

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ, ΤΙΣ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΙΣ ΟΔΟΥΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ,
ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>(Επινοηθείσα) ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Αυστρία	SANOFI-AVENTIS GMBH OSTERREICH SATURN Tower Leonard-Bernstein-Straße 10 A-1220 Vienna Αυστρία	Tritazide 25 mg/125 mg Tabletten Tritazide 5 mg/25 mg Tabletten	2,5 mg /12,5 mg 5 mg/25mg	Δισκίο	Από στόματος
Αυστρία	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Αυστρία	HYPREN PLUS HYPREN PLUS FORTE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Δισκία	Από στόματος
Βέλγιο	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem Βέλγιο	TRITAZIDE 5 mg – 25 mg, tabletten	5mg /25mg	Δισκίο	Από στόματος
Βουλγαρία	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main, Γερμανία	TRITACE 2.5 PLUS	2.5 mg /12.5mg	Δισκίο	Από στόματος
Βουλγαρία	SANOFI-AVENTIS BULGARIA EODD Alexandar Stamboliyski blvd. 103 office building Sofia Tower, fl. 8, Sofia 1303 Βουλγαρία	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Δισκίο	Από στόματος
Κύπρος	SANOFI-AVENTIS CYPRUS LTD 14, Charalambou Mouskou street 2015 – Nicosia Κύπρος	TRIATEC PLUS	5mg /25mg	Δισκίο	Από στόματος
Τσεχική Δημοκρατία	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 2590/33c 16000 Praha 6 Τσεχική Δημοκρατία	TRITAZIDE 2.5/12.5mg TRITAZIDE 5/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Δισκίο	Από στόματος

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>(Επινοηθείσα) ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Δανία	sanofi-aventis Denmark A/S Slotsmarken 13 2970 Hørsholm Δανία	TRIATEC COMP	5mg/25mg	Δισκίο	Από στόματος
Εσθονία	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH 65926 Frankfurt am Main Γερμανία	CARDACE COMP	2.5 mg /12.5mg	Δισκίο	Από στόματος
Εσθονία	SANOFI-AVENTIS ESTONIA OÜ Pärnu mnt. 139 E/2 11317 Tallinn Εσθονία	CARDACE PLUS	5 mg/25mg	Δισκίο	Από στόματος
Φινλανδία	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Φινλανδία	CARDACE COMP	2.5 mg /12.5mg	Δισκίο	Από στόματος
Γαλλία	SANOFI-AVENTIS France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris Γαλλία	COTRIATEC	5mg/12.5mg	Δισκίο	Από στόματος
Γερμανία	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Γερμανία	Delix 2,5 plus Delix 5 plus	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Δισκίο	Από στόματος
Γερμανία	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Γερμανία	Ramilich comp 2.5 mg /12.5 mg Tabletten Ramilich comp 5 mg / 25 mg Tabletten	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Δισκίο	Από στόματος
Γερμανία	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Γερμανία	RamiWin comp 2.5 mg/12.5 mg Tabletten RamiWin comp 5 mg/25 mg Tabletten	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Δισκίο	Από στόματος

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>(Επινοηθείσα) ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Γερμανία	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Γερμανία	Vesdil 2.5 Plus Vesdil 5 Plus	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Δισκίο	Από στόματος
Ελλάδα	SANOFI-AVENTIS AEBE 348, Syggrou Avenue Building A 176-74 Kallithea Ελλάδα	TRIAEC PLUS TRIAEC PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Δισκίο	Από στόματος
Ουγγαρία	SANOFI-AVENTIS PRIVATE CO LTD H-1045 Budapest Tó u. 1.-5. Ουγγαρία	TRITACE HCT 2.5/12.5 Tabletta TRITACE HCT 5/25 Tabletta	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Δισκίο	Από στόματος
Ουγγαρία	Zentiva HU Kft Népfürdő u.22 1138 Budapest Ουγγαρία	RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 5mg/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Δισκίο	Από στόματος
Ισλανδία	-				
Ιρλανδία	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Ιρλανδία	TRITAZIDE Tablets 2.5mg/12.5mg	2.5 mg /12.5mg	Δισκίο	Από στόματος
Ιταλία	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Ιταλία	TRIAEC HCT 2.5 TRIAEC HCT 5	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Δισκίο	Από στόματος
Ιταλία	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Ιταλία	RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 5mg/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Δισκίο	Από στόματος

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>(Επινοηθείσα) ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ιταλία	AstraZeneca S.p.A Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (MI) Ιταλία	UNIPRIL DIUR 2.5 mg + 12.5 mg compresse UNIPRILDIUR 5mg + 25 mg comprese	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Δισκίο	Από στόματος
Ιταλία	POLIFARMA SPA Viale dell'Arte 69 00144 Roma Ιταλία	IDROQUARK IDROQUARK	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Δισκίο	Από στόματος
Λετονία	-				
Λιθουανία	-				
Λουξεμβούργο	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem Βέλγιο	TRITAZIDE	5mg /25mg	Δισκίο	Από στόματος
Μάλτα	-				
Ολλανδία	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 Ολλανδία	TRITAZIDE Tabletten 5mg/25mg	5mg/25mg	Δισκίο	Από στόματος
Νορβηγία	-				
Πολωνία	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main Γερμανία	TRITACE 2.5 COMB TRITACE 5 COMB	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Δισκίο	Από στόματος

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>(Επινοηθείσα) ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Πορτογαλία	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Πορτογαλία	RAMICOR D 2.5 RAMICOR D 5	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Δισκίο	Από στόματος
Πορτογαλία	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Πορτογαλία	TRIATEC COMPOSTO TRIATEC COMPOSTO FORTE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Δισκίο	Από στόματος
Ρουμανία	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Γερμανία	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Δισκίο	Από στόματος
Σλοβακία	SANOFI-AVENTIS SLOVAKIA s.r.o., Žilinská 7-9 81105 Bratislava Σλοβακία	TRITAZIDE TRITAZIDE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Δισκίο	Από στόματος
Σλοβενία	SANOFI-AVENTIS D.O.O. Dunajska cesta 119 1000 Ljubljana Σλοβενία	TRITAZIDE 2.5 5 mg/ 12,5 mg tablete TRITAZIDE 5 mg/ 25 mg tablete	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Δισκίο	Από στόματος
Ισπανία	-				
Σουηδία	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma Σουηδία	TRIATEC COMP MITE TRIATEC COMP	2.5 mg /12.5mg 5 mg /25mg	Δισκίο	Από στόματος
Ηνωμένο Βασίλειο	-				

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ
ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ
ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ, ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ TRITAZIDE ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (Βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι)

Το Tritazide περιέχει ραμιπρίλη, έναν δεύτερης γενιάς μη σουλφωδρυλικό αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ-I), και υδροχλωροθειαζίδη (HCTZ), ένα θειαζιδικό διουρητικό. Το Tritazide συμπεριλήφθηκε στον κατάλογο προϊόντων προς εναρμόνιση της σχετικής περιλήψης των χαρακτηριστικών προϊόντος (ΠΧΠ), ο οποίος καταρτίστηκε από την ομάδα συντονισμού για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία για φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση CMD(h), σύμφωνα με το άρθρο 30 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, καθώς το προαναφερόμενο φαρμακευτικό προϊόν δεν έχει την ίδια ΠΧΠ σε όλα τα κράτη μέλη, την Ισλανδία και τη Νορβηγία.

Κρίσιμη αξιολόγηση

Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) αξιολόγησε μια σειρά σημείων ανακολουθίας στις πληροφορίες προϊόντος για το Tritazide και εξέδωσε αναθεωρημένες πληροφορίες προϊόντος. Στη συνέχεια παρατίθενται τα κύρια σημεία που έχρηζαν εναρμόνισης:

4.1 - Θεραπευτικές ενδείξεις

Ο συνδυασμός ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπέρτασης σε όλα τα κράτη μέλη όπου έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας, παρόλο που χρησιμοποιούνται όροι όπως ιδιοπαθής υπέρταση, αρτηριακή υπέρταση και αρτηριακή ιδιοπαθής υπέρταση. Η CHMP επεσήμανε ότι η συγκεκριμένη ένδειξη περιορίζεται στην ιδιοπαθή υπέρταση και ότι η χρήση των λοιπών ενδείξεων αφορά συμπληρωματική θεραπεία, σε περίπτωση αποτυχίας των επιμέρους μονοθεραπειών.

Ο συνδυασμός 2,5mg /12,5mg είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης απ' ό,τι η θεραπεία με μεμονωμένα συστατικά, ενώ ο συνδυασμός 5mg/25mg είχε καλύτερη θεραπευτική δράση απ' ό,τι ο διπλασιασμός της δόσης ραμιπρίλης στα 10mg.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι δεν εγείρεται καμία σημαντική ανησυχία σχετικά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ραμιπρίλης/HCTZ και ότι δεν διαπιστώθηκε κανένα ανεπιθύμητο κλινικό συμβάν που να απορρέει από τη χορήγηση του συνδυασμού σε ασθενείς μη αποκρινόμενους στη μονοθεραπεία HCTZ ή ραμιπρίλης, η CHMP ενέκρινε τις ακόλουθες δύο εναρμονισμένες διατυπώσεις για τις ενδείξεις:

-Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης

-Ο παρών συνδυασμός σταθερής δόσης ενδείκνυται για ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται επαρκώς από τη μονοθεραπεία ραμιπρίλης ή υδροχλωροθειαζίδης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, ενώ η αρχική δόση είναι η ίδια, η επακόλουθη τιτλοποίηση διαφέρει (όσον αφορά τόσο τη συχνότητα αύξησης της δόσης όσο και τη μέγιστη ημερήσια δόση). Η δοσολογία τροποποιήθηκε λόγω της έλλειψης στοιχείων δοκιμών για την αξιολόγηση των σταδίων τιτλοποίησης του συνδυασμού. Η CHMP ενέκρινε την ακόλουθη εναρμονισμένη διατύπωση: *«Η δόση πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με το προφίλ του ασθενή (βλ. παράγραφο 4.4) και τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Η χορήγηση του σταθερού συνδυασμού ραμιπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης συνιστάται συνήθως μετά από τιτλοποίηση της δόσης με ένα από τα επιμέρους συστατικά.*

Το TRITAZIDE και οι συναφείς ονομασίες πρέπει αρχικά να χορηγούνται στη μικρότερη διαθέσιμη δόση. Εφόσον κριθεί αναγκαίο, η δόση μπορεί σταδιακά να αυξάνεται έως ότου επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση. Η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση είναι 10 mg ραμιπρίλης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης ημερησίως».

4.3 Αντενδείξεις

Οι αντενδείξεις αφορούν στην πλειοψηφία τους τη χρήση της ραμιπρίλης ως συστατικό του Tritazide και συμπληρώνονται με τις αντενδείξεις της HCTZ. Υπάρχουν, ωστόσο, κάποιες αντενδείξεις της

HCTZ οι οποίες επισημαίνονται σε ορισμένες τοπικές ΠΧΠ αλλά δεν αναφέρονται στην εναρμονισμένη ΠΧΠ. Στις τοπικές ΠΧΠ περιλαμβάνονται αντενδείξεις όπως η οξεία υπέρταση ή ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός, οι οποίες όμως στην Ευρώπη υποδεικνύονται ως συστάσεις αποφυγής της χορήγησης και όχι ως αντενδείξεις.

Η CHMP ενέκρινε την ακόλουθη εναρμονισμένη διατύπωση για τις αντενδείξεις:

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε άλλο αναστολέα MEA (Μετατρεπτικό Ένζυμο της Αγγειοτασίνης), στην υδροχλωροθειαζίδη, σε λοιπά θειαζιδικά διουρητικά, στις σουλφοναμίδες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του TRITAZIDE και συναφών ονομασιών (βλ. παράγραφο 6.1).
- Ιστορικό κληρονομικού ή ιδιοπαθούς αγγειοοιδήματος
- Εξωσωματικές θεραπείες οι οποίες συνεπάγονται επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες (βλ. παράγραφο 4.5)
- Σημαντική αμφίπλευρη στένωση νεφρικών αρτηριών ή στένωση νεφρικών αρτηριών σε περιπτώσεις που λειτουργεί μόνο ένας νεφρός
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6)
- Σοβαρή βλάβη της νεφρικής λειτουργίας με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/min σε μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.
- Κλινικά σημαντικές ηλεκτρολυτικές διαταραχές οι οποίες ενδέχεται να επιδεινώνονται μετά από θεραπεία με TRITAZIDE (βλ. παράγραφο 4.4).
- Σοβαρή βλάβη της ηπατικής λειτουργίας, ηπατική εγκεφαλοπάθεια

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η CHMP συμπεριέλαβε στο παρόν τμήμα την προειδοποίηση για πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό και ενέκρινε την ακόλουθη εναρμονισμένη διατύπωση: «Ο συνδυασμός ραμιπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης δεν αποτελεί θεραπεία επιλογής του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού. Εάν ο συνδυασμός ραμιπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης χρησιμοποιείται σε ασθενή με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, τότε απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στο πλάσμα».

Η CHMP επεσήμανε επίσης τη σκοπιμότητα εισαγωγής μιας παραγράφου για τον βήχα, η οποία θα ευθυγραμμίζεται με την προειδοποίηση για τον ήδη εναρμονισμένο MEA-I. Συνεπώς, συμφώνησε ως προς τα ακόλουθα:

«Έχει αναφερθεί βήχας μετά από χρήση αναστολέων MEA. Χαρακτηριστικά, ο βήχας είναι μη-παραγωγικός, επίμονος και παύει μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο βήχας που προκαλείται από αναστολείς MEA πρέπει να θεωρείται ότι περιλαμβάνεται στη διαφοροδιάγνωση του βήχα».

Η CHMP εξέδωσε επίσης μια εναρμονισμένη διατύπωση σχετικά με την κύηση και τη γαλουχία, η οποία συμπεριλαμβάνεται στο παρόν τμήμα (βλ. ΠΧΠ).

4.5 Αλληλεπίδραση

Ο κατάλογος των προϊόντων που αλληλεπιδρούν ή ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν με το Tritazide είναι αποδεκτός. Η CHMP ενέκρινε τις προτεινόμενες αλληλεπιδράσεις που αναφέρονται στο παρόν τμήμα.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Η CHMP εισηγήθηκε μια αντένδειξη που αφορά μόνο το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης και εναρμονίζεται με τη διατύπωση της Ομάδας Εργασίας για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση (PhVWP) σχετικά με τη χρήση του MEA-I κατά τη διάρκεια της κύησης. Ωστόσο, η εταιρεία, βασιζόμενη σε δεδομένα από το μητρώο συμβάντων που σχετίζονται με τη ραμιπρίλη κατά τη διάρκεια της κύησης, αντιτάχθηκε σε αυτήν την άποψη και πρότεινε να αντενδείκνυται το προϊόν καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης.

Το κείμενο προειδοποίησης που καθορίστηκε στους κόλπους της Ομάδας Εργασίας για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση (PhVWP) δεν ενθαρρύνει ούτε προτείνει τη χρήση αναστολέων MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης. Αντιθέτως, μόλις διαγνωστεί η εγκυμοσύνη, ο συνταγογράφος καλείται να διακόψει τη χρήση αναστολέων MEA και, εφόσον κριθεί αναγκαίο, να

χορηγήσει άλλο αντιυπερτασικό παράγοντα το συντομότερο δυνατόν. Η συγκεκριμένη τροποποίηση του κειμένου έχει ως σκοπό να διασφαλίσει ότι η προειδοποίηση δεν συνιστά άμεση τεχνητή άμβλωση, γεγονός που δεν δικαιολογείται από τη μέχρι σήμερα κλινική εμπειρία.

Συμπερασματικά, η CHMP ενέκρινε μια εναρμονισμένη διατύπωση σύμφωνα με τη διατύπωση της Ομάδας Εργασίας για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση (PhVWP) σχετικά με τη χρήση του MEA-I κατά τη διάρκεια της κύησης και υιοθέτησε μια εναρμονισμένη διατύπωση βάσει των συστάσεων της Ομάδας Εργασίας για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση (PhVWP): «*Η χορήγηση του Tritazide δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4), ενώ αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).*

Παρά το γεγονός ότι τα επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν είναι καταληκτικά, δεν μπορεί να αποκλεισθεί μια μικρή αύξηση της επικινδυνότητας. Εκτός από τις περιπτώσεις που η συνέχιση της θεραπείας με αναστολέα MEA κρίνεται απαραίτητη, οι ασθενείς που σκοπεύουν να κυοφορήσουν πρέπει να λαμβάνουν εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές με αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης. Μόλις διαγνωστεί η κύηση, η αγωγή με αναστολείς MEA πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να χορηγείται, ανάλογα με την περίπτωση, εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία με αναστολέα MEA/Ανταγωνιστή Υποδοχέα Αγγειοτασίνης II (AIIRA) κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστερημένη οστεοποίηση του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (Βλ. επίσης 5.3 «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια»). Εάν κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης η έγκυος λάβει αναστολέα MEA, τότε συνιστάται έλεγχος με υπερηχογράφημα της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Τα βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει αναστολείς MEA θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. επίσης παραγράφους 4.3 και 4.4)».

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Εκτιμώντας ότι,

- σκοπός της παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης,

- οι περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και τα φύλλα οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τους Κατόχους Άδειας Κυκλοφορίας έχουν αξιολογηθεί με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής,

η CHMP εισηγήθηκε για το Tritazide και τις συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) την τροποποίηση της(ων) άδειας(ών) κυκλοφορίας της(ων) οποίας(ων) η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο Παράρτημα III.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TRITAZIDE και σχετιζόμενες ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 2,5/12,5 mg δισκία
TRITAZIDE και σχετιζόμενες ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 5/12,5 mg δισκία
TRITAZIDE και σχετιζόμενες ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 5/25 mg δισκία

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της υπέρτασης.

Ο σταθερός αυτός συνδυασμός ενδείκνυται σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται αποτελεσματικά μόνο με τη ραμιπρίλη ή μόνο με την υδροχλωροθειαζίδα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Tritazide συνιστάται να λαμβάνεται εφάπαξ ημερησίως, την ίδια ώρα της ημέρας, συνήθως το πρωί.

Το Tritazide μπορεί να ληφθεί πριν, μαζί ή μετά τα γεύματα, επειδή η λήψη τροφής δεν τροποποιεί τη βιοδιαθεσιμότητά του (βλ. παράγραφο 5.2).

Το Tritazide πρέπει να καταπίνεται με υγρό. Δεν πρέπει να μασάται ή να θρυμματίζεται.

Ενήλικες

Η δόση του Tritazide θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με το προφίλ του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.4) και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Η χορήγηση του σταθερού συνδυασμού ραμιπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης συνιστάται συνήθως μετά από τιτλοποίηση της δοσολογίας με ένα από τα συστατικά.

Το Tritazide πρέπει να αρχίσει στη χαμηλότερη διαθέσιμη δοσολογία. Εάν είναι απαραίτητο, η δόση μπορεί να αυξηθεί προοδευτικά προκειμένου να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση· οι μέγιστες επιτρεπόμενες δόσεις είναι 10 mg ραμιπρίλης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης ημερησίως.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς σε θεραπεία με διουρητικά

Σε ασθενείς που ταυτόχρονα ακολουθούν αγωγή με διουρητικά, συνιστάται προσοχή, επειδή πιθανόν να παρουσιαστεί υπόταση μετά την έναρξη της αγωγής. Θα πρέπει να εξεταστεί η μείωση της δόσης του διουρητικού ή η διακοπή του διουρητικού προτού αρχίσει η αγωγή με Tritazide.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Το Tritazide αντενδείκνυται σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία λόγω της περιεχόμενης υδροχλωροθειαζίδης (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/λεπτό) (βλ. παράγραφο 4.3). Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πιθανόν να χρειάζονται μειωμένες δόσεις Tritazide. Οι ασθενείς με επίπεδα κάθαρσης κρεατινίνης μεταξύ 30 και 60 ml/λεπτό πρέπει να ακολουθούν αγωγή με το μικρότερο σταθερό συνδυασμό ραμιπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης μετά από χορήγηση ραμιπρίλης μόνο. Οι μέγιστες επιτρεπτές δόσεις είναι 5 mg ραμιπρίλης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης ημερησίως.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η αγωγή με Tritazide πρέπει να αρχίζει μόνο υπό στενή ιατρική παρακολούθηση και οι μέγιστες ημερήσιες δόσεις είναι 2,5 mg ραμιπρίλης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Το Tritazide αντενδείκνυται σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3)

Ηλικιωμένοι

Οι αρχικές δόσεις πρέπει να είναι χαμηλότερες και η επακόλουθη τιτλοποίηση της δόσης πρέπει να είναι περισσότερο βαθμιαία επειδή υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών ειδικά σε πολύ ηλικιωμένους και αδύναμους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Tritazide δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιονδήποτε άλλο αναστολέα του MEA (Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγιοτασίνης), στην υδροχλωροθειαζίδη, σε άλλα θειαζιδικά διουρητικά, στις σουλφοναμίδες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του Tritazide (βλ. παράγραφο 6.1).
- Ιστορικό αγγειοιδήματος (κληρονομικό, ιδιοπαθές ή λόγω προηγούμενου αγγειοιδήματος με αναστολείς του MEA ή ΑΥΑII)
- Εξωσωματικές θεραπείες που οδηγούν σε επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες (βλ. παράγραφο 4.5)
- Σημαντική αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας σε μονήρη λειτουργικό νεφρό
- 2ο και 3ο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6)
- Σοβαρή βλάβη της νεφρικής λειτουργίας με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/λεπτό σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

- Κλινικά σχετιζόμενες διαταραχές των ηλεκτρολυτών, οι οποίες πιθανόν να επιδεινωθούν μετά από αγωγή με Tritazide (βλ. παράγραφο 4.4)
- Σοβαρή βλάβη της ηπατικής λειτουργίας, ηπατική εγκεφαλοπάθεια

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ειδικοί πληθυσμοί

Κύηση: οι αναστολείς του ΜΕΑ όπως η ραμιπρίλη ή οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (ΑΥΑΙΙ) δεν πρέπει να ξεκινούν κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι ασθενείς οι οποίες σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες, οι οποίες έχουν ένα τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση, εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ/ΑΥΑΙΙ κρίνεται απαραίτητη. Όταν διαγιγνώσκεται κύηση, η θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ/ΑΥΑΙΙ πρέπει να διακόπτεται άμεσα και, εάν είναι απαραίτητο, να αρχίζει εναλλακτική θεραπεία. (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

- Ασθενείς με ιδιαίτερο κίνδυνο υπότασης

- Ασθενείς με έντονα ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης

Ασθενείς με έντονα ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης είναι σε κίνδυνο μίας οξείας έκδηλης πτώσης της αρτηριακής πίεσης και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας λόγω αναστολής του ΜΕΑ, ειδικά όταν ένας αναστολέας του ΜΕΑ ή ένα διουρητικό χορηγείται ταυτόχρονα για πρώτη φορά ή στην πρώτη αύξηση της δόσης. Η σημαντική ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης θα πρέπει να αναμένεται και η ιατρική παρακολούθηση συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης είναι απαραίτητες, όπως για παράδειγμα στους:

- ασθενείς με σοβαρή υπέρταση
- ασθενείς με μη αντιρροπούμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- ασθενείς με αιμοδυναμικά σχετική παρεμπόδιση της αριστερής κοιλιακής εισροής ή εκροής (π.χ. στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας)
- ασθενείς με ετερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας με δεύτερο λειτουργικό νεφρό
- ασθενείς στους οποίους υπάρχει ή μπορεί να αναπτυχθεί έλλειμμα υγρών ή ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με διουρητικά)
- ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και/ή ασκίτη
- ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια της αναισθησίας με παράγοντες που προκαλούν υπόταση.

Γενικά, συνιστάται η διόρθωση της αφυδάτωσης, της υποογκαιμίας ή του ελλείμματος των ηλεκτρολυτών προτού αρχίσει η αγωγή (σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ωστόσο, μία διορθωτική ενέργεια σαν και αυτή θα πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι του κινδύνου της υπερφόρτωσης του όγκου).

Χειρουργική επέμβαση

Συνιστάται η θεραπεία με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης όπως η ραμιπρίλη να διακόπτεται, όταν είναι εφικτό, μία ημέρα πριν από το χειρουργείο.

- Ασθενείς σε κίνδυνο καρδιακής ή εγκεφαλικής ισχαιμίας στην περίπτωση οξείας υπότασης
Η αρχική φάση της αγωγής απαιτεί ειδική ιατρική παρακολούθηση.

- *Πρωτοπαθής Υπεραλδοστερονισμός*

Ο συνδυασμός ραμιπρίλης + υδροχλωροθειαζίδης δεν αποτελεί αγωγή επιλογής για τον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό. Εάν η ραμιπρίλη + υδροχλωροθειαζίδα χορηγείται σε ασθενή με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, τότε απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων καλίου του πλάσματος.

- *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Βλ. παράγραφο 4.2.

- *Ασθενείς με ηπατική νόσο*

Οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών λόγω θεραπείας με διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, πιθανόν να προκαλέσει ηπατική εγκεφαλοπάθεια σε ασθενείς με ηπατική νόσο.

Παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας

Η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής και η δοσολογία να προσαρμόζεται ειδικά στις πρώτες εβδομάδες της αγωγής. Ιδιαίτερα προσεκτική παρακολούθηση απαιτείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Υπάρχει κίνδυνος νεφρικής δυσλειτουργίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή μετά από μεταμόσχευση νεφρού.

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με νεφρική νόσο, οι θειαζίδες πιθανόν να επισπεύσουν την ουραιμία. Αθροιστικά αποτελέσματα της δραστηκής ουσίας πιθανόν να εμφανιστούν σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Εάν εμφανιστεί εξελισσόμενη νεφρική δυσλειτουργία, όπως αποδεικνύεται από αυξανόμενο μη-πρωτεϊνικό άζωτο, προσεκτική επανεξέταση της θεραπείας είναι αναγκαία, εξετάζοντας τη διακοπή της θεραπείας με διουρητικά. (βλ. παράγραφο 4.3).

Διαταραχές ηλεκτρολυτών

Όπως ισχύει για κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, θα πρέπει να γίνεται μέτρηση των ηλεκτρολυτών ορού ανά τακτά χρονικά διαστήματα.

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, πιθανόν να προκαλέσουν διαταραχές των υγρών ή των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπονατρία και υποχλωραιμική αλκάλωση). Αν και είναι πιθανόν να εμφανιστεί υποκαλιαιμία με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, ταυτόχρονη θεραπεία με ραμιπρίλη πιθανόν να μειώσει την υποκαλιαιμία που προκαλείται από το διουρητικό. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ασθενείς με απότομη διούρηση, ασθενείς που λαμβάνουν ανεπαρκή ποσότητα ηλεκτρολυτών και ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή κορτικοτροπίνη (ACTH) (βλ. παράγραφο 4.5). Η πρώτη μέτρηση των επιπέδων καλίου πλάσματος πρέπει να γίνεται κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας μετά την έναρξη της αγωγής. Εάν ανιχνευθούν χαμηλά επίπεδα καλίου απαιτείται διόρθωση. Είναι πιθανό να εμφανιστεί υπονατρία εξ αραίωσης. Μείωση των επιπέδων νατρίου πιθανόν να είναι αρχικά ασυμπτωματική και για αυτό είναι σημαντική η τακτική εξέταση. Η εξέταση πρέπει να είναι πιο συχνή σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με κίρρωση. Έχει αποδειχθεί ότι οι θειαζίδες αυξάνουν τη απέκκριση μαγνησίου από τα ούρα, η οποία πιθανόν να οδηγήσει σε υπομαγνησιαμία.

Υπερκαλιαιμία

Σε μερικούς ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ συμπεριλαμβανομένου του Tritazide έχει παρατηρηθεί υπερκαλιαιμία. Οι ασθενείς σε κίνδυνο ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας, περιλαμβάνουν εκείνους με νεφρική ανεπάρκεια, ηλικίας (> 70 ετών), με μη ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη ή εκείνους που χρησιμοποιούν άλατα καλίου, καλιοσυντηρητικά διουρητικά και άλλες δραστηκές ουσίες που αυξάνουν το κάλιο του πλάσματος ή καταστάσεις όπως αφυδάτωση, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση. Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση των παραγόντων που

αναφέρθηκαν παραπάνω κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται τακτική παρακολούθηση του καλίου ορού (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηπατική Εγκεφαλοπάθεια

Οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών λόγω θεραπείας με διουρητικά συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης πιθανόν να προκαλέσει ηπατική εγκεφαλοπάθεια σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται αμέσως σε περίπτωση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

Υπερασβεστιαμία

Η υδροχλωροθειαζίδη επιτείνει τη νεφρική επαναπορρόφηση του ασβεστίου και πιθανόν να προκαλέσει υπερασβεστιαμία. Πιθανόν να παρέμβει στην εξέταση της παραθυρεοειδικής λειτουργίας.

Αγγειοοίδημα

Αγγειοοίδημα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αγωγή με αναστολείς του MEA, συμπεριλαμβανομένης της ραμιπρίλης (βλ. παράγραφο 4.8).

Στην περίπτωση αγγειοοιδήματος, το Tritazide θα πρέπει να διακοπεί.

Επείγουσα θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει άμεσα. Ο ασθενής θα πρέπει να είναι υπό παρακολούθηση για τουλάχιστον 12 με 24 ώρες και να παίρνει εξιτήριο μετά την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Αγγειοοίδημα του εντέρου έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αγωγή με αναστολείς του MEA, συμπεριλαμβανομένου του Tritazide (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτοί οι ασθενείς παρουσίασαν κοιλιακό άλγος (με ή χωρίς ναυτία ή έμετο).

Αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια απευαισθητοποίησης

Η πιθανότητα και η σοβαρότητα των αναφυλακτικών και των αναφυλακτοειδών αντιδράσεων στα δηλητήρια εντόμων και άλλων αλλεργιογόνων αυξάνονται κατά την αναστολή του MEA. Παροδική διακοπή του Tritazide θα πρέπει να εξεταστεί πριν την απευαισθητοποίηση.

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία έχουν σπάνια εμφανιστεί, καθώς έχει αναφερθεί καταστολή του μυελού των οστών. Συνιστάται η παρακολούθηση του αριθμού λευκοκυττάρων ώστε να επιτραπεί η ανίχνευση μίας πιθανής λευκοπενίας. Πιο συχνή παρακολούθηση συνιστάται στην αρχική φάση της αγωγής και σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, εκείνους με συνυπάρχουσα νόσο του κολλαγόνου (π.χ. ερυθματώδης λύκος ή σκληρόδερμα) και σε όλους εκείνους που έχουν υποβληθεί σε αγωγή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που πιθανόν να προκαλέσουν μεταβολές στην αιματολογική εικόνα (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Φυλετικές διαφορές

Οι αναστολείς του MEA προκαλούν μεγαλύτερο ποσοστό αγγειοοιδήματος στους μαύρους ασθενείς από ότι στους μη μαύρους ασθενείς.

Όπως και με άλλους αναστολείς του MEA, η ραμιπρίλη πιθανόν να είναι λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στους μαύρους ασθενείς από ότι στους μη μαύρους ασθενείς, πιθανώς λόγω του μεγαλύτερου επιπολασμού της υπέρτασης με χαμηλά επίπεδα ρενίνης στο μαύρο υπερτασικό πληθυσμό.

Αθλητές

Η υδροχλωροθειαζίδη πιθανόν να οδηγήσει σε θετικό εργαστηριακό αποτέλεσμα κατά την εξέταση αντι-doping.

Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις

Η θεραπεία με θειαζίδες πιθανόν να επηρεάσει την ανοχή στη γλυκόζη. Σε διαβητικούς ασθενείς πιθανόν να απαιτηθούν προσαρμογές της δοσολογίας της ινσουλίνης ή των από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων. Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης, πιθανόν να εκδηλωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες.

Αυξήσεις των επιπέδων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων έχουν συσχετιστεί με τη θεραπεία θειαζιδικών διουρητικών. Υπερουριχαιμία πιθανόν να εμφανιστεί ή η εκδηλωθείσα ουρική αρθρίτιδα να επιδεινωθεί, σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θειαζίδες.

Βήχας

Βήχας έχει αναφερθεί με τη χρήση των αναστολέων του ΜΕΑ. Χαρακτηριστικά, ο βήχας είναι μη-παραγωγικός, επίμονος και υποχωρεί με τη διακοπή της θεραπείας. Ο βήχας που προκαλείται από έναν αναστολέα του ΜΕΑ πρέπει να θεωρείται ως μέρος της διαφορικής διάγνωσης του βήχα.

Άλλες

Αντιδράσεις ευαισθησίας πιθανόν να εμφανιστούν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργιών ή βρογχικού άσθματος. Έχει αναφερθεί η πιθανότητα παρόξυνσης ή ενεργοποίησης του συστηματικού ερυθματώδους λύκου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Συνδυασμοί που αντενδείκνυνται

Θεραπείες εκτός του σώματος που οδηγούν στην επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες όπως στην αιμοδιύλιση ή την αιμοδιήθηση με ορισμένες μεμβράνες υψηλής διαπερατότητας (π.χ. μεμβράνες πολυακρυλονιτριλίου) και στην αφαίρεση χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών με θειική δεξτράνη, λόγω αυξημένου κινδύνου σοβαρών αναφυλακτοειδών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν απαιτείται μία ανάλογη θεραπεία, θα πρέπει να εξεταστεί η χρήση ενός διαφορετικού τύπου μεμβράνης αιμοδιύλισης ή κάποιου αντιυπερτασικού παράγοντα άλλης κατηγορίας.

Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Άλατα καλίου, ηπαρίνη, καλιοσυντηρητικά διουρητικά και άλλες δραστικές ουσίες (συμπεριλαμβανομένων των ανταγωνιστών της Αγγιολατρίνης II, τριμεθοπρίμης, τακρόλιμους, κυκλοσπορίνης) που αυξάνουν το κάλιο του πλάσματος: Πιθανόν να παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία· επομένως απαιτείται στενή παρακολούθηση του καλίου ορού.

Αντιυπερτασικοί παράγοντες (π.χ. διουρητικά) και άλλες ουσίες που πιθανόν μειώνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. νιτρώδη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αναισθητικά, οξεία λήψη οινόπνευματων, βακλοφαίνης, αλφουζοσίνης, δοξαζοσίνης, πραζοσίνης, ταμσουλοσίνης, τεραζοσίνης): Αύξηση του κινδύνου υπότασης θα πρέπει να αναμένεται (βλ. παράγραφο 4.2 για τα διουρητικά).

Αγγειοσυσταλτικά συμπαθητικομιμητικά και άλλες ουσίες (επινεφρίνη) που πιθανόν ελαττώνουν την αντιυπερτασική δράση της ραμιπρίλης: Συνιστάται η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.

Αλλοπουρινόλη, ανοσοκατασταλτικά, κορτικοστεροειδή, προκαϊναμίδη, κυτταροστατικά και άλλες ουσίες που πιθανόν μεταβάλλουν τον αριθμό των κυττάρων του αίματος: Αυξημένη πιθανότητα αιματολογικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλατα λιθίου: Η απέκκριση του λιθίου πιθανόν να είναι ελαττωμένη από τους αναστολείς του ΜΕΑ και συνεπώς η τοξικότητα του λιθίου πιθανόν να είναι αυξημένη. Τα επίπεδα του λιθίου πρέπει να παρακολουθούνται. Η ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών πιθανόν να αυξήσει τον κίνδυνο τοξικότητας από το λίθιο και να ενισχύσει τον ήδη αυξημένο κίνδυνο της τοξικότητας του λιθίου με τους αναστολείς του ΜΕΑ. Ο συνδυασμός ραμιπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης με το λίθιο, επομένως, δεν συνιστάται.

Αντιδιαβητικοί παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης: Πιθανόν να παρουσιαστούν υπογλυκαιμικές αντιδράσεις. Η υδροχλωροθειαζίδα πιθανόν να αμβλύνει τη δράση των αντιδιαβητικών φαρμάκων. Συνιστάται η στενή παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος στην αρχική φάση της συγχορήγησης.

Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και ακετυλοσαλικυλικό οξύ: Η μείωση της αντιυπερτασικής δράσης του Tritazide θα πρέπει να αναμένεται. Επιπλέον, η ταυτόχρονη αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ και ΜΣΑΦ πιθανόν να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και σε αύξηση του καλίου του αίματος.

Από του στόματος αντιπηκτικά: η αντιπηκτική δράση πιθανόν να είναι μειωμένη λόγω της ταυτόχρονης χρήσης της υδροχλωροθειαζίδης.

Κορτικοστεροειδή, κορτικοτροπίνη (ACTH), αμφοτερικίνη Β, καρβеноξολόνη, μεγάλες ποσότητες γλυκώριζας, καθαρικά (στην περίπτωση παρατεταμένης χρήσης) και άλλα καλιουρητικά ή παράγοντες που μειώνουν το κάλιο του αίματος: αυξημένος κίνδυνος υποκαλιαιμίας.

Σκευάσματα δακτυλίτιδας, δραστικές ουσίες που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και αντιαρρυθμικά: η προαρρυθμική τοξικότητά τους πιθανόν να αυξηθεί ή η αντιαρρυθμική δράση τους να μειωθεί παρουσία διαταραχών των ηλεκτρολυτών (π.χ. υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία).

Μεθυλντόπα: πιθανή αιμόλυση.

Χολεστυραμίνη ή άλλη εντερική χορήγηση ιοντοανταλλακτικών παραγόντων: μειωμένη απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης. Τα σουλφοναμιδικά διουρητικά θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον μία ώρα πριν ή τέσσερις με έξι ώρες μετά από αυτά τα φαρμακευτικά σκευάσματα.

Μυοχαλαρωτικά τύπου κουραρίου: πιθανή επίταση και παράταση της μυοχαλαρωτικής δράσης.

Άλατα ασβεστίου και φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το ασβέστιο του αίματος: η αύξηση της συγκέντρωσης ασβεστίου του αίματος θα πρέπει να αναμένεται στην περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης υδροχλωροθειαζίδης· επομένως απαιτείται στενή παρακολούθηση του ασβεστίου του αίματος.

Καρβαμαζεπίνη: κίνδυνος υπονατριαιμίας λόγω αθροιστικής δράσης με την υδροχλωροθειαζίδα.

Μέσα αντίθεσης που περιέχουν ιώδιο: στην περίπτωση αφυδάτωσης που προκαλείται από διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος οξείας νεφρικής δυσλειτουργίας, ειδικά κατά τη χρήση μεγάλων δόσεων μέσων αντίθεσης που περιέχουν ιώδιο.

Πενικιλίνη: η υδροχλωροθειαζίδα απεκκρίνεται στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια και μειώνει την απέκκριση της πενικιλίνης.

Κινίνη: η υδροχλωροθειαζίδα μειώνει την απέκκριση της κινίνης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Το TRITACE δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4) και αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολέα του MEA κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν έχουν επιβεβαιωθεί· ωστόσο, ο κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Οι ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές, οι οποίες έχουν ένα τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση, εκτός αν η συνέχιση της θεραπείας με αναστολέα MEA κρίνεται απαραίτητη. Όταν διαπιστωθεί κύηση, η αγωγή με το Tritazide πρέπει να διακοπεί αμέσως και εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να αρχίσει εναλλακτική θεραπεία. Οι θειαζίδες διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό και εμφανίζονται στο αίμα του ομφάλιου λώρου. Υπάρχει κίνδυνος εμβρυϊκού ή νεογνικού ίκτερου, θρομβοπενίας και πιθανώς άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζονται στους ενήλικες. Η έκθεση σε αναστολέα του MEA/ανταγωνιστές των υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (ΑΥΑΙΙ) κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγούδρανιο, καθυστέρηση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε επίσης παράγραφο 5.3 «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια»). Εάν υπάρξει έκθεση σε αναστολέα του MEA από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου με υπέρηχο. Νήπια των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει αναστολείς του MEA πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση, ολιγουρία και υπερκαλιαιμία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Η υδροχλωροθειαζίδη, σε περιπτώσεις παρατεταμένης έκθεσης κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου, πιθανόν να προκαλέσει εμβryo-πλακουντιακή ισχαιμία και κίνδυνο αναπτυξιακής καθυστέρησης. Επιπλέον, σπάνιες περιπτώσεις υπογλυκαιμίας και θρομβοπενίας σε νεογνά έχουν αναφερθεί στην περίπτωση έκθεσης κατά το τέλος του τρίτου τριμήνου. Η υδροχλωροθειαζίδη πιθανόν να μειώσει τον όγκο του πλάσματος όπως επίσης τη μητρο-πλακουντιακή ροή του αίματος.

Το Tritazide αντενδείκνυται κατά το θηλασμό.

Η ραμιπρίλη και η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε τέτοιο σημείο που επιδράσεις στο θηλάζον νήπιο είναι πιθανές, εάν θεραπευτικές δόσεις ραμιπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης χορηγούνται σε θηλάζουσες μητέρες.

Οι διαθέσιμες πληροφορίες αναφορικά με τη χρήση της ραμιπρίλης κατά τη γαλουχία είναι ανεπαρκείς και εναλλακτικές αγωγές με καλύτερα τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας πρέπει να προτιμούνται, ειδικά κατά το θηλασμό ενός νεογνού ή πρόωρου βρέφους. Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Οι θειαζίδες κατά τη διάρκεια του θηλασμού από μητέρες που θηλάζουν, έχουν συσχετιστεί με μείωση ή ακόμα και αναστολή της γαλουχίας. Πιθανόν να εμφανιστεί υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες που είναι παράγωγα των σουλφοναμιδίων, υποκαλιαιμία και πυρηνικός ίκτερος. Λόγω της πιθανότητας σοβαρών αντιδράσεων στα θηλάζοντα βρέφη και από τις δύο δραστικές ουσίες, πρέπει να ληφθεί απόφαση προκειμένου να διακοπεί ο θηλασμός ή να διακοπεί η θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη τη σημαντικότητα της θεραπείας για τη μητέρα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. συμπτώματα από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, όπως η ζάλη) μπορεί να εξασθενήσουν την ικανότητα του ασθενούς να συγκεντρωθεί και να αντιδράσει και, επομένως, αποτελούν κίνδυνο σε καταστάσεις όπου αυτές οι ικανότητες είναι ιδιαίτερης σημασίας (π.χ. χειρισμός ενός οχήματος ή μηχανής). Αυτό μπορεί να εμφανιστεί ειδικά στην αρχή της θεραπείας ή όταν τροποποιείται η αγωγή από κάποιο άλλο σκεύασμα. Μετά την πρώτη δόση ή διαδοχικές αυξήσεις στη δόση, δε συνιστάται η οδήγηση και ο χειρισμός μηχανών για αρκετές ώρες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το προφίλ ασφάλειας της ραμιπρίλης + υδροχλωροθειαζίδη περιλαμβάνει ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται στα πλαίσια υπότασης και/ή της έλλειψης υγρών από την αυξημένη διούρηση. Η δραστική ουσία ραμιπρίλη πιθανόν να προκαλέσει επίμονο ξηρό βήχα, ενώ η δραστική ουσία υδροχλωροθειαζίδη πιθανόν να οδηγήσει σε επιδείνωση του μεταβολισμού της γλυκόζης, των λιπιδίων και του ουρικού οξέος. Οι δύο δραστικές ουσίες έχουν αντίθετες επιδράσεις στο κάλιο του πλάσματος. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα ή αναφυλακτική αντίδραση, νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, παγκρεατίτιδα, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις και ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)· συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)· όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)· σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)· πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
<u>Καρδιακές διαταραχές</u>		Ισχαιμία του μυοκαρδίου συμπεριλαμβανομένης της στηθάγχης, ταχυκαρδία, αρρυθμία, αίσθημα παλμών, περιφερικό οίδημα		Έμφραγμα του μυοκαρδίου
<u>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</u>		Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων, μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, αιμολυτική αναιμία μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων		Ανεπάρκεια του μυελού των οστών, ουδετεροπενία συμπεριλαμβανομένης της ακοκκιοκυτταραιμίας, πανκυτταροπενία, ηωσινοφιλία Αιμοσυμπύκνωση στα πλαίσια μείωσης υγρών
<u>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</u>	Κεφαλαλγία, ζάλη	Ίλιγγος, παραισθησία, τρόμος, διαταραχή της ισορροπίας, αίσθημα καύσου, αγευσία, δυσγευσία		Εγκεφαλική ισχαιμία συμπεριλαμβανομένου του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, επηρεασμένες ψυχοκινητικές ικανότητες, παροσμία

<u>Οφθαλμικές διαταραχές</u>		Διαταραχές της όρασης συμπεριλαμβανομένης της θαμπής όρασης, επιπεφυκίτιδα		Ξανθοψία, μειωμένη παραγωγή δακρύων λόγω της υδροχλωροθειαζίδης
<u>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</u>		Εμβοές		Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας
<u>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</u>	Μη παραγωγικός ερεθιστικός βήχας, βρογχίτιδα,	Ρινοκολπίτιδα, δύσπνοια, ρινική συμφόρηση		Βρογχόσπασμος συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης του άσθματος Αλλεργική κυψελιδίτιδα, μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα λόγω της υδροχλωροθειαζίδης
<u>Διαταραχές του γαστρεντερικού</u>		Φλεγμονή του γαστρεντερικού, διαταραχές της πέψης, κοιλιακή δυσφορία, δυσπεψία, γαστρίτιδα, ναυτία, δυσκοιλιότητα Ουλίτιδα λόγω της υδροχλωροθειαζίδης	Έμετος, αφθώδης στοματίτιδα, γλωσσίτιδα, διάρροια, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, ξηροστομία	Παγκρεατίτιδα (περιπτώσεις θανατηφόρου έκβασης έχουν πολύ εξαιρετικά αναφερθεί με τους αναστολείς του MEA), αυξημένα παγκρεατικά ένζυμα, αγγειοοίδημα του λεπτού εντέρου Σιαλαδενίτιδα λόγω της υδροχλωροθειαζίδης
<u>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</u>		Νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, αυξημένος αποβαλλόμενος όγκος ούρων, αυξημένη ουρία αίματος, αυξημένη κρεατινίνη αίματος		Επιδείνωση προϋπάρχουσας πρωτεϊνουρίας Διάμεση νεφρίτιδα λόγω της υδροχλωροθειαζίδης

<u>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</u>		Αγγειοοίδημα: πολύ εξαιρετικά, η παρεμπόδιση των αεροφόρων οδών λόγω αγγειοοιδήματος πιθανόν να έχει θανατηφόρο έκβαση· δερματίτιδα ψωριασικού τύπου, υπεριδρωσία, εξάνθημα, ειδικά κηλικοβλατιδώδες, κνησμός, αλωπεκία		Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, πέμφιγα, επιδεινωθείσα ψωρίαση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, αντίδραση φωτοευαισθησίας, ονυχόλυση, πεμφιγοειδές ή λειχηνοειδές εξάνθημα ή ενάνθημα, κνίδωση Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος λόγω της υδροχλωροθειαζί- δης
<u>Διαταραχές του μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού</u>		Μυαλγία		Αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, Μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετική δυσκαμψία, τέτανος λόγω της υδροχλωροθειαζί- δης
<u>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</u>	Ανεπαρκής έλεγχος σακχαρώδους διαβήτη, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, αυξημένη γλυκόζη αίματος, αυξημένο ουρικό οξύ αίματος, επιδεινωθείσα ουρική αρθρίτιδα, αυξημένη χοληστερόλη και/ή τριγλυκερίδια αίματος λόγω της υδροχλωροθεια- ζίδης	Ανορεξία, μειωμένη όρεξη Μειωμένο κάλιο αίματος, δίψα λόγω της υδροχλωροθειαζίδης	Αυξημένο κάλιο αίματος λόγω της ραμπρίλης	Μειωμένο νάτριο αίματος Γλυκοζουρία, μεταβολική αλκάλωση, υπογλωριαμία, υ- πομαγνησιαμία, υπερασβεστιαμία, αφυδάτωση λόγω της υδροχλωροθειαζί- δης

<u>Αγγειακές διαταραχές</u>		Υπόταση, μειωμένη ορθοστατική πίεση αίματος, συγκοπή, έξαψη		Θρόμβωση λόγω της υποκείμενης σοβαρής έλλειψης υγρών, στένωση των αγγείων, υποαιμάτωση, φαινόμενο Raynaud, αγγειίτιδα
<u>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</u>	Κόπωση, εξασθένιση	Θωρακικό άλγος, πυρεξία		
<u>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</u>				Αναφυλακτικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις στη ραμπρίλη ή αναφυλακτική αντίδραση στην υδροχλωροθειαζίδη, αυξημένα αντιπυρηνικά αντισώματα
<u>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</u>		Χολοστατική ή κυτταρολυτική ηπατίτιδα (θανατηφόρος έκβαση έχει υπάρξει πολύ εξαιρετικά) αυξημένα ηπατικά ένζυμα και/ή αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη Λιθώδης χολοκυστίτιδα λόγω της υδροχλωροθειαζίδης		Οξεία ηπατική ανεπάρκεια, χολοστατικός ίκτερος, ηπατοκυτταρική βλάβη
<u>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</u>		Παροδική ανικανότητα στύσης		Μειωμένη γενετήσια ορμή, γυναικομαστία
<u>Ψυχιατρικές διαταραχές</u>		Καταθλιπτική διάθεση, απάθεια, άγχος, νευρικότητα, διαταραχή του ύπνου συμπεριλαμβανομένης της υπνηλίας		Κατάσταση σύγχυσης, ανησυχία, διαταραχή στην προσοχή

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με την υπερδοσολογία αναστολέων του ΜΕΑ πιθανόν να περιλαμβάνουν υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή (με σημαντική υπόταση, καταπληξία), βραδυκαρδία, διαταραχές των ηλεκτρολυτών, νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή αρρυθμία, μείωση της συνείδησης συμπεριλαμβανομένου του κώματος, εγκεφαλικούς σπασμούς, παρέσεις και παραλυτικό ειλέο.

Σε ασθενείς με προδιάθεση (π.χ. λόγω υπερπλασίας του προστάτη) η υπερδοσολογία υδροχλωροθειαζίδης πιθανόν να προκαλέσει οξεία κατακράτηση ούρων.

Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και η αγωγή πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν πρωταρχική αποτοξίνωση (πλύση στομάχου, χορήγηση προσροφητικών ουσιών) και μέτρα για την αποκατάσταση της αιμοδυναμικής σταθερότητας, συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης άλφα-1-αδρενεργικών αγωνιστών ή χορήγησης αγγειοτασίνης II (αγγειοτενσιναιμίδιο). Η ραμιπρίλη, ο δραστικός μεταβολίτης της ραμιπρίλης αφαιρείται ελάχιστα από τη γενική κυκλοφορία με αιμοδιύληση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ραμιπρίλη και διουρητικά, κωδικός ATC: C09BA05

Τρόπος δράσης

Ραμιπρίλη

Η ραμιπρίλη, ο δραστικός μεταβολίτης του προφαρμάκου ραμιπρίλη, αναστέλλει το ένζυμο διπεπτιδυλκαρβοξυπεπτιδάση I (συνώνυμα: μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης· κινινάση II). Στους ιστούς και στο πλάσμα, το ένζυμο αυτό καταλύει τη μετατροπή της αγγειοτασίνης I στη δραστική αγγειοσυσταλτική ουσία αγγειοτασίνη II, καθώς και την αποδόμηση της δραστικής αγγειοδιασταλτικής βραδυκινίνης. Ο μειωμένος σχηματισμός αγγειοτασίνης II και η αναστολή της αποδόμησης της βραδυκινίνης οδηγούν σε αγγειοδιαστολή.

Επειδή η αγγειοτασίνη II διεγείρει επίσης την απελευθέρωση αλδοστερόνης, η ραμιπρίλη προκαλεί μείωση της έκκρισης αλδοστερόνης. Η μέση ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ ήταν μικρότερη στους μαύρους (Αφρο-Καραϊβικής προέλευσης) υπερτασικούς ασθενείς (συνήθως υπερτασικός πληθυσμός με χαμηλή ρενίνη) από ότι στους μη-μαύρους ασθενείς.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών διουρητικών δεν είναι πλήρως γνωστός. Αναστέλλει την επαναπορρόφηση του νατρίου και χλωρίου στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια. Η αυξημένη νεφρική αποβολή αυτών των ιόντων συνοδεύεται από αυξημένη αποβολή ούρων (λόγω ωσμωτικής σύνδεσης με το ύδωρ). Αυξάνεται η αποβολή καλίου και μαγνησίου, ενώ μειώνεται η αποβολή ουρικού οξέος.

Πιθανοί μηχανισμοί της αντιυπερτασικής δράσης της υδροχλωροθειαζίδης μπορεί να είναι: τροποποίηση του ισοζυγίου του νατρίου, η μείωση του εξωκυττάριου όγκου ύδατος και πλάσματος, η αλλαγή στην αντίσταση των νεφρικών αγγείων, καθώς και η μειωμένη ανταπόκριση στη νορεπινεφρίνη και στην αγγειοτασίνη II.

Φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά

Ραμιπρίλη

Η χορήγηση ραμιπρίλης προκαλεί σημαντική μείωση της περιφερικής αρτηριακής αντίστασης. Γενικά, δεν παρατηρούνται μεγάλες μεταβολές στη ροή του πλάσματος στους νεφρούς και στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Η χορήγηση ραμιπρίλης σε ασθενείς με υπέρταση οδηγεί σε μείωση της αρτηριακής πίεσης τόσο σε ύπτια όσο και σε όρθια θέση χωρίς αντιρροπιστική αύξηση της καρδιακής συχνότητας.

Στους περισσότερους ασθενείς η έναρξη του αντιυπερτασικού αποτελέσματος μιας εφάπαξ δόσης εμφανίζεται 1-2 ώρες μετά την από του στόματος λήψη. Η μέγιστη δράση μιας μεμονωμένης δόσης συνήθως επιτυγχάνεται 3-6 ώρες μετά την από του στόματος λήψη. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα μιας μεμονωμένης δόσης συνήθως παραμένει για 24 ώρες.

Το μέγιστο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα μιας συνεχόμενης αγωγής με ραμιπρίλη γενικά είναι ορατό μετά από 3-4 εβδομάδες. Αποδείχθηκε ότι η αντιυπερτασική δράση σταθεροποιείται μετά από μακροχρόνια θεραπεία διαρκείας 2 ετών.

Απότομη διακοπή της ραμιπρίλης δεν προκαλεί ταχεία και εκτεταμένη απότομη αντανάκλαστική αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Υδροχλωροθειαζίδη

Με την υδροχλωροθειαζίδη, η έναρξη της διούρησης εμφανίζεται περίπου 2 ώρες μετά τη λήψη και η μέγιστή της δράση εμφανίζεται περίπου στις 4 ώρες και παραμένει κατά προσέγγιση για 6-12 ώρες.

Η έναρξη του αντιυπερτασικού αποτελέσματος συμβαίνει μετά από 3-4 ημέρες και μπορεί να διαρκέσει μέχρι 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Η αντιυπερτασική δράση συνοδεύεται από ελαφριά αύξηση του κλάσματος διήθησης, της αντίστασης των αγγείων των νεφρών και της δραστηριότητας της ρενίνης στο πλάσμα.

Ταυτόχρονη χορήγηση ραμιπρίλης-υδροχλωροθειαζίδης

Σε κλινικές μελέτες, ο συνδυασμός οδήγησε σε μεγαλύτερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης από όταν το κάθε προϊόν χορηγήθηκε μόνο του. Προφανώς, μέσω αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η συγχορήγηση της ραμιπρίλης στην υδροχλωροθειαζίδη τείνει να αντιστρέφει την απώλεια του καλίου που σχετίζεται με αυτά τα διουρητικά. Ο συνδυασμός ενός αναστολέα του ΜΕΑ με ένα θειαζιδικό διουρητικό παράγει ένα συνεργιστικό αποτέλεσμα και επιπλέον μειώνει τον κίνδυνο υποκαλιαιμίας που προκαλείται από το διουρητικό μόνο του.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Φαρμακοκινητική και Μεταβολισμός

Ραμιπρίλη

Απορρόφηση

Η ραμιπρίλη χορηγούμενη από του στόματος απορροφάται ταχέως από το γαστρεντερικό σωλήνα· η μέγιστη συγκέντρωση της ραμιπρίλης στο πλάσμα επιτυγχάνεται μέσα σε μία ώρα. Με βάση την ανάκτηση από τα ούρα, η έκταση της απορρόφησης είναι τουλάχιστον 56% και δεν επηρεάζεται σημαντικά από την ύπαρξη τροφής στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η βιοδιαθεσιμότητα του δραστικού μεταβολίτη ραμιπριλάτη μετά από του στόματος χορήγηση 2,5 mg και 5 mg ραμιπρίλης είναι 45%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ραμιπριλάτης, του μόνου δραστικού μεταβολίτη της ραμιπρίλης, στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 2-4 ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου. Η κατάσταση ισορροπίας των συγκεντρώσεων της ραμιπριλάτης μετά από εφάπαξ ημερήσια δόση, με τις συνήθεις δόσεις ραμιπρίλης, επιτυγχάνεται μετά την τέταρτη ημέρα της αγωγής.

Κατανομή

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του ορού είναι 73% για τη ραμιπρίλη και 56% για τη ραμιπριλάτη.

Μεταβολισμός

Η ραμιπρίλη μεταβολίζεται σχεδόν εξολοκλήρου στη ραμιπριλάτη και στον εστέρα δικετοπιπεραζίνης, το δικετοπιπεραζινικό οξύ και στα γλυκουρονίδια της ραμιπρίλης και της ραμιπριλάτης.

Απέκκριση

Η απέκκριση των μεταβολιτών είναι κυρίως νεφρική. Η συγκέντρωση ραμιπριλάτης στο πλάσμα μειώνεται με πολυφασικό τρόπο. Λόγω του ισχυρού, κεκορεσμένου δεσμού με το MEA και του βραδέως διαχωρισμού της από το ένζυμο, η ραμιπριλάτη παρουσιάζει μία παρατεταμένη τελική φάση αποβολής σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις πλάσματος. Μετά από επαναλαμβανόμενες εφάπαξ δόσεις ραμιπρίλης, ο αποτελεσματικός χρόνος ημιζωής για τις συγκεντρώσεις της ραμιπριλάτης ήταν 13-17 ώρες για τις δόσεις 5-10 mg και μεγαλύτερος για τις χαμηλότερες δόσεις των 1,25-2,5 mg. Αυτή η διαφορά σχετίζεται με την ικανότητα κορεσμού του ενζύμου να δεσμεύει τη ραμιπριλάτη. Μία εφάπαξ από του στόματος δόση ραμιπρίλης επέφερε επίπεδα ραμιπρίλης και του μεταβολίτη της που δεν εντοπιζόνταν στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, το αποτέλεσμα πολλαπλών δόσεων δεν είναι γνωστό.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Η νεφρική απέκκριση της ραμιπριλάτης είναι μειωμένη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και η απέκκριση της ραμιπριλάτης από τους νεφρούς συνδέεται αναλογικά με την κάθαρση κρεατινίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις ραμιπριλάτης στο πλάσμα που μειώνονται πιο αργά από ότι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, ο μεταβολισμός της ραμιπρίλης σε ραμιπριλάτη καθυστέρησε λόγω μειωμένης δράσης των ηπατικών εστερασών και τα επίπεδα ραμιπρίλης στο πλάσμα αυξήθηκαν σε αυτούς τους ασθενείς. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις ραμιπριλάτης σε αυτούς τους ασθενείς, ωστόσο, δεν είναι διαφορετικές από αυτές που εμφανίζονται σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Υδροχλωροθειαζίδη

Απορρόφηση

Περίπου 70% της υδροχλωροθειαζίδης απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 1,5-5 ώρες.

Κατανομή

Η δέσμευση της υδροχλωροθειαζίδης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 40%.

Μεταβολισμός

Η υδροχλωροθειαζίδη μεταβολίζεται ελάχιστα από το ήπαρ.

Αποβολή

Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται σχεδόν ολόκληρη (> 95%) από τους νεφρούς ως αναλλοίωτη ουσία· μετά την από του στόματος λήψη μιας μεμονωμένης δόσης, 50-70% αποβάλλεται μέσα σε 24 ώρες. Ο χρόνος ημιζωής κατά την αποβολή είναι 5-6 ώρες.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Η νεφρική απέκκριση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και η κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης από τους νεφρούς συνδέεται ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις υδροχλωροθειαζίδης στο πλάσμα, οι οποίες μειώνονται πιο αργά από ότι στα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με ηπατική κίρρωση η φαρμακοκινητική της υδροχλωροθειαζίδης δε μεταβλήθηκε σημαντικά. Η φαρμακοκινητική της υδροχλωροθειαζίδης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Ραμιπρίλη και Υδροχλωροθειαζίδη

Η ταυτόχρονη χορήγηση ραμιπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα. Το προϊόν του συνδυασμού μπορεί να θεωρηθεί βιοϊσοδύναμο προς τα προϊόντα που περιέχουν τα μεμονωμένα συστατικά.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε αρουραίους και ποντικούς ο συνδυασμός της ραμιπρίλης και της υδροχλωροθειαζίδης δεν παρουσιάζει καθόλου σημεία οξείας τοξικότητας έως τα 10.000 mg/kg σωματικού βάρους. Μελέτες στις οποίες έγιναν επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις δόσεων σε αρουραίους και πιθήκους ανέδειξαν μόνο διαταραχές στο ισοζύγιο των ηλεκτρολυτών.

Δεν έχουν γίνει μελέτες για τη μεταλλαξιογόνο ή καρκινογόνο ιδιότητα του συνδυασμού, αφού οι μελέτες για τα μεμονωμένα συστατικά δεν έδειξαν κάποιο κίνδυνο.

Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και κουνέλια έδειξαν ότι ο συνδυασμός είναι κάπως πιο τοξικός από ότι είναι το κάθε ένα από τα μεμονωμένα συστατικά, αλλά καμία από τις μελέτες δεν έδειξαν τερατογόνο αποτέλεσμα από το συνδυασμό.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.2 Ασυμβατότητες

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.3 Διάρκεια ζωής

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TRITAZIDE και σχετιζόμενες ονομασίες 2,5/12,5 mg δισκία
TRITAZIDE και σχετιζόμενες ονομασίες 5/12,5 mg δισκία
TRITAZIDE και σχετιζόμενες ονομασίες 5/25 mg δισκία

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ramipril/hydrochlorothiazide

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TRITAZIDE και σχετιζόμενες ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 2,5/12,5 mg δισκία
TRITAZIDE και σχετιζόμενες ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 5/12,5 mg δισκία
TRITAZIDE και σχετιζόμενες ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 5/25 mg δισκία

ramipril/hydrochlorothiazide

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Tritazide και σχετιζόμενες ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) (2,5+12,5) mg δισκία
Tritazide και σχετιζόμενες ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) (5+12,5) mg δισκία
Tritazide και σχετιζόμενες ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) (5+25) mg δισκία
[Βλ. Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Ραμιπρίλη/Υδροχλωροθειαζίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Tritazide και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Tritazide
3. Πώς να πάρετε το Tritazide
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Tritazide
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ TRITAZIDE ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Tritazide είναι συνδυασμός δύο φαρμάκων που ονομάζονται ραμιπρίλη και υδροχλωροθειαζίδη. Η ραμιπρίλη ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται «αναστολείς του ΜΕΑ» (Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης). Δρα:

- μειώνοντας την παραγωγή ουσιών που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση
- κάνοντας τα αιμοφόρα αγγεία σας να χαλαρώνουν και να διαστέλλονται
- διευκολύνοντας την καρδιά σας να αντλεί το αίμα σε όλο το σώμα.

Η υδροχλωροθειαζίδη ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται «θειαζιδικά διουρητικά». Δρα αυξάνοντας την ποσότητα των υγρών (ούρων) που παράγετε. Αυτό μειώνει την αρτηριακή σας πίεση.

Το Tritazide χρησιμοποιείται για να θεραπεύσει την υψηλή αρτηριακή πίεση. Οι δύο δραστικές ουσίες δρουν μαζί ώστε να μειώσουν την αρτηριακή σας πίεση. Χρησιμοποιούνται μαζί όταν η αγωγή μόνο με τη μία δεν είχε αποτέλεσμα.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ TRITAZIDE

Μην πάρετε το Tritazide

- εάν είστε αλλεργικός (έχετε υπερευαισθησία) στη ραμπιρίλη, στην υδροχλωροθειαζίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Tritazide (βλ. παράγραφο 6).
- εάν είστε αλλεργικός (έχετε υπερευαισθησία) σε φάρμακα παρόμοια με το Tritazide (άλλοι αναστολείς του ΜΕΑ ή σε φάρμακα παράγωγα του σουλφοναμιδίου).
Σημεία μίας αλλεργικής αντίδρασης πιθανόν να περιλαμβάνουν εξάνθημα, προβλήματα κατά την κατάποση ή την αναπνοή, πρήξιμο των χειλέων, του προσώπου, του λαιμού ή της γλώσσας
- εάν είχατε στο παρελθόν μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση που ονομάζεται «αγγειοοίδημα». Τα σημεία περιλαμβάνουν φαγούρα, εξάνθημα (κνίδωση), ερυθρά σημάδια στα χέρια, στα πόδια και στο λαιμό, πρήξιμο του λαιμού και της γλώσσας, πρήξιμο γύρω από τα μάτια και τα χείλια, δυσκολία στην αναπνοή και στην κατάποση
- εάν κάνετε αιμοδιύλιση ή οποιοδήποτε άλλο τύπο αιμοδιήθησης. Ανάλογα με τη μηχανή που χρησιμοποιείται, το Tritazide ενδέχεται να μην είναι κατάλληλο για εσάς
- εάν έχετε σοβαρά προβλήματα με το συκώτι σας
- εάν έχετε μη φυσιολογικά επίπεδα αλάτων (ασβέστιο, κάλιο, νάτριο) στο αίμα σας
- εάν έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας, κατά τα οποία η αιμάτωση των νεφρών σας είναι μειωμένη («στένωση της νεφρικής αρτηρίας»)
- κατά τη διάρκεια των **τελευταίων 6 μηνών της κύησης** (βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός» παρακάτω)
- εάν θηλάζετε (βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός» παρακάτω).

Μην πάρετε το Tritazide εάν κάποιο από τα παραπάνω σας αφορά. Εάν δεν είστε σίγουρος, μιλήστε με το γιατρό σας προτού πάρετε το Tritazide.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Tritazide

Ελέγξτε με το γιατρό σας προτού πάρετε το φάρμακο σας:

- εάν έχετε προβλήματα με την καρδιά, το συκώτι, ή τους νεφρούς
- εάν έχετε χάσει πολλά άλατα ή υγρά από το σώμα σας [λόγω εμέτου, διάρροιας, εφίδρωσης μεγαλύτερης από το συνηθισμένο, δίαιτας χαμηλής σε άλατα, λήψης διουρητικών για μεγάλο χρονικό διάστημα ή εάν έχετε υποβληθεί σε αιμοδιύλιση]
- εάν σκοπεύετε να υποβληθείτε σε αγωγή για να μειώσετε την αλλεργία σας στα τσιμπήματα μελισσών ή σφηκών (απευαισθητοποίηση)
- εάν σκοπεύετε να λάβετε κάποιο αναισθητικό. Αυτό πιθανόν να χορηγηθεί για μια εγχείρηση ή οποιαδήποτε οδοντιατρική εργασία. Πιθανόν να χρειαστεί να σταματήσετε τη θεραπεία με Tritazide μία ημέρα πριν· ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας
- εάν έχετε υψηλές ποσότητες καλίου στο αίμα σας (όπως διαπιστώνονται στα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων)
- εάν έχετε αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, όπως σκληρόδερμα ή συστηματικό ερυθηματώδη λύκο
- πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Tritazide δε συνιστάται στους πρώτους 3 μήνες της κύησης και πιθανόν να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας μετά τους 3 μήνες της κύησης (βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός»).

Παιδιά

Το Tritazide δεν συνιστάται για τα παιδιά και νεαρά άτομα κάτω των 18 ετών. Αυτό οφείλεται στο ότι το φάρμακο δεν έχει χρησιμοποιηθεί ποτέ σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω σας αφορά (ή δεν είστε σίγουρος), μιλήστε με το γιατρό σας προτού πάρετε το Tritazide.

Λήψη του Tritazide με άλλα φάρμακα

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή (συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων φυτικής προέλευσης). Αυτό οφείλεται στο ότι το Tritazide πιθανόν να επηρεάσει τον τρόπο δράσης κάποιων άλλων φαρμάκων. Ακόμα, κάποια φάρμακα πιθανόν να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Tritazide.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα. Αυτά πιθανόν να κάνουν το Tritazide να δρα λιγότερο αποτελεσματικά:

- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να ανακουφίσουν από τον πόνο και τη φλεγμονή [π.χ. Μη-Στεροειδή Αντι-Φλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), όπως ιβουπροφαίνη ή ινδομεθακίνη και ασπιρίνη]
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της χαμηλής αρτηριακής πίεσης, καταπληξίας, καρδιακής ανεπάρκειας, άσθματος ή αλλεργιών όπως η εφεδρίνη, η νοραδρεναλίνη ή η αδρεναλίνη. Ο γιατρός σας θα χρειαστεί να ελέγξει την αρτηριακή σας πίεση.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα. Αυτά μπορούν να αυξήσουν την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθυμητών ενεργειών, εάν τα πάρετε με το Tritazide:

- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να ανακουφίσουν τον πόνο και τη φλεγμονή [Μη-Στεροειδή Αντι-Φλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), όπως ιβουπροφαίνη ή ινδομεθακίνη και ασπιρίνη]
- Φάρμακα που πιθανόν να μειώσουν τα επίπεδα καλίου στο αίμα σας. Αυτά περιλαμβάνουν φάρμακα για τη δυσκοιλιότητα, διουρητικά, αμφοτερικίνη Β (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων) και κορτικοτροπίνη (ACTH) (που χρησιμοποιούνται για να εξεταστεί εάν λειτουργούν σωστά τα επινεφρίδιά σας)
- Φάρμακα για τον καρκίνο (χημειοθεραπεία)
- Φάρμακα για καρδιακές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων των προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού
- Φάρμακα που εμποδίζουν την απόρριψη των οργάνων μετά από μεταμόσχευση, όπως η κυκλοσπορίνη
- Διουρητικά, όπως η φουροσεμίδα
- Φάρμακα που αυξάνουν την ποσότητα του καλίου στο αίμα σας, όπως η σπειρονολακτόνη, η τριαμερένη, η αμιλορίδη, τα άλατα καλίου, η ηπαρίνη (για τη μείωση της πηκτικότητας του αίματος)
- Στεροειδή φάρμακα για τη φλεγμονή, όπως η πρεδνισολόνη
- Συμπληρώματα ασβεστίου
- Αλλοπουρινόλη (χρησιμοποιείται για να μειώσει το ουρικό οξύ στο αίμα σας)
- Προκαϊναμίδη (για τα προβλήματα του καρδιακού ρυθμού)
- Χολεστυραμίνη (για να μειώσει την ποσότητα των λιπιδίων στο αίμα σας)
- Καρβαμαζεπίνη (για την επιληψία).

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα. Αυτά μπορεί να επηρεαστούν από τη λήψη του Tritazide:

- Φάρμακα για το διαβήτη όπως από του στόματος φάρμακα για τη μείωση της γλυκόζης και ινσουλίνη. Το Tritazide πιθανόν να μειώσει την ποσότητα του σακχάρου στο αίμα σας. Παρακολουθείτε την ποσότητα του σακχάρου στο αίμα σας στενά κατά τη λήψη του Tritazide
- Λίθιο (για προβλήματα της ψυχικής υγείας). Το Tritazide πιθανόν να αυξήσει τα επίπεδα λιθίου στο αίμα σας. Η ποσότητα του λιθίου σας θα πρέπει να παρακολουθείται στενά από το γιατρό σας
- Φάρμακα για τη χαλάρωση των μυών σας
- Κινίνη (για την ελονοσία)
- Φάρμακα που περιέχουν ιώδιο, τα οποία πιθανόν να χρησιμοποιηθούν όταν κάνετε τομογραφία ή ακτινογραφία (ακτίνες Χ) σε νοσοκομείο
- Πενικιλλίνη (για λοιμώξεις)

- Φάρμακα για τη μείωση της πηκτικότητας του αίματος που λαμβάνετε από το στόμα (από του στόματος αντιπηκτικά) όπως η βαρφαρίνη.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω σας αφορά (ή δεν είστε σίγουρος), μιλήστε με το γιατρό σας προτού πάρετε το Tritazide.

Εξετάσεις

Ελέγξτε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το φάρμακό σας:

- Εάν πρέπει να κάνετε εξέταση για τη λειτουργία των παραθυρεοειδών. Το Tritazide πιθανόν να επηρεάσει τα αποτελέσματα της εξέτασης.
- Εάν είστε αθλητής και υποβάλλεστε σε εξέταση αντι-doping. Το Tritazide μπορεί να δώσει θετικό αποτέλεσμα.

Λήψη του Tritazide με τροφές και οиноπνευματώδη

- Η λήψη οινόπνευματών μαζί με Tritazide μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε ζάλη ή αδιαθεσία. Εάν σας απασχολεί το πόσο μπορείτε να πιείτε όσο παίρνετε το Tritazide, συζητήστε το με το γιατρό σας αφού τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να μειώσουν την αρτηριακή πίεση και τα οινόπνευματώδη πιθανόν να έχουν αθροιστική δράση.
- Το Tritazide μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Κύηση και θηλασμός

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος.

Δεν πρέπει να πάρετε Tritazide στις πρώτες 12 εβδομάδες της κύησης και δεν πρέπει να τα πάρετε σε καμία περίπτωση μετά τη 13η εβδομάδα επειδή η χρήση του κατά την κύηση είναι πιθανό να προκαλέσει βλάβη στο μωρό.

Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε Tritazide, ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως. Θα πρέπει να γίνει αλλαγή σε κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος.

Δεν πρέπει να πάρετε Tritazide εάν θηλάζετε.

Ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας για να σας συμβουλευθεί πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μπορεί να αισθανθείτε ζάλη ενόσω παίρνετε το Tritazide. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί όταν αρχίσετε να παίρνετε Tritazide ή αρχίσετε να παίρνετε μεγαλύτερη δόση του. Εάν αυτό συμβαίνει, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ TRITAZIDE

Πάντοτε να παίρνετε το Tritazide αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Λάβετε αυτό το φάρμακο από το στόμα την ίδια ώρα της ημέρας κάθε μέρα, συνήθως το πρωί.
- Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα πίνοντάς τα με κάποιο υγρό.
- Μη θρυμματίζετε ή μασάτε τα δισκία.

Πόσο να πάρετε

Αγωγή της υψηλής αρτηριακής πίεσης

Ο γιατρός σας θα προσαρμόσει την ποσότητα που λαμβάνετε μέχρις ότου ελεγχθεί η αρτηριακή σας πίεση.

Ηλικιωμένοι

Ο γιατρός σας θα μειώσει την αρχική δόση και θα προσαρμόσει την αγωγή σας πιο αργά.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tritazide από την κανονική

Ενημερώστε ένα γιατρό ή επισκεφτείτε αμέσως την πλησιέστερη υπηρεσία έκτακτων περιστατικών. Μην οδηγήσετε προς το νοσοκομείο, ζητήστε από κάποιον άλλο να σας μεταφέρει ή καλέστε κάποιο ασθενοφόρο. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου. Αυτό γίνεται ώστε να γνωρίζει ο γιατρός τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Tritazide

- Εάν ξεχάσατε να πάρετε μία δόση, λάβετε κανονικά την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Tritazide μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να παίρνετε το Tritazide και δείτε αμέσως ένα γιατρό, εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες – πιθανώς να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

- Πρήξιμο στο πρόσωπο, στα χείλη ή στο λαιμό, το οποίο καθιστά δύσκολη την κατάποση ή την αναπνοή, όπως επίσης φαγούρα και εξανθήματα. Αυτό πιθανόν να είναι σημείο σοβαρής αλλεργικής αντιδράσης στο Tritazide.
- Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του εξανθήματος, ελκών στο στόμα σας, επιδείνωση προ-υπάρχουσας δερματικής νόσου, ερυθρότητα, φουσκάλες ή ξεφλούδισμα του δέρματος (όπως σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα).

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε:

- Αυξημένη καρδιακή συχνότητα, ακανόνιστους ή δυνατούς καρδιακούς κτύπους (αίσθημα παλμών), θωρακικό πόνο και πιο σοβαρές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων της καρδιακής προσβολής και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.
- Δύσπνοια, βήχα, πυρετό που διαρκεί 2-3 ημέρες, αίσθημα μειωμένης πείνας. Αυτά μπορεί να είναι σημεία αναπνευστικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής
- Εύκολη πρόκληση μώλωπα, αιμορραγία για περισσότερο από το συνηθισμένο χρόνο, οποιοδήποτε σημείο αιμορραγίας (π.χ. αιμορραγία από τα ούλα), μωβ σημεία, κηλίδες στο δέρμα ή εκδήλωση λοίμωξης πιο εύκολα από το συνηθισμένο, πονόλαιμο και πυρετό, αίσθημα κόπωσης, αδυναμίας, ζάλης ή ωχρότητα του δέρματος. Αυτά μπορεί να είναι σημεία προβλημάτων του αίματος ή του μυελού των οστών.
- Σοβαρό στομαχικό πόνο, ο οποίος πιθανόν να φτάνει μέχρι τη ράχη. Αυτό μπορεί να είναι σημείο παγκρεατίτιδας (φλεγμονή του παγκρέατος)
- Πυρετό, ρίγη, κόπωση, απώλεια της όρεξης, στομαχικό πόνο, τάση για έμετο, κιτρίνισμα του δέρματός σας ή των οφθαλμών (ίκτερος). Αυτά μπορεί να είναι σημεία προβλημάτων του συκωτιού, όπως η ηπατίτιδα (φλεγμονή του συκωτιού) ή βλάβη του συκωτιού.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν κάποιο από τα ακόλουθα γίνει σοβαρό ή διαρκεί περισσότερο από λίγες ημέρες.

Συχνές (επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Πονοκέφαλος, αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης
- Αίσθημα ζάλης. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί, όταν αρχίσετε να παίρνετε Tritazide ή όταν αρχίσετε μια υψηλότερη δόση
- Ξηρός ερεθιστικός βήχας ή βρογχίτιδα
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν υψηλότερη ποσότητα σακχάρου από το συνηθισμένο στο αίμα σας. Εάν έχετε διαβήτη, αυτό μπορεί να επιδεινώσει το διαβήτη σας
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν υψηλότερη ποσότητα από το συνηθισμένο ουρικού οξέος ή περισσότερα λιπίδια στο αίμα σας
- Πόνος, ερυθρότητα και πρήξιμο στις αρθρώσεις.

Όχι συχνές (επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 100 άτομα)

- Δερματικό εξάνθημα με ή χωρίς διόγκωση της περιοχής
- Έξαψη, λιποθυμία, υπόταση (παθολογικά χαμηλή αρτηριακή πίεση), ειδικά σε όρθια στάση ή σε γρήγορη έγερση από καθιστή θέση
- Προβλήματα της ισορροπίας (ίλιγγος)
- Φαγούρα και ασυνήθιστες αισθήσεις του δέρματος, όπως μούδιασμα, γαργαλητό, αίσθηση τσιμπήματος, καύσος ή αλλοιωμένη αίσθηση του δέρματός σας (παραισθησία)
- Απώλεια ή αλλαγή στη γεύση των πραγμάτων
- Προβλήματα ύπνου
- Αίσθημα κατάθλιψης, άγχους, νευρικότητας ή αστάθειας μεγαλύτερης από τη συνηθισμένο
- Συμφόρηση της μύτης, φλεγμονή των παραρινίων κόλπων σας (ρινοκολπίτιδα), δύσπνοια
- Φλεγμονή των ούλων (ουλίτιδα), οίδηματώδες στόμα
- Ερυθροί, κνισμώδεις, πρησμένοι ή υδαροί οφθαλμοί
- Κουδούνισμα στα αυτιά σας
- Θαμπή όραση
- Απώλεια μαλλιών
- Θωρακικός πόνος
- Πόνος στους μύες

- Δυσκοιλιότητα, γαστρεντερικός ή στομαχικός πόνος
- Δυσπεψία ή αίσθημα ασθένειας
- Αποβολή περισσότερων υγρών (ούρων) από ότι συνήθως κατά τη διάρκεια της ημέρας
- Υπερβολική εφίδρωση
- Περισσότερη εφίδρωση από το σύνηθες ή αίσθημα δίψας
- Απώλεια ή μείωση της όρεξης (ανορεξία), αίσθημα μειωμένης πείνας
- Αυξημένοι ή ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί
- Πρησμένα χέρια και πόδια, αυτό μπορεί να είναι σημείο ότι το σώμα σας κατακρατά περισσότερα υγρά από το συνηθισμένο
- Πυρετός
- Σεξουαλική ανικανότητα στους άντρες
-
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρων ή αιμοπεταλίων ή στο ποσό της αιμοσφαιρίνης
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν μεταβολές στον τρόπο λειτουργίας του συκωτιού, του παγκρέατος ή των νεφρών σας
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν λιγότερο κάλιο από το συνηθισμένο στο αίμα σας.

Πολύ σπάνιες (επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 10.000 άτομα)

- Έμετος, διάρροια ή καύσος στομάχου
- Ερυθρή οίδηματώδης γλώσσα ή ξηροστομία
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν περισσότερο κάλιο από το συνηθισμένο στο αίμα σας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί:

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν κάποιο από τα ακόλουθα γίνει σοβαρό ή διαρκεί περισσότερο από λίγες ημέρες.

- Δυσκολία στη συγκέντρωση, αίσθημα ανησυχίας ή σύγχυσης
- Αλλαγή του χρώματος των δακτύλων των χεριών και των ποδιών στο κρύο και αίσθηση γαργαλητού ή πόνου κατά το ζέσταμα. Αυτό πιθανόν να είναι φαινόμενο του Raynaud
- Διόγκωση του στήθους στους άντρες
- Θρόμβοι αίματος
- Διαταραχές της ακοής
- Τα μάτια σας υγραίνονται λιγότερο από το συνηθισμένο
- Κίτρινη απόχρωση των αντικειμένων
- Αφυδάτωση
- Πρήξιμο, πόνος και ερυθρότητα στο μάγουλό σας (φλεγμονή κάποιου σιελογόνου αδένου)
- Πρήξιμο στο έντερό σας που ονομάζεται «εντερικό αγγειοοίδημα» εμφανίζοντας συμπτώματα όπως κοιλιακό πόνο, έμετο και διάρροια
- Ευαισθησία στον ήλιο περισσότερο από το συνηθισμένο
- Σοβαρό ξεφλούδισμα του δέρματος, φαγούρα, άμορφο εξάνθημα ή άλλες δερματικές αντιδράσεις όπως ερυθρό εξάνθημα του προσώπου ή του μετώπου σας
- Δερματικό εξάνθημα ή μώλωπας
- Κοκκινίλες στο δέρμα σας ή κρύα άκρα
- Προβλήματα των νυχιών (π.χ. χαλάρωση ή διαχωρισμός ενός νυχιού από τη βάση του)
- Μυοσκελετική ακαμψία ή αδυναμία να κινήσετε τη γνάθο σας (τέτανος)
- Αδυναμία ή κράμπες στους μύες σας
- Μειωμένη σεξουαλική επιθυμία στους άνδρες ή στις γυναίκες
- Αίμα στα ούρα σας. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε ένα πρόβλημα του νεφρού (ονομάζεται διάμεση νεφρίτιδα)
- Περισσότερο σάκχαρο από το συνηθισμένο στα ούρα σας
- Αυξημένος αριθμός ορισμένων λευκοκυττάρων (ηωσινοφιλία)

- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν πολύ μικρό αριθμό κυττάρων στο αίμα σας (πανκυτταροπενία)
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν αλλαγές στα επίπεδα των αλάτων όπως του νατρίου, του ασβεστίου, του μαγνησίου και του χλωρίου στο αίμα σας
- Αργές ή διαταραγμένες αντιδράσεις
- Αλλαγή στον τρόπο που μυρίζουν τα αντικείμενα
- Δυσκολία στην αναπνοή ή επιδείνωση του άσθματος.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ TRITAZIDE

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Tritazide

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Εμφάνιση του Tritazide και περιεχόμενο της συσκευασίας

Δισκία

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγοί

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Το παρόν φύλλο οδηγιών δεν περιέχει όλες τις πληροφορίες για το φάρμακο σας. Εάν έχετε απορίες ή δεν είστε σίγουρος για οτιδήποτε, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:

Αυστρία:

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

Βέλγιο:

Tritazide 5 mg/25 mg tabletten/comprimés/Tabletten

Βουλγαρία:

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

Κύπρος:

Triatec Plus 5 mg/25 mg δισκία

Τσεχική Δημοκρατία :

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

Δανία:

Triatec Comp 5 mg/25 mg tabletter

Εσθονία:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletid

Cardace Plus 5 mg/25 mg tabletid

Φινλανδία:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletit

Γαλλία:

Cotriatec 5 mg/25 mg comprimés

Γερμανία:

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

Ελλάδα:

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

Ουγγαρία:

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

Ιρλανδία:

Tritazide tablets 2.5 mg/12.5 g

Ιταλία:

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

Λουξεμβούργο:

Tritazide 5/25 mg tabletten/comprimés/Tabletten

Ολλανδία:

Tritazide 5 mg/25 mg tabletten

Πολωνία:

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

Πορτογαλία:

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

Ρουμανία:

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

Σλοβακία:

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

Σλοβενία:

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

Σουηδία:

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}.

Το παρόν φύλλο οδηγιών δεν περιέχει όλες τις πληροφορίες για το φάρμακο σας. Εάν έχετε απορίες ή δεν είστε σίγουρος για οτιδήποτε, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.