aktive Metabolit von Ramipril, wird durch Hämodialyse vom allgemeinen Blutkreislauf nur schlecht entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ramipril und Diuretika, ATC-Code: C09BA05

Wirkmechanismus

Ramipril

Ramiprilat, der aktive Metabolit des Prodrugs Ramipril, hemmt das Enzym Dipeptidyl-carboxypeptidase I (auch als Angiotensin-Converting-Enzyme oder Kininase II bekannt). Dieses Enzym katalysiert in Plasma und Gewebe die Umwandlung von Angiotensin I in die vasokonstriktorisch wirkende Substanz Angiotensin II und den Abbau des vasodilatorisch wirkenden Bradykinin. Eine verminderte Bildung von Angiotensin II und die Hemmung des Bradykinin-Abbaus führen zu einer Vasodilatation.

Da Angiotensin II auch die Freisetzung von Aldosteron stimuliert, verursacht Ramiprilat eine Verminderung der Aldosteronsekretion. Im Durchschnitt sprachen Hypertoniker mit schwarzer Hautfarbe (afrokaribische Patienten), generell eine hypertensive Population niedriger Renin-Aktivität, geringer auf eine Monotherapie mit ACE-Hemmern an als Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum. Der antihypertensive Wirkmechanismus von Thiaziddiuretika ist nicht vollständig geklärt. Sie hemmen die Natrium- und Chloridreabsorption in den distalen Tubuli. Die erhöhte renale Ausscheidung dieser Ionen wird (aufgrund der osmotischen Bindung von Wasser) von einer Erhöhung des Harnvolumens begleitet. Die Ausscheidung von Kalium und Magnesium steigt ebenfalls an, die von Harnsäure hingegen nimmt ab. Mögliche Wirkmechanismen von Hydrochlorothiazid bei der Blutdrucksenkung sind eine Verschiebung des Natriumgleichgewichts, eine Verringerung des extrazellulären Flüssigkeits- und Plasmavolumens, eine Veränderung des Widerstands der Nierengefäße sowie eine geringere Reaktion auf Norepinephrin und Angiotensin II.

Pharmakodynamik

Ramipril

Die Gabe von Ramipril bewirkt eine deutliche Verringerung des peripheren arteriellen Widerstands. In der Regel kommt es zu keinen wesentlichen Veränderungen des renalen Plasmaflusses und der glomerulären Filtrationsrate. Die Gabe von Ramipril führt bei Patienten mit Hypertonie zu einer Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz kompensatorisch ansteigt.

Bei den meisten Patienten zeigt sich der Beginn der antihypertensiven Wirkung einer Einzeldosis ca. 1 bis 2 Stunden nach oraler Gabe. Die maximale Wirkung einer Einzeldosis wird gewöhnlich 3 bis 6 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Die Blutdruck senkende Wirkung einer Einzeldosis hält normalerweise 24 Stunden an.

Die maximale Blutdruck senkende Wirkung einer kontinuierlichen Behandlung mit Ramipril wird in der Regel nach 3 – 4 Wochen erreicht. Es wurde belegt, dass die antihypertensive Wirkung über eine 2-jährige Langzeittherapie erhalten bleibt.

Plötzliches Absetzen von Ramipril führt zu keinem schnellen, übermäßigen Blutdruckanstieg (Rebound).

Hydrochlorothiazid

Mit Hydrochlorothiazid setzt die Diurese innerhalb von zwei Stunden ein und hält ungefähr sechs bis zwölf Stunden an, wobei die maximale Wirkung nach vier Stunden erreicht ist.

Die antihypertensive Wirkung beginnt nach drei bis vier Tagen und kann bis zu einer Woche nach Therapieende anhalten.

Die Blutdruck senkende Wirkung wird von einem leichten Anstieg der Filtrationsfraktion, des renalen Gefäßwiderstands und der Plasmareninaktivität begleitet.

Gleichzeitige Gabe von Ramipril + Hydrochlorothiazid

In klinischen Studien führte die Kombination zu einer höheren Blutdrucksenkung als die Verabreichung der beiden Wirkstoffe alleine. Die gleichzeitige Gabe von Ramipril und Hydrochlorothiazid verringert vermutlich durch Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems den mit diesen Diuretika verbundenen Kaliumverlust. Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiaziddiuretikum erzeugt einen Synergieeffekt und verringert zudem das Risiko einer Hypokaliämie, die durch das Diuretikum allein hervorgerufen wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik und Metabolisierung

Ramipril

Resorption

Ramipril wird nach oraler Anwendung schnell aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert; maximale Ramipril-Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 1 Stunde erzielt. Unter Berücksichtigung der Recovery im Urin beträgt die Resorption mindestens 56 % und wird durch die Gegenwart von Nahrungsmitteln im Magen-Darm-Trakt nicht wesentlich beeinflusst. Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Ramiprilat nach oraler Gabe von 2,5 und 5 mg Ramipril beträgt etwa 45 %. Die maximalen Plasmakonzentrationen des einzigen aktiven Metaboliten von Ramipril, Ramiprilat, werden innerhalb von 2–4 Stunden nach der Einnahme von Ramipril erreicht. Steady-state-Plasmakonzentrationen von Ramiprilat werden nach einmal täglicher Einnahme üblicher Ramipril-Dosen nach etwa 4 Behandlungstagen erreicht.

Verteilung

Die Serumproteinbindung beträgt für Ramipril etwa 73 % und für Ramiprilat etwa 56 %.

Metabolisierung

Ramipril wird fast vollständig zu Ramiprilat sowie dem Diketopiperazinester, der Diketopiperazinsäure und den Glucuroniden von Ramipril und Ramiprilat metabolisiert.

Elimination

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt vorwiegend renal. Die Ramiprilat-Plasmakonzentrationen nehmen polyphasisch ab. Aufgrund der starken, sättigungsfähigen Bindung an ACE und der langsamen Abspaltung vom Enzym zeigt Ramiprilat bei sehr niedrigen Plasmakonzentrationen eine verlängerte terminale Eliminationsphase. Die effektive Halbwertszeit von Ramiprilat beträgt nach wiederholter einmal täglicher Gabe von 5–10 mg Ramipril 13–17 Stunden und länger bei der Gabe der niedrigeren Dosen (1,25–2,5 mg). Dieser Unterschied beruht auf der Sättigungskapazität der Enzym-Ramiprilat-Bindung. Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis Ramipril wurden in der Muttermilch weder Ramipril noch dessen Metabolite nachgewiesen. Die Wirkung von wiederholten Dosen ist jedoch nicht bekannt.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2):

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die renale Ausscheidung von Ramiprilat vermindert, wobei sich die renale Ramiprilat-Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance verhält. Daraus resultieren erhöhte Ramiprilat-Plasmakonzentrationen, die langsamer abnehmen als bei Nierengesunden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2):

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verzögert sich die Aktivierung von Ramipril zu Ramiprilat aufgrund der geringeren Aktivität von hepatischen Esterasen. Diese Patienten weisen erhöhte Ramipril-Serumspiegel auf. Die maximale Plasmakonzentration von Ramiprilat ist bei diesen Patienten jedoch mit der von Lebergesunden identisch.

Hydrochlorothiazid

Resorption

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Anwendung zu 70 % aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen von Hydrochlorothiazid werden innerhalb von 1,5 bis 5 Stunden erreicht.

Verteilung

Die Serumproteinbindung beträgt für Hydrochlorothiazid etwa 40 %.

Metabolisierung

Hydrochlorothiazid wird in der Leber in vernachlässigbar geringen Mengen metabolisiert.

Elimination

Hydrochlorothiazid wird nahezu vollständig (> 95 %) unverändert über die Nieren ausgeschieden; innerhalb von 24 Stunden werden 50 bis 70 % einer oralen Einzeldosis eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 5 bis 6 Stunden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2):

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die renale Ausscheidung von Hydrochlorothiazid vermindert, wobei sich die renale Hydrochlorothiazid-Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance verhält. Daraus resultieren erhöhte Hydrochlorothiazid-Plasmakonzentrationen, die langsamer abklingen als bei Nierengesunden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2):

Bei Patienten mit Leberzirrhose ist die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid nicht wesentlich verändert. Es liegen keine Pharmakokinetikstudien über die Gabe von Hydrochlorothiazid bei Patienten mit Herzinsuffizienz vor.

Ramipril und Hydrochlorothiazid

Die gleichzeitige Gabe von Ramipril und Hydrochlorothiazid hat keinen Einfluss auf deren Bioverfügbarkeit. Das Kombinationspräparat kann als bioäquivalent zu Arzneimitteln mit den Einzelwirkstoffen betrachtet werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten und Mäusen führten bis zu 10.000 mg/kg der Kombination Ramipril und Hydrochlorothiazid zu keiner akuten Toxizität. Studien an Ratten und Affen mit wiederholten Dosen belegten nur Störungen des Elektrolytgleichgewichts.

Studien zur Mutagenität und Karzinogenität wurden mit der Kombination nicht durchgeführt, da in Studien mit den Einzelkomponenten keine Risiken nachgewiesen wurden.

Fortpflanzungsstudien mit Ratten und Kaninchen zeigten, dass die Kombination etwas toxischer ist als die beiden Wirkstoffe alleine, eine teratogene Wirkung der Kombination wurde jedoch in keiner Studie nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

[ist national auszufüllen]

6.2 Inkompatibilitäten

[ist national auszufüllen]

6.3 Dauer der Haltbarkeit

[ist national auszufüllen]

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

[ist national auszufüllen]

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

[ist national auszufüllen]

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

{Tel.-Nr.:}

{Fax-Nr.:}

{e-mail:}

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TRITAZIDE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 2,5 mg/12,5 mg Tabletten
TRITAZIDE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 5 mg/12,5 mg Tabletten
TRITAZIDE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 5 mg/25 mg Tabletten

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Ramipril/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

[ist national auszufüllen]

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

[ist national auszufüllen]

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

[ist national auszufüllen]

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

Gebrauchsinformation beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

[ist national auszufüllen]

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

{Tel.-Nr.:}

{Fax-Nr.:}

{e-mail:}

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[ist national auszufüllen]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TRITAZIDE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 2,5 mg/12,5 mg Tabletten

TRITAZIDE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 5 mg/12,5 mg Tabletten

TRITAZIDE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 5 mg/25 mg Tabletten

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Ramipril/Hydrochlorothiazid

2. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name}

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER

TRITAZIDE und zugehörige Namen (siehe Annex I)

TRITAZIDE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 2,5 mg/12,5 mg Tabletten

TRITAZIDE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 5 mg/12,5 mg Tabletten

TRITAZIDE und zugehörige Namen (siehe Annex I) 5 mg/25 mg Tabletten

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Ramipril/Hydrochlorothiazid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist TRITAZIDE und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von TRITAZIDE beachten?
3. Wie ist TRITAZIDE einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist TRITAZIDE aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST TRITAZIDE UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

TRITAZIDE ist eine Kombination aus zwei Wirkstoffen, Ramipril und Hydrochlorothiazid.

Ramipril gehört zur Wirkstoffklasse der ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin Converting Enzyme/Angiotensinkonversionsenzym). Es wirkt, indem es:

- die körpereigene Produktion von Substanzen reduziert, die den Blutdruck steigen lassen,
- Ihre Blutgefäße entspannt und weiter stellt,
- es dem Herzen erleichtert, Blut durch den Körper zu pumpen.

Hydrochlorothiazid gehört zur Wirkstoffklasse der Thiaziddiuretika oder Wassertabletten. Es wirkt, indem es die Flüssigkeitsausscheidung (Urinausscheidung) erhöht und dadurch den Blutdruck senkt.

TRITAZIDE wird zur Behandlung von Bluthochdruck verwendet. Die beiden Wirkstoffe ergänzen einander bei der Senkung des Blutdrucks und werden dann gemeinsam eingesetzt, wenn die Behandlung mit nur einem Wirkstoff nicht das gewünschte Ergebnis erzielt.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON TRITAZIDE BEACHTEN?

TRITAZIDE darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Ramipril, Hydrochlorothiazid oder einen der sonstigen Bestandteile von TRITAZIDE sind (siehe Abschnitt 6).
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen TRITAZIDE-ähnliche Arzneimittel (andere ACE-Hemmer oder Sulfonamidderivate) sind.

Zu Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion gehören Hautausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellung von Lippen, Gesicht, Rachen oder Zunge.

- wenn Sie in der Vergangenheit eine schwere allergische Reaktion, ein so genanntes angioneurotisches Ödem, hatten. Zu den Anzeichen gehören Juckreiz, Nesselausschlag (Urtikaria), rote Flecken an Händen, Füßen und Hals, Schwellungen des Rachens und der Zunge, Schwellungen um die Augen und Lippen, erhebliche Atem- und Schluckbeschwerden.
- wenn Sie sich einer Dialyse oder einer anderen Form der Blutwäsche unterziehen, da TRITAZIDE abhängig von dem verwendeten Gerät für Sie nicht geeignet sein kann.
- wenn Sie unter einer schweren Lebererkrankung leiden.
- wenn Sie vom Normalwert abweichende Werte von Elektrolyten (Calcium, Kalium, Natrium) im Blut haben.
- wenn Sie an einer Nierenerkrankung leiden, bei der die Blutversorgung der Niere eingeschränkt ist (Nierenarterienstenose).
- Während der **letzten beiden Schwangerschaftsdritteln** (siehe den nachstehenden Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- wenn Sie stillen (siehe den nachstehenden Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Sie dürfen TRITAZIDE nicht einnehmen, wenn nur einer der vorstehenden Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie vor der Einnahme von TRITAZIDE Ihren Arzt.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von TRITAZIDE ist in folgenden Fällen erforderlich

Fragen Sie vor der Einnahme des Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker,

- wenn Sie eine Herz-, Leber- oder Nierenerkrankung haben.
- wenn Sie große Mengen an Körpersalzen oder -flüssigkeiten verloren haben (durch Erbrechen, Durchfall, außergewöhnlich starkes Schwitzen, eine salzarme Diät, die Einnahme von Diuretika [Wassertabletten] über lange Zeit, oder wenn Sie Dialysepatient sind).
- wenn Ihre Allergie gegen Bienen- oder Wespenstiche behandelt werden soll (Hyposensibilisierung).
- wenn Sie in Verbindung mit einer Operation oder beim Zahnarzt ein Betäubungsmittel erhalten sollen. Sie müssen Ihre Behandlung mit TRITAZIDE möglicherweise einen Tag vorher unterbrechen; fragen Sie Ihren Arzt um Rat.
- wenn Sie einen hohen Kaliumspiegel im Blut haben (ergibt sich aus den Blutwerten).
- wenn Sie an einer Kollagenose, wie Sklerodermie oder systemischem Lupus erythematoses, leiden.
- Sie müssen Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie vermuten, dass Sie schwanger sind (oder werden könnten). TRITAZIDE wird in den ersten 3 Monaten einer Schwangerschaft nicht empfohlen und kann nach 3 Monaten Schwangerschaft schwerwiegende Schäden beim Ungeborenen hervorrufen (siehe den nachstehenden Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Kinder

TRITAZIDE wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen, da das Arzneimittel in diesen Altersgruppen bisher noch nie verwendet wurde.

Wenn einer der vorstehenden Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), fragen Sie vor der Einnahme von TRITAZIDE Ihren Arzt.

Bei Einnahme von TRITAZIDE mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor Kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel (einschl. pflanzlicher Mittel) handelt. TRITAZIDE kann nämlich die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen, aber auch selbst in seiner Wirkung von anderen Arzneimitteln beeinflusst werden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da sie die Wirkung von TRITAZIDE verringern können:

- Arzneimittel gegen Schmerzen und Entzündungen (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika [NSAID], wie Ibuprofen, Indometacin und Aspirin),

- Arzneimittel zur Behandlung von niedrigem Blutdruck, Schock, Herzversagen, Asthma oder Allergien, wie Ephedrin, Noradrenalin oder Adrenalin. Ihr Arzt muss Ihren Blutdruck prüfen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da bei gleichzeitiger Einnahme von TRITAZIDE das Risiko von Nebenwirkungen erhöht wird.

- Arzneimittel gegen Schmerzen und Entzündungen (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika [NSAID], wie Ibuprofen, Indometacin und Aspirin),
- Arzneimittel, die den Kaliumgehalt des Blutes vermindern können, wie Arzneimittel gegen Verstopfung, Diuretika (Wassertabletten), Amphotericin B (gegen Pilzinfektionen) und ACTH (zur Prüfung der ordnungsgemäßen Funktion der Nebennieren),
- Arzneimittel gegen Krebs (Chemotherapie),
- Arzneimittel gegen Herzerkrankungen, wie Störungen des normalen Herzschlags,
- Arzneimittel, mit denen die Abstoßung eines transplantierten Organs verhindert wird, wie Ciclosporin,
- Diuretika (Wassertabletten), wie Furosemid,
- Arzneimittel, die den Kaliumgehalt des Blutes erhöhen können, wie Spironolacton, Triamteren, Amilorid, Kaliumsalze und Heparin (Blutverdünner),
- Steroidhaltige Arzneimittel gegen Entzündungen, wie Prednisolon,
- Calcium als Nahrungsergänzungsmittel,
- Allopurinol (zur Senkung der Harnsäurewerte im Blut),
- Procainamid (gegen Herzrhythmusstörungen),
- Colestyramin (zur Senkung der Blutfettwerte),
- Carbamazepin (gegen Epilepsie).

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da deren Wirkung durch TRITAZIDE beeinflusst werden kann:

- Arzneimittel gegen Diabetes, wie Blutzucker senkende Arzneimittel zum Einnehmen und Insulin. TRITAZIDE kann den Blutzuckerspiegel senken. Während der Einnahme von TRITAZIDE muss der Blutzuckerspiegel deswegen engmaschig kontrolliert werden.
- Lithium (gegen seelische Erkrankungen). TRITAZIDE kann die Lithiumkonzentration im Blut erhöhen. Ihr Arzt muss die Lithiumkonzentration deswegen sorgfältig überwachen.
- Arzneimittel zur Muskelentspannung.
- Chinin (gegen Malaria).
- Iodhaltige Arzneimittel, die als Kontrastmittel bei einem Szintigramm oder einer Röntgenuntersuchung im Krankenhaus verwendet werden.
- Penicillin (gegen Infektionen).
- Arzneimittel zur Blutverdünnung, die Sie einnehmen (orale Gerinnungshemmer), wie Warfarin.

Wenn einer der vorstehenden Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), fragen Sie vor der Einnahme von TRITAZIDE Ihren Arzt.

Tests

Fragen Sie vor der Einnahme des Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker,

- wenn bei Ihnen eine Funktionsprüfung der Nebenschilddrüsen durchgeführt werden soll, da TRITAZIDE die Testergebnisse verfälschen kann.
- wenn Sie sich als Sportler einem Doping-Test unterziehen müssen, da TRITAZIDE zu einem positiven Ergebnis führen kann.

Bei Einnahme von TRITAZIDE zusammen mit Nahrungsmitteln und Alkohol

- Alkoholgenuss während der Einnahme von TRITAZIDE kann Schwindel und Benommenheit verursachen. Wenn Sie hinsichtlich der Menge an Alkohol, die Sie während der Einnahme von TRITAZIDE trinken dürfen, unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt. Blutdruck senkende Mittel und Alkohol können sich nämlich gegenseitig in ihrer Wirkung verstärken.
- TRITAZIDE kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie müssen Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie vermuten, dass Sie schwanger sind (oder werden könnten). Sie sollten TRITAZIDE nicht in den ersten 12 Wochen der Schwangerschaft einnehmen, und Sie dürfen es auf keinen Fall nach der 13. Schwangerschaftswoche einnehmen, da das Arzneimittel für das Ungeborene möglicherweise schädlich sein kann.

Wenn Sie schwanger werden, während Sie mit TRITAZIDE behandelt werden, informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich. Eine Umstellung auf eine geeignete andere Behandlung sollte vor einer geplanten Schwangerschaft erfolgen.

Sie sollten TRITAZIDE nicht einnehmen, wenn Sie stillen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Während der Einnahme von TRITAZIDE kann Schwindel auftreten. Die Wahrscheinlichkeit ist zu Beginn der Behandlung mit TRITAZIDE oder bei einer Dosiserhöhung am höchsten. In diesem Fall dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

3. WIE IST TRITAZIDE EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie TRITAZIDE immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Einnahme des Arzneimittels

- Nehmen Sie das Arzneimittel jeden Tag immer zur gleichen Tageszeit, normalerweise morgens, ein.
- Nehmen Sie die Tabletten mit ausreichend Flüssigkeit ein.
- Die Tabletten dürfen nicht zerkleinert oder zerkaut werden.

Dosis des Arzneimittels

Behandlung von Bluthochdruck

Ihr Arzt wird die einzunehmende Dosis ggf. anpassen, bis Ihr Blutdruck unter Kontrolle ist.

Ältere Patienten

Ihr Arzt wird mit einer geringeren Anfangsdosis beginnen und diese im Laufe der Behandlung langsamer erhöhen.

Wenn Sie eine größere Menge von TRITAZIDE eingenommen haben, als Sie sollten

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder suchen Sie die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses auf. Sie dürfen nicht selbst zum Krankenhaus fahren. Bitten Sie eine andere Person darum oder rufen Sie einen Krankenwagen. Nehmen Sie die Packung des Arzneimittels mit, damit der behandelnde Arzt weiß, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von TRITAZIDE vergessen haben

- Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie die nächste Dosis zum nächsten planmäßigen Zeitpunkt.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann TRITAZIDE Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Hören Sie sofort mit der Einnahme von TRITAZIDE auf und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn Sie eine der aufgeführten schweren Nebenwirkungen bemerken – Sie müssen möglicherweise umgehend ärztlich versorgt werden:

- Schwellungen des Gesichts, der Lippen oder des Rachens, die Ihnen das Schlucken oder Atmen erschweren, sowie Juckreiz und Hautausschläge. Dies können Anzeichen einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion auf TRITAZIDE sein.
- Schwere Hautreaktionen einschließlich Hautausschlag, Geschwüren im Mund (Aphten), Verschlechterung einer bestehenden Hauterkrankung, Rötung, Bläschenbildung oder Ablösung der Haut (wie Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme).

Informieren Sie Ihren Arzt umgehend beim Auftreten von:

- beschleunigter Herzfrequenz, unregelmäßigem oder übermäßig kräftigem Herzschlag (Herzklopfen), Schmerzen oder Engegefühl im Brustkorb oder schwerwiegenderen Ereignissen, wie Herzinfarkt oder Schlaganfall,
- Kurzatmigkeit, zwei bis drei Tage anhaltendem Husten und Fieber und vermindertem Appetit, die mögliche Anzeichen einer Lungenerkrankung, wie Lungenentzündung, sind.
- leicht auftretenden Blutergüssen, Blutungen, die länger als normal andauern, jeglichen Anzeichen einer Blutung (z. B. Zahnfleischbluten), purpurroten Punkten oder Flecken auf der Haut oder erhöhter Infektionsanfälligkeit, Halsschmerzen und Fieber, Müdigkeit, Schwächegefühl, Schwindel oder blasser Haut, die mögliche Anzeichen einer Blut- oder Knochenmarkerkrankung sind,
- schweren Bauchschmerzen, die bis zum Rücken ausstrahlen können und mögliche Anzeichen einer Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis) sind.
- Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Magenschmerzen, Unwohlsein, Gelbfärbung der Haut oder Augen (Gelbsucht), die mögliche Anzeichen von Lebererkrankungen, wie Hepatitis (Leberentzündung) oder Leberschäden, sind.

Weitere mögliche Nebenwirkungen:

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder mehr als ein paar Tage anhält.

Häufig (bei weniger als 1 von 10 Patienten)

- Kopfschmerzen, Schwächegefühl und Müdigkeit
- Schwindelgefühl. Die Wahrscheinlichkeit dafür ist zu Beginn der Behandlung mit TRITAZIDE oder bei einer Dosiserhöhung größer.
- Trockener Reizhusten oder Bronchitis
- Erhöhter Blutzuckerspiegel. Wenn Sie Diabetiker sind, kann die Einnahme den Diabetes verschlimmern.
- Erhöhter Harnsäurespiegel oder erhöhte Blutfettwerte
- Schmerzhaftes, rote und geschwollene Gelenke

Gelegentlich (bei weniger als 1 von 100 Patienten)

- Hautausschlag mit oder ohne Hauterhebungen
- Erröten mit Hitzegefühl, Ohnmacht, Hypotonie (ungewöhnlich niedriger Blutdruck), insbesondere beim plötzlichen Aufstehen oder Aufsetzen
- Gleichgewichtsstörungen (Vertigo)
- Juckreiz und ungewöhnliche Hautempfindungen, wie Taubheit, Prickeln, Stechen, Brennen oder Kribbeln (Parästhesien)
- Geschmacksverlust oder -veränderungen
- Schlafstörungen

- Depressive Verstimmung, Angst, ungewöhnliche Nervosität oder zittriges Gefühl
- Verstopfte Nase, Nebenhöhlenentzündung (Sinusitis), Kurzatmigkeit
- Zahnfleischentzündungen (Gingivitis), Schwellungen im Mund
- Rote, juckende, geschwollene oder tränende Augen
- Ohrenklingeln
- Verschwommenes Sehen
- Haarausfall
- Schmerzen im Brustkorb
- Muskelschmerzen
- Verstopfung, Magen- oder Darmschmerzen
- Verdauungsstörungen oder Übelkeit
- Gesteigerte Harnausscheidung (Diurese) im Laufe eines Tages
- Übermäßiges Schwitzen oder Durstgefühl
- Appetitminderung oder -verlust (Anorexie), vermindertes Hungergefühl
- Erhöhter oder unregelmäßiger Herzschlag
- Geschwollene Arme und Beine, mögliche Anzeichen von Flüssigkeitsretention im Körper
- Fieber
- Störungen der Sexualfunktion (Erektionsstörungen) bei Männern
- Blutbild mit zu niedriger Anzahl roter Blutkörperchen, weißer Blutkörperchen oder Blutplättchen oder zu niedrigem Hämoglobin
- Blutwerte, die auf Funktionsstörungen der Leber, der Bauchspeicheldrüse oder der Nieren hindeuten
- Zu niedrige Kaliumwerte im Blut

Sehr selten (bei weniger als 1 von 10.000 Patienten)

- Erbrechen, Durchfall oder Sodbrennen
- Rote, geschwollene Zunge oder Mundtrockenheit
- Erhöhte Kaliumwerte im Blut

Weitere mögliche Nebenwirkungen:

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder mehr als ein paar Tage anhält.

- Konzentrationsschwäche, Unruhe oder Verwirrtheit
- Verfärbung von Fingern und Zehen, wenn Ihnen kalt ist, und Kribbeln oder Schmerzen beim Aufwärmen (Raynaud-Syndrom)
- Brustvergrößerung bei Männern
- Blutgerinnsel
- Hörstörungen
- Geringere Produktion von Tränenflüssigkeit
- Gelb aussehende Gegenstände
- Mangel an Körperwasser (Dehydratation)
- Schwellung, Schmerzen und Rötung der Wangen (Speicheldrüsenentzündung)
- Schwellung im Darm, ein so genanntes intestinales angioneurotisches Ödem, mit Symptomen wie Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall
- Erhöhte Sonnenempfindlichkeit
- Starkes Schuppen oder Ablösen der Haut, juckender Hautausschlag mit Knötchen oder andere Hautreaktionen, wie roter Ausschlag im Gesicht oder auf der Stirn
- Hautausschlag oder Bluterguss
- Flecken auf der Haut und kalte Gliedmaßen
- Nagelerkrankungen (z. B. Lockern oder Ablösen eines Fuß- oder Fingernagels)
- Steifigkeit des Bewegungsapparats, Unfähigkeit den Kiefer zu bewegen (Tetanie)
- Muskelschwäche oder -krämpfe
- Verringertes sexuelles Verlangen bei Männern und Frauen
- Blut im Urin, ein mögliches Anzeichen für Nierenprobleme (interstitielle Nephritis)

- Zucker im Urin (was nicht üblich ist)
- Erhöhte Anzahl bestimmter weißer Blutkörperchen im Blut (Eosinophilie)
- Blutbild mit zu wenig Blutzellen (Panzytopenie)
- Veränderungen der Elektrolytwerte im Blut, wie Natrium, Calcium, Magnesium und Chlorid
- Verlangsamte oder gestörte Reaktionen
- Geruchsveränderungen
- Atembeschwerden oder Verschlimmerung von Asthma

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST TRITAZIDE AUFZUBEWAHREN?

[ist national auszufüllen]

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was TRITAZIDE enthält

[ist national auszufüllen]

Wie TRITAZIDE aussieht und Inhalt der Packung

Tabletten

[ist national auszufüllen]

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

{Tel.-Nr.:}

{Fax-Nr.:}

{e-mail}

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Österreich:

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

Zypern:

Triatec Plus 5 mg/25 mg δισκία

Tschechien

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

Dänemark:

Triatec Comp 5 mg/25 mg tabletter

Estland:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletid

Cardace Plus 5 mg/25 mg tabletid

Finnland:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletit

Frankreich:

Cotriatec 5 mg/25 mg comprimés

Deutschland:

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

Griechenland:

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 tabletta, Tritace HCT 5 mg/25 mg tabletta

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

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 Idrocloritiäzide sanofi-aventis 2.5 mg/12.5 mg compresse

Ramipril E Idrocloritiäzide 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

Luxemburg:

Tritazide 5/25 mg tabletten/comprimés/Tabletten

Niederlande:

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

Rumänien:

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

Slowakei:

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

Slowenien:

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

Schweden:

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/JJJJ }

[ist national auszufüllen]

Diese Gebrauchsinformation enthält keine erschöpfenden Angaben über das Arzneimittel. Wenn Sie unsicher sind oder weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.