

LIITE I

LUETTELO LÄÄKEVALMISTEIDEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA, ANTOREITEISTÄ JA MYYNTILUVANHALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA

<u>EU/ETA-Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvanhaltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	SANOFI-AVENTIS GMBH OSTERREICH SATURN Tower Leonard-Bernstein-Straße 10 A-1220 Vienna Itävalta	Tritazide 25 mg/125 mg Tabletten Tritazide 5 mg/25 mg Tabletten	2,5 mg /12,5 mg 5 mg/25mg	Tabletti	Suun kautta
Itävalta	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Itävalta	HYPREN PLUS HYPREN PLUS FORTE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletti	Suun kautta
Belgia	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem Belgia	TRITAZIDE 5 mg – 25 mg, tabletten	5mg /25mg	Tabletti	Suun kautta
Bulgaria	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main, Saksa	TRITACE 2.5 PLUS	2.5 mg /12.5mg	Tabletti	Suun kautta
Bulgaria	SANOFI-AVENTIS BULGARIA EOOD Alexandar Stamboliyski blvd. 103 office building Sofia Tower, fl. 8, Sofia 1303 Bulgaria	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletti	Suun kautta
Kypros	SANOFI-AVENTIS CYPRUS LTD 14, Charalambou Mouskou street 2015 – Nicosia Kypros	TRIATEC PLUS	5mg /25mg	Tabletti	Suun kautta
Tsekin tasavalta	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 2590/33c 16000 Praha 6 Tsekin tasavalta	TRITAZIDE 2.5/12.5mg TRITAZIDE 5/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletti	Suun kautta
Tanska	sanofi-aventis Denmark A/S Slotsmarken 13	TRIATEC COMP	5mg/25mg	Tabletti	Suun kautta

<u>EU/ETA-Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvanhaltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	2970 Hørsholm Tanska				
Viro	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH 65926 Frankfurt am Main Saksa	CARDACE COMP	2.5 mg /12.5mg	Tabletti	Suun kautta
Viro	SANOFI-AVENTIS ESTONIA OÜ Pärnu mnt. 139 E/2 11317 Tallinn Viro	CARDACE PLUS	5 mg/25mg	Tabletti	Suun kautta
Suomi	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Suomi	CARDACE COMP	2.5 mg /12.5mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	SANOFI-AVENTIS France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris Ranska	COTRIATEC	5mg/12.5mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Saksa	Delix 2,5 plus Delix 5 plus	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Saksa	Ramilich comp 2.5 mg /12.5 mg Tabletten Ramilich comp 5 mg / 25 mg Tabletten	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Saksa	RamiWin comp 2.5 mg/12.5 mg Tabletten RamiWin comp 5 mg/25 mg Tabletten	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Saksa	Vesdil 2.5 Plus Vesdil 5 Plus	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletti	Suun kautta

<u>EU/ETA-Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvanhaltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Kreikka	SANOFI-AVENTIS AEBE 348, Syggrou Avenue Building A 176-74 Kallithea Kreikka	TRIAEC PLUS TRIAEC PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletti	Suun kautta
Unkari	SANOFI-AVENTIS PRIVATE CO LTD H-1045 Budapest Tó u. 1.-5. Unkari	TRITACE HCT 2.5/12.5 Tabletta TRITACE HCT 5/25 Tabletta	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletti	Suun kautta
Unkari	Zentiva HU Kft Népfürdő u.22 1138 Budapest Unkari	RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 5mg/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletti	Suun kautta
Islanti	-				
Irlanti	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanti	TRITAZIDE Tablets 2.5mg/12.5mg	2.5 mg /12.5mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Italia	TRIAEC HCT 2.5 TRIAEC HCT 5	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Italia	RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 5mg/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	AstraZeneca S.p.A Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (MI) Italia	UNIPRIL DIUR 2.5 mg + 12.5 mg compresse UNIPRILDIUR 5mg + 25 mg comprese	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	POLIFARMA SPA Viale dell'Arte 69	IDROQUARK IDROQUARK	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletti	Suun kautta

<u>EU/ETA-Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvanhaltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	00144 Roma Italia				
Latvia	-				
Liettua	-				
Luxemburg	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem Belgia	TRITAZIDE	5mg /25mg	Tabletti	Suun kautta
Malta	-				
Alankomaat	SANOFI-AVENTIS NETHERLANDS B.V. Kampenringweg 45 D-E (toren D en E) NL-2803 PE Gouda Alankomaat P.O. Box 2043 NL-2800 BD Gouda Alankomaat	TRITAZIDE Tabletten 5mg/25mg	5mg/25mg	Tabletti	Suun kautta
Norja	-				
Puola	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main Saksa	TRITACE 2.5 COMB TRITACE 5 COMB	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugali	RAMICOR D 2.5 RAMICOR D 5	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a.	TRIATEC COMPOSTO TRIATEC COMPOSTO	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletti	Suun kautta

<u>EU/ETA-Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvanhaltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugali	FORTE			
Romania	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Saksa	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletti	Suun kautta
Slovakia	SANOFI-AVENTIS SLOVAKIA s.r.o., Žilinská 7-9 81105 Bratislava Slovakia	TRITAZIDE TRITAZIDE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletti	Suun kautta
Slovenia	SANOFI-AVENTIS D.O.O. Dunajska cesta 119 1000 Ljubljana Slovenia	TRITAZIDE 2.5 5 mg/ 12,5 mg tablete TRITAZIDE 5 mg/ 25 mg tablete	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletti	Suun kautta
Espanja	-				
Ruotsi	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma Ruotsi	TRIAEC COMP MITE TRIAEC COMP	2.5 mg /12.5mg 5 mg /25mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	-				

LIITE II

EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ TRITAZIDE JA SEN LIITÄNNÄISNIMIÄ (KATSO LIITE 1)

Tritazide sisältää ramipriiliä, toisen polven angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjää (ACE:n estäjä), joka ei sisällä sulfhydryyliryhmää, ja hydroklooritiatsidia (tiatsididiureetti). Tritazide oli mukana keskinäisen tunnistamisen ja hajautetun menettelyn koordinaatioryhmän (CMD(h)) laatimalla valmisteyhteenvetojen harmonisointilistalla, joka perustuu direktiivin 2001/83/EC 30 artiklan 2 kohtaan sellaisena kuin se on muutettuna, sillä yllä mainitun lääkevalmisteen valmisteyhteenvedot eivät ole yhteneviä kaikissa EU:n jäsenmaissa, Islannissa ja Norjassa.

Kriittinen arviointi

EMA:n lääkevalmistekomitea (CHMP) on arvioinut joukon alueita, joilla on epäyhtenevää tietoa Tritaziden tuotetiedoissa, ja muutetut tuotetiedot vahvistettiin. Tärkeimmät harmonisoitavat alueet olivat:

4.1 Käyttöaiheet

Yhdistelmävalmisteen käyttöaihe on hypertension hoito kaikissa jäsenmaissa, joissa valmisteella on myyntilupa, vaikka muitakin termejä käytetään, mm. essentiaalinen hypertensio, arteriaalinen hypertensio ja arteriaalinen essentiaalinen hypertensio. CHMP huomautti, että käyttöaihe rajoittuu essentiaaliseen hypertensioon ja se kohdentuu lisähoitoon, kun kumpikin vaikuttava aine yksinään on osoittautunut riittämättömäksi.

Käyttämällä yhdistelmää 2,5 mg/12,5 mg verenpaineen lasku oli suurempi kuin käyttämällä yhtä komponenttia yksinään, ja yhdistelmä 5 mg/25 mg tuotti paremman hoitotuloksen kuin kaksinkertainen annos ramipriiliä (10 mg).

Koska mitään suurta turvallisuuteen, tehokkuuteen ja kliinisiin haittavaikutuksiin liittyvää huolenaihetta ei ole osoitettavissa koskien ramipriili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmän käyttöä potilailla, joilla hydroklooritiatsidi ja ramipriili yksinään ovat tuloksettomia, CHMP vahvisti seuraavat käyttöaiheiden harmonisoidut sanamuodot:

- *Essentiaalisen hypertension hoito*

- *Tätä annosyhdistelmää käytetään potilailla, joilla verenpaineen hallinta vain ramipriilillä tai vain hydroklooritiatsidilla yksinään ei ole riittävä.*

4.2 Annostus ja antotapa

Useimmissa tapauksissa aloitusannos on sama, mutta annoksen sovittamisessa on eroja (sekä lisäysfrekvenssin että suurimman vuorokausiannoksen suhteen).

Koska kokeellista tietoa yhdistelmävalmisteen sovituskäytännöistä on vähän, annostusohjetta on muutettu. CHMP vahvisti seuraavan harmonisoidun sanamuodon:

“Annos tulee sovittaa yksilöllisesti potilasprofiilin (ks. kohta 4.4) ja verenpaine seurannan perusteella. Ramipriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmisteen käyttöä suositellaan tavallisesti sen jälkeen, kun annostus on sovitettu valmisteen yhdellä komponentilla.

TRITAZIDEn ja sen liitännäisnimien käyttö tulisi aloittaa pienimmällä saatavilla olevalla annoksella. Tarvittaessa annostusta voidaan asteittain suurentaa tavoitellun verenpaineen saavuttamiseksi. Suurimmat sallitut vuorokausiannokset ovat 10 mg ramipriiliä ja 25 mg hydroklooritiatsidia.”

4.3 Vasta-aiheet

Suurin osa Tritaziden vasta-aiheista johtuu sen sisältämästä ramipriilistä. Tämän lisäksi tulevat hydroklooritiatsidin vasta-aiheet. Joitakin sellaisia hydroklooritiatsidin vasta-aiheita oli kuitenkin merkitty joihinkin paikallisiin valmisteyhteenvetoihin, joita ei ole harmonisoidussa valmisteyhteenvedossa. Paikallisissa valmisteyhteenvedoissa oli muita vasta-aiheita, kuten akuutti hypertensio tai primaarinen aldosteronismi, mutta nämä eivät ole valmisteen vasta-aiheita vaan käyttöaiheita, joihin valmistetta ei Euroopassa käytetä.

CHMP vahvisti seuraavan sanamuodon koskien vasta-aiheita:

- Yliherkkyys vaikuttavalle lääkeaineelle tai jollekin muulle ACE:n estäjälle, hydroklooritiatsidille, muille tiatsididiureeteille, sulfonamideille tai jollekin TRITAZIDEn ja sen liitännäisnimien täyteaineelle (ks. kohta 6.1).
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- Ulkoisesti annettavat hoidot, joiden yhteydessä veri voi joutua kosketuksiin negatiivisen varauksen omaavien pintojen kanssa (ks. kohta 4.5)
- Merkittävä munuaisvaltimon ahtauma bilateraalisesti tai ainoassa toimivassa munuaisessa
- Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Imetys (ks. kohta 4.6)
- Vakava munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min potilailla, jotka eivät saa dialyysihoitoa)
- Kliinisesti merkittävät elektrolyyttihäiriöt, jotka saattavat pahentua TRITAZIDE-hoidon seurauksena (ks. kohta 4.4)
- Vakava maksan vajaatoiminta, hepaattinen enkefalopatia

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

CHMP sisällytti tähän kohtaan varoituksen koskien primaarista hyperaldosteronismia ja sen vuoksi vahvisti seuraavan harmonisoidun sanamuodon: *“Ramipriili + hydroklooritiatsidi -yhdistelmä ei ole primaarin hyperaldosteronismin ensisijainen hoito. Jos ramipriili + hydroklooritiatsidi -yhdistelmää käytetään potilaan primaarin hyperaldosteronismin hoitoon, plasman kaliumtasoa on seurattava huolellisesti.”*

CHMP huomautti myös, että on tärkeää lisätä yskää koskeva kappale aiemmin harmonisoidun ACE:n estäjiä koskevan varoituslausekkeen sanamuodon mukaisesti, ja siksi komiteassa sovittiin seuraavasta sanamuodosta:

“ACE:n estäjien on raportoitu aiheuttaneen yskää. Yskä on tyypillisesti kuivaa, itsepintaista ja lakkaa, kun hoito keskeytetään. ACE:n estäjän aiheuttama yskä on huomioitava yskän erotusdiagnostiikassa.”

CHMP myös vahvisti tämän kohdan raskautta ja imetystä koskevan harmonisoidun sanamuodon (ks. valmisteyhteenveto).

4.5 Yhteisvaikutukset

Luettelo tuotteista, joilla saattaa olla yhteisvaikutuksia Tritaziden kanssa, on hyväksyttävissä. CHMP vahvisti tässä kohdassa ehdotetut yhteisvaikutukset.

4.6 Raskaus ja imetys

CHMP suositteli, että vasta-aiheena olisi ainoastaan raskauden toinen ja kolmas kolmannes lääketurvatyöryhmän (PhVWP) ACE:n estäjien raskaudenaikaista käyttöä koskevan sanamuodon mukaisesti. Yhtiö kuitenkin kyseenalaisti tämän näkemyksen ja ehdotti vasta-aihetta koko raskauden ajalle ramipriilin raskausrekisterin tietojen pohjalta.

Lääketurvatyöryhmän hyväksymässä varoituslausekkeessa ei rohkaista eikä ehdoteta ACE:n estäjien käyttöä raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Päinvastoin, heti kun raskaus on todettu, lääkärin tulee lopettaa ACE:n estäjien käyttö ja tarvittaessa korvata se muulla antihypertensiivisellä lääkeaineella mahdollisimman pian. Tällä vaihdetulla tekstimuodolla varmistetaan, että teksti ei kehoita välittömään keinotekoiseen raskauden keskeytykseen, johon ei ole aihetta tähän asti kertyneen kliinisen kokemuksen perusteella.

Johtopäätöksissään CHMP vahvisti harmonisoidun sanamuodon lääketurvatyöryhmän (PhVWP) ACE:n estäjien raskaudenaikaista käyttöä koskevan sanamuodon mukaisesti. Yhteenvetona, CHMP vahvisti lääketurvatyöryhmän suositusten mukaisen harmonisoidun sanamuodon: *“Tritaziden käyttöä ei suositella raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana (ks. kohta 4.4) ja se on vasta-aiheinen raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).*

Epidemiologisesti ei ole näyttöä aiheuttaako ACE:n estäjille altistuminen sikiövaurioita raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, joskaan hieman suurentunutta riskiä ei voida sulkea pois. Ellei jatkuva ACE:n estäjien käyttö ole välttämätöntä raskautta suunnittelevilla potilailla, hoito tulisi

vaihtaa johonkin muuhun verenpainetta alentavaan valmisteeseen, jonka raskaudenaikainen turvallisuusprofiili on osoitettu. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulisi lopettaa välittömästi ja tarvittaessa aloittaa hoito muulla valmisteella.

Altistumisen ACE:n estäjälle/angiotensiinireseptorin salpaajalle toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana tiedetään aiheuttavan ihmisellä sikiövaurioita (munuaisten vajaatoimintaa, lapsiveden niukkuutta, kalloluiden kehityshäiriöitä) ja vastasyntyneille munuaisvaurioita, hypotensiota ja hyperkalemiaa. (Katso myös 5.3 ”Prekliiniset tiedot turvallisuudesta”). Jos potilasta on hoidettu ACE:n estäjällä raskauden toiselta kolmannekselta eteenpäin, suositellaan sikiön munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimusta. ACE:n estäjiä käyttäneiden äitien vastasyntyneitä tulee seurata tarkkaan hypotension varalta (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4).”

PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

Ottaen huomioon seuraavat seikat

- lausuntopyyntö koski valmisteyhteenvedojen, pakkausmerkintöjen ja pakkausselosteen harmonisointia.

- myyntiluvan haltijoiden ehdottamien valmisteyhteenvedojen, pakkausmerkintöjen ja pakkausselosteen yhteenvedot on arvioitu toimitettujen asiakirjojen ja komitean sisäisten keskustelujen perusteella,

CHMP on suositellut myyntiluvan/-lupien muokkaamista, jota varten Tritaziden ja sen liitännäisnimien (katso Liite I) valmisteyhteenvedot, pakkausmerkinnät ja pakkausseloste ovat Liitteessä III.

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TRITAZIDE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 2,5 mg/12,5 mg tabletit
TRITAZIDE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 5 mg/12,5 mg tabletit
TRITAZIDE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 5 mg/25 mg tabletit

[Ks. Liite I – Täydennetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

[Täydennetään kansallisesti]

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

[Täydennetään kansallisesti]

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertension hoito

Tämä yhdistelmä lääke on tarkoitettu potilaille, joiden verenpaineen hoitoon ramipriili- tai hydroklooritiatsidimonoterapia ei ole riittävä.

4.2 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

TRITAZIDE suositellaan otettavaksi kerran vuorokaudessa joka päivä samaan aikaan, yleensä aamulla.

TRITAZIDE voidaan ottaa ennen ateriala, aterian aikana tai aterian jälkeen, sillä ruokailu ei vaikuta sen biologiseen hyväksikäytettävyyteen (ks. kohta 5.2)

TRITAZIDE niellään nesteen kanssa. Sitä ei saa pureskella tai murskata.

Aikuiset

Annos sovitetaan yksilöllisesti potilaan profiiliin (ks. kohta 4.4) ja verenpainecontrollien mukaan.

Ramipriili/hydroklooritiatsidi –yhdistelmävalmistetta suositellaan yleensä sen jälkeen, kun annos on titrattu toisella vaikuttavalla aineella.

TRITAZIDE aloitetaan pienimmällä saatavilla olevalla annoksella. Annosta nostetaan asteittain tarpeen mukaan toivotun verenpaineen saavuttamiseksi; ramipriilin maksimiannos on 10 mg vuorokaudessa ja hydroklooritiatsidin 25 mg vuorokaudessa.

Erityispopulasryhmät

Diureettihoitoa saaneet potilaat

Diureettihoitoa saaneita potilaita on hoidettava varoen, sillä hoidon aloituksesta voi seurata hypotensio. On harkittava diureettiannoksen vähentämistä tai hoidon keskeyttämistä ennen TRITAZIDE –hoidon aloittamista.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin poistuma < 30 ml/min) on TRITAZIDE –hoidon vasta-aihe (ks. kohta 4.3) johtuen valmisteeseen sisällyttämästä hydroklooritiatsidista.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on tarvittaessa harkittava pienempää TRITAZIDE -annosta. Potilaita, joiden kreatiniinin poistuma on 30 – 60 ml/min, voidaan hoitaa vain pienimmällä ramipriili/hydroklooritiatsidi –yhdistelmävalmisteen vahvuudella ramipriilimonoterapian jälkeen. Maksimiannos on 5 mg ramipriilia ja 25 mg hydroklooritiatsidia vuorokaudessa.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden TRITAZIDE-hoito on aloitettava vain lääkärin tarkassa valvonnassa ja maksimi vuorokausiannos on 2,5 mg ramipriilia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Vaikea maksan vajaatoiminta on TRITAZIDE –hoidon vasta-aihe (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät potilaat

Aloitusannoksen on oltava pienempi ja sitä seuraava annostitus on tehtävä useammassa vaiheessa, koska haittavaikutukset ovat todennäköisempiä erityisesti erittäin iäkkäillä ja heikoilla potilailla.

Lapset

TRITAZIDEn käyttöä ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, sillä tiedot turvallisuudesta ja tehokkuudesta ovat riittämättömät.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin muulle ACE:n (angiotensiiniä konvertoivan entsyymin) estäjälle, hydroklooritiatsidille, muille tiatsididiureeteille, sulfonamideille tai jollekin muulle TRITAZIDEn apuaineelle (ks. kohta 6.1)
- Aikaisempi angioedeema (perinnöllinen, idiopaattinen tai aikaisempi ACE:n estäjien tai angiotensiinireseptorin salpaajien aiheuttama angioedeema)
- Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa (ks. kohta 4.5)
- Merkittävä ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti, tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma
- 2. tai 3. raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Imetys (ks. kohta 4.6)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta, jossa kreatiniini poistuma on alle 30 ml/min, potilailla, jotka eivät saa dialyysihoitoa
- Kliinisesti merkittävät elektrolyyttihäiriöt, jotka voivat pahentua TRITAZIDE-hoidon vuoksi (ks. kohta 4.4)
- Vaikea maksan vajaatoiminta, hepaattinen enkefalopatia

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityispopulasryhmät

Raskaus: ACE:n estäjiä, kuten ramipriiliä, tai angiotensiinireseptorin salpaajia ei saa aloittaa raskauden aikana. Jos jatkuva ACE:n estäjä/angiotensiinireseptorin salpaajahoito ei ole välttämätön, raskautta suunnittelevan potilaan on vaihdettava toiseen verenpainelääkitykseen, jonka käyttö raskauden aikana on osoitettu turvalliseksi. Kun raskaus on todettu, ACE:n estäjä/angiotensiinireseptorin salpaajahoito on lopettava välittömästi ja vaihtoehtoinen hoito on aloitettava (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

- *Potilaat, joilla on erityinen hypotension vaara*

- *Potilaat, joiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on merkittävästi aktivoitunut*

Kun potilaan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on merkittävästi aktivoitunut, on vaara liian voimakkaaseen verenpaineen laskuun ja munuaistoiminnan heikentymiseen ACE:n eston takia. Vaara on erityisen suuri, kun ensimmäistä kertaa annetaan samanaikaisesti ACE:n estäjää ja diureettia, tai annosta nostetaan ensimmäistä kertaa. Merkittävä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivaatio on odotettavissa ja edellyttää tarkkaa lääkärin valvontaa mukaan lukien verenpaineen valvontaa esimerkiksi seuraavissa tapauksissa:

- jos potilaalla on vaikea hypertensio
- jos potilaalla on dekompensoitu kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
- jos potilaalla on hemodynaamisesti merkittävä vasemman kammion sisään- tai ulosvirtauksen este (esim. aortta- tai mitraaliläpän ahtauma)
- jos potilaalla on unilateraalinen ahtauma toisen munuaisen munuaisvaltimossa
- jos potilaalla on tai voi kehittyä nesteen tai suolan vajausta (mukaan lukien diureetteja käyttävät potilaat)
- jos potilaalla on maksakirroosi ja/tai askites
- jos potilas on menossa suureen leikkaukseen tai potilas nukutetaan lääkkeillä, jotka aiheuttavat hypotensiota.

Yleensä suositellaan dehydraation, hypovolemian tai suolan vajauksen korjaamista ennen hoidon aloittamista (hoidettaessa sydämen vajaatoimintaa sairastavaa potilasta on kuitenkin tarkkaan harkittava liiallisen nestekuorman vaara).

Leikkaus

ACE:n estäjähoidon, kuten ramipriilin, keskeyttämistä suositellaan yksi päivä ennen leikkausta, jos se vain on mahdollista.

- *Potilaat, joilla on sydämen tai aivojen iskemian vaara akuutissa hypotensiossa*

Hoidon aloitus vaatii tarkkaa lääkärin valvontaa.

- *Primaarinen hyperaldosteronismi*

Ramipriili/hydroklooritiatsidi -yhdistelmävalmiste ei ole suositeltava vaihtoehto primaarin hyperaldosteronismin hoitoon. Jos primaaria hyperaldosteronismia sairastavaa potilasta hoidetaan ramipriili/hydroklooritiatsidi -yhdistelmällä, on plasman kaliumpitoisuutta seurattava tarkkaan.

- *Iäkkäät potilaat*

Ks. kohta 4.2.

- *Potilaat, joilla on maksasairaus*

Diureettihoidosta mukaan lukien hydroklooritiatsidista johtuvat elektrolyyttihäiriöt voivat aiheuttaa maksan enkefalopatian, jos potilaalla on maksasairaus.

Munuaisten toiminnan seuraaminen

Munuaisten toiminta on arvioitava ennen hoitoa ja hoidon aikana ja annos on sovitettava erityisesti hoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Erityisen tarkkaa seurantaa vaativat potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Munuaistoiminta on vaarassa heikentyä erityisesti munuaissiirron jälkeen, tai jos potilas sairastaa kongestiivista sydämen vajaatoimintaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaistautia sairastavilla potilailla tiatsidit voivat nopeuttaa uremian kehittymistä. Vaikuttavaa ainetta voi kertyä munuaisten vajaatoimintaa sairastavan potilaan elimistöön. Jos kehittyy etenevä munuaisten vajaatoiminta, josta merkinä on ei-proteiinipitoisen typen lisääntyminen, on hoito arvioitava huolellisesti uudelleen ja harkittava diureettihoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.3).

Elektrolyyttihäiriöt

Potilaan seerumin elektrolyyttejä on seurattava säännöllisesti sopivin aikavälein, kuten kenen tahansa diureettihoidosta saavan potilaan. Tiatsidit, mukaan lukien hydroklooritiatsidi, voivat aiheuttaa neste- tai

elektrolyyttihäiriöitä (hypokalemiaa, hyponatremiaa ja hypokloreemista alkaloosia). Vaikka tiatsididiureettien käyttö voi aiheuttaa hypokalemiaa, samanaikainen ramipriili-hoito voi vähentää sitä. Hypokalemian vaara on suurin niillä potilailla, joilla on maksakirroosi, nopea virtsaneritys, jotka eivät saa riittävästi elektrolyyttejä, tai jotka saavat samanaikaista kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa (ks. kohta 4.5). Plasman kaliumpitoisuus on mitattava ensimmäisen kerran viikon sisällä hoidon aloituksesta. Jos kaliumpitoisuus on matala, se on korjattava. Laimenemishyponatremiaa voi ilmetä. Natriumpitoisuuden lasku voi aluksi olla asymptomattista ja sen vuoksi säännöllinen kontrolli on tärkeää. Iäkkäitä ja kirroosipotilaita on seurattava muita potilaita tiheämmin. Tiatsidien tiedetään lisäävän magnesiumin erityistä virtsaan, josta voi seurata hypomagnesemiaa.

Hyperkalemia

Hyperkalemiaa on huomattu osalla potilaista, joita on hoidettu ACE:n estäjillä mukaan lukien TRITAZIDella. Hyperkalemian suhteen riskiryhmään kuuluvat potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta, jotka ovat iäkkäitä (> 70-vuotiaita), joilla on hoitamaton diabetes tai potilaat, jotka käyttävät kaliumsuoloja, kaliumia säästäviä diureetteja tai muita lääkkeitä, jotka nostavat kaliumin pitoisuutta plasmassa tai joilla on kuivumista, akuutti dekompensoitu sydämen vajaatoiminta tai metabolinen asidoosi. Jos edellä mainittujen lääkkeiden samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin kaliumpitoisuuden säännöllistä seurantaa (ks. kohta 4.5).

Hepaattinen Enkefalopatia

Diureettihoidon, mukaanlukien hydroklooritiatsidin, aiheuttamat elektrolyyttihäiriöt voivat aiheuttaa hepaattista enkefalopatiaa potilaille, joilla on maksasairaus. Hoito on lopetettava välittömästi, jos hepaattinen enkefalopatia ilmenee.

Hyperkalsemia

Hydroklooritiatsidi kiihdyttää kalsiumin takaisinottoa munuaisissa ja voi aiheuttaa hyperkalsemiaa. Se voi häiritä lisäkilpirauhashormonin määritystä.

Angioedeema

Angioedeemaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä mukaan lukien ramipriilillä (ks. kohta 4.8)

Angioedeeman ilmetessä TRITAZIDE-lääkitys on keskeytettävä.

Ensiapu on aloitettava välittömästi. Potilasta on tarkkailtava vähintään 12 – 24 tuntia ja kotiuttaa voi vasta, kun oireet ovat täysin hävinneet.

Intestinaalista angioedeemaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä mukaan lukien TRITAZIDEilla (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua (, johon osalla potilaista liittyy pahoinvointia tai oksentelua).

Anafylaktiset reaktiot siedätyshoidon aikana

Hyönteisten pistojen ja muiden allergeenien aiheuttamien anafylaktisten ja anafylaktoidisten reaktioiden todennäköisyys ja vaikeus on kasvanut ACE:n estäjähoidon aikana. TRITAZIDE-hoidon tilapäistä keskeyttämistä on harkittava ennen siedätyshoidon aloitusta.

Neutropenia/agranulosytoosi

Neutropeniaa/agranulosytoosia on todettu harvoin ja myös luuydinsuppressiota on raportoitu.

Verenkuvan valkosolujen seurantaa suositellaan mahdollisen leukopenian havaitsemiseksi. Tarkempaa seurantaa suositellaan hoidon alkuvaiheessa ja potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, tai joilla on samanaikainen kollageenisairaus (esim. lupus erythematosus tai scleroderma) ja kaikille, joita hoidetaan muilla lääkevalmisteilla, jotka voivat muuttaa verenkuvaa (ks. kohta 4.5 ja 4.8).

Etniset erot

ACE:n estäjän aiheuttama angioedeema on tavallisempaa mustaihoisilla potilailla kuin muilla.

Muiden ACE:n estäjien tapaan ramipriilin verenpainetta laskeva teho voi olla vähäisempi mustaihoisilla potilailla kuin muilla, mahdollisesti koska mustaihoisessa väestössä esiintyy enemmän verenpainetauti, johon liittyy matala reniinipitoisuus.

Urheilu

Hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa positiivisen testituloksen doping-testissä.

Metabolia ja endokrinologiset vaikutukset

Tiatsidihoito voi heikentää glukoosin sietoa. Diabetespotilaiden kohdalla voi olla tarpeen säätää insuliinin tai oraalisten diabeteslääkkeiden annoksia. Piilevä diabetes voi puhjeta tiatsidihoidon aikana. Tiatsididiureettihoitoon on yhdistetty kolesterolin- ja triglyseridi-arvojen nousu. Hyperurikemiaa voi ilmetä tai selvä kihti voi kehittyä joillekin tiatsidihoitoa saaville potilaille.

Yskä

Yskää on raportoitu ACE:n estäjien käytön yhteydessä. Tyypillisesti yskä on jatkuva ärsytysyskä, joka helpottuu, kun hoito lopetetaan. ACE:n estäjän aiheuttama yskä on otettava huomioon yskän erotusdiagnostiikassa.

Muuta

Yliherkkyyksireaktioita voi tulla potilaille riippumatta siitä, onko heillä aiemmin ollut allergiaa tai astmaa. Mahdollista systeemisen lupus erythematosuksen vaikeutumista tai aktivoitumista on raportoitu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vasta-aiheet yhdistelmät

Kehon ulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa, kuten dialyysi tai hemofiltratio tiettyjen high-flux kalvojen kanssa (esim. polyakrylonitriilikalvot) ja low density lipoprotein -afereesi dekstraanisulfaatin kanssa, koska vaikeiden anafylaktisten reaktioiden riski on lisääntynyt (ks. kohta 4.3). Jos tällaisia hoitoja tarvitaan, on harkittava toisentyypisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Kaliumsuolat, hepariini, kaliumia säästävät diureetit ja muut vaikuttavat aineet, jotka lisäävät kaliumin pitoisuutta plasmassa (mukaan lukien angiotensiini-II-antagonistit, trimetopriimi, takrolimuusi, siklosporiini):

Hyperkalemiaa voi ilmetä ja sen vuoksi vaaditaan seerumin kaliumpitoisuuden tarkkaa seurantaa.

Antihypertensiiviset aineet (esim. diureetit) ja muut verenpainetta laskevat aineet (esim. nitraatit, trisykliset antidepressantit, anestesia-aineet, akuutti alkoholin käyttö, baklofeeni, alfutsosiini, doksatsosiini, pratsosiini, tamsulosiini, teratsosiini): verenpainetta laskevan vaikutuksen tehostuminen on odotettavissa (diureettien osalta ks. myös kohta 4.2).

Vasopressori -sympatomimeetit ja muut aineet (epinefriini), jotka voivat vähentää ramipriilin verenpainetta laskevaa vaikutusta: suositellaan verenpaineen seurantaa.

Allopurinoli, immunosuppressantit, kortikosteroidit, prokainamidi, sytostaatit ja muut aineet, jotka saattavat aiheuttaa muutoksia verenkuvassa: lisääntynyt todennäköisyys hematologisille reaktioille (ks. kohta 4.4).

Litiumsuolat: ACE:n estäjät voivat vähentää litiumin poistumista elimistöstä ja siksi litiumin toksisuus voi kasvaa. Seerumin litiumpitoisuuksia on seurattava. Samanaikainen tiatsididiureetti voi lisätä litiumin toksisuuden riskiä ja voimistaa jo olemassa olevaa ACE:n estäjien aiheuttamaa riskiä. Ramipriilin ja hydroklooritiatsidin samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei sen vuoksi suositella.

Diabeteslääkkeet, insuliini mukaan lukien: hypoglykeemiset reaktiot mahdollisia. Hydroklooritiatsidi voi heikentää diabeteslääkkeiden vaikutusta. Sen vuoksi suositellaan erittäin tarkkaa verensokerin seurantaa yhdistelmähoidon alkuvaiheessa.

Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) ja asetyylisalisyylihappo: TRITAZIDEin verenpainetta laskevan vaikutuksen väheneminen on odotettavissa. Lisäksi ACE:n estäjien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä munuaistoiminnan heikentymisen vaaraa ja kaliumpitoisuuden kasvua.

Oraaliset antikoagulantit: hydroklooritiatsidin samanaikainen käyttö voi heikentää antikoagulanttivaikutusta.

Kortikosteroidit, ACTH, amfoterisiini B, karbenoksoloni, suuret lakritsimäärät, laksatiivit (pitkittyneessä käytössä), ja muut kaliumia virtsan kautta poistavat tai plasman kaliumia vähentävät aineet: suurentunut hypokalemian vaara.

Digitalis-valmisteet, vaikuttavat aineet, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa ja rytmihäiriölääkkeet: näiden lääkkeiden proarytminen toksisuus voi kasvaa tai antiarytminen vaikutus laskea, jos potilaalla on elektrolyyttihäiriöitä (kuten hypokalemiata, hypomagnesemiaa).

Metyyliidopa: Hemolyysin mahdollisuus.

Kolestyramiini tai muut suoleen annettavat ioninvaihtajat: hydroklooritiatsidin imeytymisen väheneminen. Sulfonamididiureetit on otettava vähintään 1 tunti ennen näitä hoitoja tai 4 – 6 tuntia niiden jälkeen.

Kurare-tyyppiset lihasrelaksantit: Lihaksia rentouttava vaikutus voi voimistua ja pidentyä.

Kalsiumsuolat ja plasman kalsiumpitoisuutta nostavat lääkevalmisteet: Seerumin kalsiumpitoisuuden nousu on odotettavissa samanaikaisen hydroklooritiatsidin annon kanssa; tämän vuoksi tarvitaan tarkkaa seerumin kalsiumin seurantaa.

Karbamatsepiini: hyponatremian vaara hydroklooritiatsidin additiivisen vaikutuksen vuoksi.

Jodia sisältävät varjoaineet: diureettien, mukaanlukien hydroklooritiatsidin, aiheuttaman kuivumisen yhteydessä akuutin munuaisten vajaatoiminnan vaara on lisääntynyt erityisesti silloin, kun käytetään varjoaineita, jotka sisältävät merkittävän määrän jodia.

Penisilliini: hydroklooritiatsidi erittyy distaaliossa tubuluksessa ja vähentää penisilliinin erittymistä.

Kiniini : hydroklooritiatsidi vähentää kiniinin eritystä.

4.6 Raskaus ja imetys

TRITACEa ei suositella 1. raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.4) ja se on vasta-aiheinen 2. ja 3. raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Epidemiologinen näyttö teratogeenisuuden vaarasta altistuttaessa ACE:n estäjille ensimmäisen trimesterin aikana ei ole ollut vakuuttava, mutta pientä riskin suurenemista ei kuitenkaan voida sulkea pois. Jos jatkuva ACE:n estäjähoito ei ole välttämätön, raskautta suunnittelevan potilaan on vaihdettava toiseen verenpainelääkitykseen, jonka käyttö raskauden aikana on osoitettu turvallisiksi. Kun raskaus on todettu, ACE:n estäjähoito on lopetettava välittömästi ja vaihtoehtoinen hoito on aloitettava tarpeen mukaan.

Altistuminen ACE:n estäjille/angiotensiinireseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana aiheuttaa sikiötoksisuutta (heikentynyttä munuaisten toimintaa, lapsiveden niukkuutta, kallon luutumisen hidastumista) ja toksisuutta vastasyntyneelle (munuaisten vajaatoiminta, hypotensio, hyperkalemia). (Katso myös 5.3 ”Prekliiniset tiedot turvallisuudesta”). Jos altistuminen ACE:n estäjille on tapahtunut toisen raskauskolmanneksen aikana, suositellaan munuaistoiminnan ja kallon kontrollia ultraäänitutkimuksella. Vastasyntyneitä, joiden äidit ovat käyttäneet ACE:n estäjiä, on seurattava tarkkaan hypotension, oligurian ja hyperkalemian varalta (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

Pitkään jatkunut altistuminen hydroklooritiatsidille raskauden kolmannen trimesterin aikana, voi aiheuttaa sikiön ja istukan iskemiaa ja kasvun hidastumisen vaaran. Lisäksi harvinaisia tapauksia vastasyntyneiden hypoglykemiasta ja trombosytopeniasta on raportoitu, kun altistuminen on tapahtunut lähellä laskettua aikaa. Hydroklooritiatsidi voi vähentää plasman määrää ja myös istukan ja kohdun verenvirtausta.

Imetys on vasta-aihe TRITAZIDEN käytölle. Ramipriili ja hydroklooritiatsidi erittyvät rintamaitoon siinä määrin, että vaikutus imevään lapseen vastaa vaikutusta imettävään äitiin, joka saa terapeuttisia ramipriili- ja hydroklooritiatsidiannoksia. Ramipriilin käytöstä imetyksen aikana ei ole riittävästi tietoa, joten on suositeltavampaa käyttää vaihtoehtoisia hoitoja, joiden turvallisuus imetyksen aikana on osoitettu, erityisesti kun imetetään vastasyntynyttä tai keskosta. Hydroklooritiatsidi erittyy ihmisen äidinmaitoon. Imettävien äitien imetyksen aikana käyttämät tiatsidit on yhdistetty maidonerityksen vähenemiseen tai jopa tukahtumiseen. Yliherkkyyttä vaikuttaville aineille, jotka ovat sulfonamidijohdoksia, hypokalemiata ja keltaisuutta voi esiintyä. Koska molemmat vaikuttavat aineet voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imettävälle lapselle, tulee valita joko imetyksen keskeyttäminen tai lääkityksen keskeyttäminen ottaen huomioon hoidon tarpeellisuus äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Osa haittavaikutuksista (esim. verenpaineen lasku ja siitä seuraavat oireet, kuten huimaus) voivat heikentää potilaan kykyä keskittyä ja reagoida. Tämä voi aiheuttaa vaaraa tilanteissa, joissa nämä kyvyt ovat erittäin tärkeitä (kuten autolla ajo tai koneiden käyttäminen).

Tämä on mahdollista erityisesti hoidon alussa tai lääkewaihdon yhteydessä. Ensimmäisen annoksen tai sitä seuraavien annoksen nostamisen jälkeen ei suositella autolla ajoa tai koneiden käyttöä useaan tuntiin.

4.8 Haittavaikutukset

Ramipriilin ja hydroklooritiatsidin haittavaikutusprofiili sisältää haittavaikutuksia, jotka esiintyvät hypotension ja/tai lisääntyneestä nesteenpoistosta johtuvan nestevajauksen yhteydessä. Ramipriili, vaikuttavana aineena, voi aiheuttaa pysyvää kuivaa ärsytysyskää, kun taas hydroklooritiatsidi, vaikuttavana aineena, voi johtaa sokeri-, lipidi- ja virtsahappoaineenvaihdunnan huonontumiseen. Näillä vaikuttavilla aineilla on vastakkaiset vaikutukset plasman kaliumin pitoisuuksiin. Vakaviin haittavaikutuksiin kuuluvat angioedeema tai anafylaktiset reaktiot, munuaisten ja maksan vajaatoiminta, haimatulehdus, vaikeat ihoreaktiot ja neutropenia/agranulosytoosi.

Haittavaikutusten yleisyydet on määritetty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<u>Sydän</u>		Sydänlihaksen iskemia mukaan lukien angina pectoris, takykardia, rytmihäiriö, tykyttely, perifeerinen turvotus		Sydäninfarkti

<u>Veri ja imukudos</u>		Valkosolujen vähyys, punasolujen vähyys, matala hemoglobiini, hemolyytinen anemia, verihiutaleiden vähyys		Luuydindepressio, neutropenia mukaanlukien agranulosytoosi, pansytopenia, eosinofilia, Hemokonsentraatio nestevajauksen yhteydessä
<u>Hermosto</u>	Päänsärky, heitehuimaus	Kiertohuimaus, tuntoharha, vapina, tasapainohäiriö, polttelun tunne, makuhäiriö, makuaistin puute		Aivojen iskemia mukaan lukien iskeeminen aivohalvaus ja ohimenevä iskeeminen kohtaus, psykomotooristen taitojen heikkeneminen, hajuharha
<u>Silmät</u>		Näköhäiriöt mukaanlukien näön hämärtyminen, Sidekalvotulehdus		Hydroklooritiatsidin aiheuttama xanthopsia, kyynelerityksen väheneminen
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>		Tinnitus		Heikentynyt kuulo
<u>Hengitys-elimet, rintakehä ja välikarsina</u>	Kuiva ärsytysyskä, bronkiitti	Poskiontelo-tulehdus, hengenahdistus nenän tukkoisuus		Bronkospasmi mukaan lukien astman vaikeutuminen Hydroklooritiatsidin aiheuttama allerginen alveoliitti, ei-kardiogeeninen keuhkoedeema
<u>Ruuansulatus-elimistö</u>		Ruuansulatuskanavan tulehdus-reaktiot, ruuansulatusvaivat, vatsavaivat, ylävatsavaivat, gastriitti, pahoinvointi, ummetus Hydroklooritiatsidin aiheuttama ientulehdus	Oksentelu, Aftainen suutulehdus, glossiitti, ripuli, ylävatsakivut, kuiva suu	Haimatulehdus (ACE:n estäjille on raportoitu joitakin hyvin harvinaisia kuolemaan johtaneita tapauksia), haimaentsyymien nousu, ohutsuolen angioedeema Hydroklooritiatsidin aiheuttama sylkirauhastulehdus

<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>		Munuaistoiminnan heikentyminen mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, virtsanerityksen lisääntyminen, lisääntynyt verivirtsaisuus, seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu		Olemassa olevan proteinurian paheneminen Hydroklooritiatsidin aiheuttama interstitiaali nefriitti
<u>Iho ja ihonalainen kudokset</u>		Angioedeema: hyvin harvoissa poikkeustapauksissa angioedeemasta johtuva hengitysteiden tukkeutuminen voi johtaa kuolemaan; psoriasiforminen dermatiitti, liikahikoilu, ihottuma, erityisesti makulopapulaarinen, kutina, alopecia		Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, pemfigoidi, psoriasiksen paheneminen, hilseilevä ihottuma, valo-yliherkkyys, kynsien irtoaminen, pemfigoidi tai lichenoidi eksanteema tai enanteema, urtikaria Hydroklooritiatsidin aiheuttama systeeminen lupus erythematosus
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>		Lihaskipu		Nivelkipu, lihaskouristukset Hydroklooritiatsidin aiheuttama lihasheikkous, luuston ja lihaksien jäykkyys, tetania

<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>	Hydroklooritiatsidin aiheuttama diabeteksen hoitotasapainon huononeminen, vähentynyt sokerin sieto, verensokerin nousu, veren virtsahappopitoisuuden nousu, kihdin pahaneminen, veren kolesterolin ja/tai triglyseridien nousu	Anoreksia, ruokahalun väheneminen Hydroklooritiatsidin aiheuttama veren kaliumpitoisuuden lasku, jano	Ramipriilin aiheuttama veren kaliumpitoisuuden nousu	Veren natriumpitoisuuden lasku Hydroklooritiatsidin aiheuttama glukoosivirtsaisuus, metabolinen alkaloosi, hypokloremia, hypomagnesemia, hyperkalsemia
<u>Verisuonisto</u>		Hypotensio, ortostaattinen verenpaineen aleneminen, pyörtyminen, punastelu		Tromboosi vaikean nestevajaukset yhteydessä, verisuonten ahtaumat, hypoperfuusio, Raynaud'in oireyhtymä, vaskuliitti
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	Väsymys, voimattomuus	rintakipu, kuume		
<u>Immuunijärjestelmä</u>				Anafylaktiset tai anafylaktoidiset reaktiot joko ramipriilille tai anafylaktiset reaktiot hydroklooritiatsidille, tumavasta-aineiden lisääntyminen
<u>Maksa ja sappi</u>		Kolestaattinen tai sytolyttinen hepatiitti (hyvin harvoissa poikkeustapauksissa johtanut kuolemaan), maksa-arvojen ja/tai konjugoidun bilirubiinin nousu Hydroklooritiatsidin aiheuttama kivinen sappirakkotulehdus		Akuutti maksan vajaatoiminta, kolestaattinen keltaisuus, maksasolujen vaurio
<u>Sukupuolielimet ja rinnat</u>		Ohimenevä erektio impotenssi		Libidon väheneminen, gynekomastia

<u>Psyykkiset häiriöt</u>		Masentuneisuus, välinpitämättömyys, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unihäiriöt mukaan lukien uneliaisuus		Sekavuustila, levottomuus, keskittymiskyvyn häiriöt
---------------------------	--	---	--	---

4.9 Yliannostus

ACE:n estäjien yliannostusoireisiin voi kuulua liiallinen perifeerinen vasodilataatio (merkittävä hypotensio, sokki), bradykardia, elektrolyytitasapainon häiriöitä ja munuaisten vajaatoiminta, sydämen rytmihäiriöt, tajunnantason heikkeneminen mukaan lukien syvä tajuttomuus, aivoperäiset kouristukset, pareesi ja paralyttinen ileus.

Hydroklooritiatsidin yliannostus voi aiheuttaa akuutin virtsaummen sille altistuneille potilaille (esim. potilaat, joilla eturahanen on suurentunut).

Potilasta on seurattava tarkkaan ja hoidon on oltava oireiden mukaista tukihoitoa. Hoitona ensisijaisesti detoksifikaatio (mahahuuhtelu, absorboivien aineiden antaminen) sekä toimenpiteet hemodynaamisen tilan pitämiseksi vakaana mukaan lukien α_1 -adrenergisten agonistien tai angiotensiini II:n (angiotensiiniamidin) anto. Ramipriilaatti, ramipriilin aktiivinen metaboliitti, poistuu verenkierrosta huonosti hemodialysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ramipriili ja diureetit, ATC-koodi: C09BA05

Vaikutusmekanismi

Ramipriili

Ramipriilaatti, ramipriilin aktiivinen metaboliitti, estää dipeptidyylikarboksyypeptidaasi I-entsyymin toimintaa (synonyymit: angiotensiiniä konvertoiva entsyymi (ACE); kininaasi II). Plasmassa ja kudoksissa tämä entsyymi katalysoi angiotensiini I:n muuttumista aktiiviseksi vasokonstriktiota aiheuttavaksi angiotensiini II:ksi sekä aktiivisen vasodilataattorin bradykiniinin hajoamista. Vähentynyt angiotensiini II:n muodostuminen sekä bradykiniinin hajoamisen estyminen johtavat vasodilataatioon.

Koska angiotensiini II stimuloi myös aldosteronin vapautumista, ramipriilaatti aiheuttaa aldosteronin erityksen laskun. Mustaihoisten (afrokaribialaisten) hypertensiivisten potilaiden (yleisesti vähäreiniisiä verenpainepotilaita) keskimääräinen vaste ACE:n estäjä monoterapiaan on vähäisempi kuin ei-mustaihoisten potilaiden.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta laskevaa mekanismia ei tunneta täysin. Ne estävät natriumin ja kloridin takaisinimeytymistä distaalisessa tubuluksessa. Näiden elektrolyyttien lisääntynyt erittyminen lisää virtsan eritystä (osmoottisesta veden sitoutumisesta johtuen). Kaliumin ja magnesiumin erittyminen lisääntyy, virtsahapon vähenee. Mahdollisia mekanismeja, jotka selittävät hydroklooritiatsidin verenpainetta laskevaa vaikutusta ovat: natriumtasapainon muuttuminen, solunulkoisen veden ja plasman tilavuuden pieneneminen, muutokset munuaissuonien vastuksessa ja vähentynyt vaste noradrenaliinille ja angiotensiini II:lle.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ramipriili

Ramipriilin antamisesta seuraa merkittävä perifeerisen valtimopaineen lasku. Yleensä munuaisen plasman virtaus ja glomerulusten filtraationopeus eivät suuresti muutu. Ramipriili laskee hypertonikon verenpainetta sekä makuu- että pystyasennossa lisäämättä kompensatorisesti sydämen lyöntitiheyttä. Yleensä antihypertensiivinen vaikutus alkaa 1 – 2 tunnissa suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen ja on voimakkaimmillaan 3 – 6 tunnin kuluttua valmisteen ottamisesta. Vaikutus kestää yleensä 24 tuntia kerta-annoksen jälkeen. Maksimaalinen vaste verenpaineeseen saavutetaan yleensä 3 – 4 viikon säännöllisen ramipriilihoidon jälkeen. On osoitettu, että verenpainetta laskeva teho säilyy pitkäaikaisessa 2 vuotta kestäneessä hoidossa.

Äkillinen ramipriili-hoidon keskeyttäminen ei aiheuta nopeaa ja suurta verenpaineen kohoamista.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin aiheuttama diureesi alkaa kahden tunnin kuluessa ja vaikutuksen huippu saavutetaan noin 4 tunnin kohdalla vaikutuksen kestäessä noin 6 – 12 tuntia.

Verenpainetta alentava vaikutus alkaa 3 – 4 päivän jälkeen ja kestää viikon ajan lääkityksen lopettamisen jälkeen.

Verenpainetta alentavaan vaikutukseen liittyy lievä filtraatiofraktion, munuaissuonten vastuksen ja plasman reniiniaktiivisuuden nousu.

Ramipriilin ja hydroklooritiatsidin samanaikainen anto

Kliinisissä tutkimuksissa yhdistelmä sai aikaan suuremman verenpaineen laskun kuin kumpikaan valmisteista yksinään. Todennäköisesti reniini-angiotensiini-aldosteroni –järjestelmää estämällä hydroklooritiatsidin kanssa samanaikaisesti annettu ramipriili pyrkii estämään kaliumin hävikin, joka liittyy näihin diureetteihin. ACE:n estäjän yhdistämisellä tiatsidiureettiin on synergistinen vaikutus ja se myös vähentää diureettimonoterapiaan liittyvää hypokalemian vaaraa.

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokinetiikka ja metabolia

Ramipriili

Imeytyminen

Suun kautta otettu ramipriili imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta: pitoisuushuippu plasmassa saavutetaan yhden tunnin kuluessa. Virtsan jäämien perusteella vähintään 56 % imeytyy eikä ruokailu vaikuta imeytymiseen maha-suolikanavassa. Suun kautta otetun 2,5 mg:n ja 5 mg:n ramipriiliannoksen aktiivisen metaboliitin ramiprilaatin biologinen hyötyosuus on 45 %.

Ramiprilaatin, ainoan aktiivisen metaboliitin, huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2 – 4 tunnin kuluessa ramipriilin ottamisesta. Tasaiset ramiprilaattipitoisuudet plasmassa tavanomaisella kerran päivässä annettavalla ramipriiliannoksella saavutetaan neljäntenä hoitopäivänä.

Jakautuminen

Ramipriili sitoutuu seerumin proteiineihin 73 %:sti ja ramiprilaatti noin 56 %:sti.

Metabolia

Ramipriili metaboloituu melkein täysin ramiprilaatiksi ja diketopiperatsiiniesteriksi, diketopiperatsiinihapoksi ja ramipriilin ja ramiprilaatin glukuronideiksi.

Eliminaatio

Metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta.

Seerumin ramiprilaattipitoisuudet vähenevät polyfaasisesti. Ramiprilaatin ominaisuuksista, kuten saturoituvasta sitoutumisesta ACE:hen ja hitaasta entsyymistä irtautumisesta johtuu, että ramiprilaatin terminaalinen eliminaatiovaihe erittäin matalilla plasmapitoisuuksilla on hidastunut.

Useiden kerran päivässä annettujen ramipriiliannosten jälkeen, ramiprilaattipitoisuuksien puoliintumisaika oli 13 - 17 tuntia 5 - 10 mg annoksille ja pidempi pienemmille 1,25 - 2,5 mg:n annoksille. Tämä ero liittyy ramiprilaattia sitovan entsyymin saturoituvan kapasiteettiin.

Yhden suun kautta otetun ramipriilikerta-annoksen jälkeen ramipriilia tai sen metaboliitteja ei voitu todeta rintamaidosta. Useampien annosten vaikutusta ei kuitenkaan tunneta.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

Potilaan munuaistoiminnan ollessa heikentynyt ramipriilin erittyminen munuaisten kautta vähenee ja ramiprilaatin munuaispuhdistuma on verrannollinen kreatiniinin puhdistumaan. Tällöin plasman ramiprilaattipitoisuudet nousevat ja ne laskevat hitaammin verrattuna henkilöihin, joiden munuaistoiminta on normaali.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

Potilaan maksantoiminnan ollessa heikentynyt ramipriilin metaboloituminen ramiprilaatiksi viivästyi johtuen maksaesteraasien pienemmästä aktiivisuudesta ja näiden potilaiden plasman ramipriilipitoisuudet nousivat. Näiden potilaiden ramiprilaatin huippupitoisuudet olivat kuitenkin vastaavat kuin niiden henkilöiden, joiden maksatoiminta oli normaalia.

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen

Suun kautta annetusta hydroklooritiatsidista noin 70 % imeytyy maha-suolikanavasta. Hydroklooritiatsidin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 1,5 – 5 tunnissa.

Jakautuminen

Noin 40 %:a hydroklooritiatsidista sitoutuu plasman proteiineihin.

Metabolia

Hydroklooritiatsidi läpikäy merkityksettömän hepaattisen metabolian.

Eliminaatio

Hydroklooritiatsidi erittyy lähes täydellisesti (> 95 %) munuaisten kautta muuttumattomassa muodossa; suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen 50 – 70 % erittyy 24 tunnin kuluessa. Eliminaation puoliintumisaika on 5 – 6 tuntia.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

Potilaan munuaistoiminnan ollessa heikentynyt hydroklooritiatsidin erittyminen munuaisten kautta vähenee ja hydroklooritiatsidin munuaispuhdistuma on verrannollinen kreatiniinin puhdistumaan. Tällöin plasman hydroklooritiatsidipitoisuudet nousevat ja ne laskevat hitaammin verrattuna henkilöihin, joiden munuaistoiminta on normaali.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

Maksakirroosipotilaiden hydroklooritiatsidin farmakokinetiikka ei ole merkittävästi muuttunut. Sydämen vajaatoimintapotilaille ei ole tehty tutkimuksia hydroklooritiatsidin farmakokinetiikasta.

Ramipriili ja hydroklooritiatsidi

Ramipriilin ja hydroklooritiatsidin samanaikainen annostelu ei muuta niiden biologista hyötyosuutta. Yhdistelmävalmisteen biologinen hyötyosuus on verrattavissa yksittäistä ainetta sisältävien valmisteiden biologiseen hyötyosuuteen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ramipriili-hydroklooritiatsidi –yhdistelmä ei ole osoittanut akuuttia toksisuutta annettaessa sitä rotille ja hiirille maksimissaan 10 000 mg/kg annoksia. Tutkittaessa toistuvien annoksien vaikutuksia rottiin ja apinoihin paljastui vain elektrolyyttitasapainon häiriöitä.

Yhdistelmälle ei ole tehty mutageenisuus- eikä karsinogeenisuustutkimuksia, sillä yksittäisille aineille tehdyissä tutkimuksissa ei ole osoitettu riskiä.

Lisäöntymistutkimukset rotille ja kaneille paljastivat, että yhdistelmävalmiste oli jonkun verran toksisempi kuin kumpikaan yksittäinen aine, mutta mikään tutkimuksista ei osoittanut yhdistelmän olevan teratogeeninen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

[Täydennetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

[Täydennetään kansallisesti]

6.3 Kestoaika

[Täydennetään kansallisesti]

6.4 Säilytys

[Täydennetään kansallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

[Täydennetään kansallisesti]

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle <ja muut käsittelyohjeet>

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks. Liite I – Täydennetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täydennetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täydennetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täydennetään kansallisesti]

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

TRITAZIDE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 2,5 mg/12,5 mg tabletit

TRITAZIDE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 5 mg/12,5 mg tabletit

TRITAZIDE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 5 mg/25 mg tabletit

[Ks. Liite I – Täydennetään kansallisesti]

ramipriili/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[Täydennetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[Täydennetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

[Täydennetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

[Täydennetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[Ks. Liite I – Täydennetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täydennetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[Täydennetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[Täydennetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[Täydennetään kansallisesti]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TRITAZIDE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 2,5 mg/12,5 mg tabletit
TRITAZIDE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 5 mg/12,5 mg tabletit
TRITAZIDE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 5 mg/25 mg tabletit

[Ks. Liite I – Täydennetään kansallisesti]

ramipriili/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks. Liite I – Täydennetään kansallisesti]

{Nimi}

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

TRITAZIDE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 2,5 mg/12,5 mg tabletit
TRITAZIDE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 5 mg/12,5 mg tabletit
TRITAZIDE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 5 mg/25 mg tabletit

[Ks. Liite I – Täydennetään kansallisesti]

ramipriili/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oirensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä TRITAZIDE on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat TRITAZIDEa
3. Miten TRITAZIDE otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. TRITAZIDEn säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ TRITAZIDE ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

TRITAZIDE on kahden lääkeaineen, ramipriilin ja hydroklooritiatsidin, yhdistelmävalmiste.

Ramipriili kuuluu lääkeryhmään nimeltä ”ACE:n estäjät” (angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjät). Miten se vaikuttaa:

- Vähentää elimistösi tuottamia aineita, jotka voivat nostaa verenpainettasi.
- Rentouttaa ja laajentaa verisuoniasi.
- Helpottaa sydämesi pumppaustyötä eli verenkierron ylläpitäminen elimistössäsi helpottuu.

Hydroklooritiatsidi kuuluu lääkeryhmään nimeltä ”tiatsididiureetit” tai nesteenpoistoläkkeet. Se vaikuttaa lisäämällä nesteen (virtsan) tuotantoa. Se madaltaa verenpainettasi.

TRITAZIDEa käytetään korkean verenpaineen hoitoon. Molemmat vaikuttavat aineet yhdessä alentavat verenpainettasi. Niitä käytetään yhdessä, kun hoito yksittäisellä aineella ei ole riittävä.

2. ENNEN KUIN OTAT TRITAZIDEa

Älä ota TRITAZIDEa

- jos olet allerginen (yliherkkä) ramipriilille, hydroklooritiatsidille tai TRITAZIDEn jollekin muulle aineelle (ks. kohta 6)
- jos olet allerginen (yliherkkä) TRITAZIDEn kaltaisille lääkkeille (muille ACE:n estäjille tai sulfonamidijohdoksille).

Allergisen reaktion merkkejä voivat olla ihottuma, nielemis- ja hengitysongelmat, huulten, kasvojen, kurkun ja kielen turpoaminen.

- jos sinulla on joskus ollut vakava allerginen reaktio nimeltä ”angioedeema”. Oireisiin kuuluu kutina, nokkosrokko (urtikaria), punaiset läiskät käsissä, jaloissa ja kurkussa, kurkun ja kielen turpoaminen, silmien ympärystän ja huulien turpoaminen, hengitys- ja nielemisvaikeudet.
- jos saat dialyysihoitoa tai jotain muuta kehon ulkoista hoitoa veren suodattamiseksi. Voi olla, ettei TRITAZIDE sovi sinulle riippuen käytetystä laitteesta.
- jos sinulla on vaikeita maksaongelmia
- jos veresi suolojen (kalsium, kalium, natrium) määrät ovat poikkeavia
- jos sinulla on munuaisongelma, jossa verenvirtaus munuaisiin on vähentynyt (munuaisvaltimoiden ahtauma)
- 6 viimeisen raskauskuukauden aikana (ks. kohta ”Raskaus ja imetys” alla)
- jos imetät (ks. kohta ”Raskaus ja imetys” alla).

Älä ota TRITAZIDEa, jos jokin yllä mainituista kohdista sopii sinuun. Jos olet epävarma, keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat TRITAZIDEn.

Ole erityisen varovainen TRITAZIDEn suhteen

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen lääkkeen ottamista:

- jos sinulla on sydän-, maksa- tai munuaisongelmia
- jos olet menettänyt paljon suoloja tai nestettä elimistöstäsi (huonovointisuuden (oksentelun), ripulin, tavallista runsaamman hikoilun, vähäsuolaisen dieetin, diureettien (nesteenpoisto tablettien) pitkäaikaisen käytön vuoksi tai olet ollut dialyysihoidossa)
- jos aiot mennä hoitoon lievittääksesi allergiaasi mehiläisten tai ampiaisten pistoille (siedätyshoito)
- jos sinulle aiotaan antaa nukutus- tai puudutusaineita. Näitä voidaan antaa leikkauksen tai hammashoidon yhteydessä. Voi olla, että sinun täytyy keskeyttää TRITACE-hoito yksi päivä ennen; kysy lääkäriltäsi neuvoa.
- jos sinulla on suuri veren kaliumpitoisuus (näkyvät verikokeissa)
- jos sinulla on verisuonten kollageenisairaus kuten skleroderma tai systeeminen lupus erythematosus.
- Kerro lääkärille, jos epäilet olevasi raskaana (tai että voit tulla raskaaksi). TRITACEn käyttöä ei suositella 1. raskauskolmanneksen aikana ja se voi aiheuttaa vauvallesi vakavia haittoja 3. raskauskuukauden jälkeen, ks. kohta ”Raskaus ja imetys”.

Lapset

TRITAZIDEa ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska käyttökokemusta lääkkeestä tälle ikäryhmälle ei ole.

Jos jokin yllä mainituista kohdista sopii sinuun (tai olet epävarma), keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin alat ottaa TRITAZIDEa.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt (mukaan lukien luontaistuotevalmisteet), koska TRITAZIDE voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutustapaa. Myös muut lääkkeet voivat muuttaa TRITAZIDEn vaikutustapaa.

Kerro lääkärillesi, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä. Ne voivat vähentää TRITAZIDEn vaikutusta:

- Kivun ja tulehduksen lievittämiseen käytettyjä lääkkeitä (tulehduskipulääkkeitä (eli NSAIDEja), kuten ibuprofeenia, indometasiinia tai aspiriinia)
- Matalan verenpaineen, sokin, sydämen vajaatoiminnan, astman tai allergian hoitoon käytettyjä lääkkeitä, kuten efedriiniä, noradrenaliinia tai adrenaliinia. Lääkärisi on mitattava verenpaineesi.

Kerro lääkärillesi, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä. Ne lisäävät haittavaikutusten mahdollisuutta, jos otat niitä yhdessä TRITAZIDEn kanssa:

- Kivun ja tulehduksen lievittämiseen käytetyt lääkkeet (tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit), kuten ibuprofeeni, indometasiini tai aspiriini)
- Lääkkeet, jotka voivat vähentää veresi kaliumpitoisuutta. Näitä ovat ummetukseen käytetyt lääkkeet, diureetit (nesteenoistolääkkeet), amfoterisiini B (sieni-infektioihin) ja ACTH (käytetään kokeessa, jossa testataan lisämunuaisten toimintaa)
- Syövän hoitoon käytetyt lääkkeet (kemoterapia)
- Sydänongelmiin käytetyt lääkkeet mukaan lukien rytmilääkkeet
- Elimistön hylkimisreaktion estämiseksi elinsiirron jälkeen käytetyt lääkkeet, kuten siklosporiini
- Diureetit (nesteenoistolääkkeet), kuten furosemiidi
- Lääkkeet, jotka voivat lisätä veresi kaliumpitoisuutta, kuten spironolaktoni, triamtereeni, amiloridi, kaliumsuolat ja hepariini (veren ohentamiseen)
- Steroideihin kuuluvat lääkkeet tulehdukseen, kuten prednisoloni
- Kalsiumlisät
- Allopurinoli (käytetään veren virtsahapon määrän vähentämiseksi)
- Prokainamidi (sydämen rytmiongelmiin)
- Kolestyramiini (veresi rasvojen vähentämiseksi)
- Karbamatsipiini (epilepsiaan).

Kerro lääkärillesi, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä. TRITAZIDE voi muuttaa niiden vaikutusta:

- Diabeteksen hoitoon käytetyt lääkkeet, kuten suun kautta otettavat sokerilääkkeet tai insuliini. TRITAZIDE voi madaltaa verensokeriasi. Seuraa verensokeria tarkasti käyttäessäsi TRITAZIDEa.
- Litiumi (mielenterveysongelmiin). TRITAZIDE voi lisätä litiumin määrää veressä. Lääkärisi on seurattava tarkkaan litiumin määrää veressäsi.
- Lihasrelaksantit
- Kiniini (malariaan)
- Jodia sisältävät lääkkeet, joita voidaan käyttää, kun menet sairaalaan tutkimuksiin tai röntgenkuvaan
- Penisilliini (infektioihin)
- Suun kautta otettavat lääkkeet veren ohentamiseksi (oraaliset antikoagulantit), kuten varfariini.

Jos jokin yllä mainituista kohdista sopii sinuun (tai olet epävarma), keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin alat ottaa TRITAZIDEa.

Kokeet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen lääkkeen ottoa:

- jos olet menossa lisäkilpirauhasen toimintaa testaavaan kokeeseen. TRITAZIDE voi vaikuttaa testituloksiin
- jos olet urheilija, jolle tehdään dopingtestejä. TRITAZIDE voi antaa testissä positiivisen tuloksen.

TRITAZIDEN otto ruuan ja alkoholin kanssa

- Alkoholin käyttö TRITAZIDEn kanssa voi aiheuttaa sinulle huimausta tai omituisen olo päähän. Jos olet huolestunut siitä, kuinka paljon voit juoda TRITAZIDE-hoidon aikana, keskustele lääkärisi kanssa, sillä verenpainetta alentavilla lääkkeillä ja alkoholilla voi olla toisiaan vahvistava vaikutus.
- TRITAZIDE voidaan ottaa ruuan kanssa tai tyhjään vatsaan.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärillesi, jos epäilet olevasi raskaana (tai että voit tulla raskaaksi). TRITAZIDEN käyttöä ei suositella ensimmäisten 12 raskausviikon aikana ja et saa käyttää sitä lainkaan 13. raskausviikon jälkeen, koska sen käyttö raskauden aikana voi olla vahingollista vauvalle. Kerro välittömästi lääkärillesi, jos tulet raskaaksi TRITAZIDE-hoidon aikana. Ennen suunniteltua raskautta lääkitys on vaihdettava toiseen raskauden aikana sopivaan lääkitykseen.

Älä käytä TRITAZIDEa, jos imetät.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinua voi huimata, kun käytät TRITAZIDEa. Tämä on todennäköisempää TRITAZIDE-hoidon alussa, tai kun alat ottaa suurempia annoksia. Jos näin käy, älä aja autoa tai käytä mitään työvälineitä tai koneita.

3. MITEN TRITAZIDEa OTETAAN

Ota TRITAZIDEa juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkkeen ottaminen

- Ota lääke suun kautta samaan aikaan vuorokaudesta joka päivä, yleensä aamulla.
- Niele tabletit nesteen kera.
- Älä murskaa tai pureskele tabletteja.

Annostus

Korkean verenpaineen hoito

Lääkärisi säätää annostasi, kunnes verenpaineesi on hallinnassa.

Iäkkäät potilaat

Lääkärisi pienentää aloitusannosta ja säätää hoitoasi hitaammin.

Jos otat enemmän TRITAZIDEa kuin sinun pitäisi

Kerro lääkärille tai mene lähimmän sairaalan päivystykseen välittömästi. Älä aja itse sairaalaan. Pyydä jotain toista henkilöä viemään sinut tai soita ambulanssi. Ota lääkepakkaus mukaasi, jotta lääkäri tietää, mitä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa TRITAZIDEa

- Jos unohdat ottaa annoksen, ota seuraava annos normaalina ajankohtana.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi tabletin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, TRITAZIDEkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta TRITAZIDEn ottaminen ja mene välittömästi lääkärin vastaanotolle, jos huomaat seuraavia vakavia haittavaikutuksia – voit tarvita kiirellistä lääkärin hoitoa:

- Kasvojen, huulien tai kurkun turpoaminen, mistä seuraa nielemis- ja hengitysvaikeuksia, sekä kutina ja ihottuma. Nämä voivat olla merkkejä vaikeasta allergisesta reaktiosta TRITAZIDEille.
- Vaiket ihoreaktiot mukaan lukien ihottuma, suun haavaumat, olemassa olevan ihosairauden paheneminen, punoitus, rakkulat iholla tai ihon hilseily (kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai erythema multiforme).

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulle tulee:

- nopeampi sydämen syke, epätasaisia tai voimakkaita sydämenlyöntejä (tykyttelyä), rintakipua, puristuksen tunnetta rintaan tai vakavampia ongelmia kuten sydänkohtaus tai aivohalvaus

- hengenahdistusta, kuumeinen 2 – 3 päivää kestävä yskä ja ruokahaluttomuus. Nämä voivat olla merkkejä keuhko-ongelmista, kuten tulehduksesta.
- ruhjeita herkemmin, tavallista pidempikestoista verenvuotoa, merkkejä verenvuodosta (esim. ikenien verenvuotoa), purppuran värisiä pisteitä, täpliä iholle tai infektioita tavallista herkemmin, kipeä kurkku tai kuumetta, väsymyksen tunnetta, pyörtyilyä, huimausta tai kalpea iho. Nämä voivat olla merkkejä veren tai luuytimen ongelmista.
- vaikea vatsakipu, joka voi säteillä selkään. Tämä voi olla merkki pankreatiitista (tulehduksesta haimassa).
- kuumetta, vilunväristyksiä, väsymystä, ruokahalun puutetta, vatsakipua, pahoinvointia, ihon tai silmien keltaisuutta (keltatautia). Nämä voivat olla merkkejä maksan ongelmista, kuten hepatiitista (maksatulehduksesta) tai maksavauriosta.

Muita haittavaikutuksia ovat:

Kerro lääkärillesi, jos joku seuraavista muuttuu vakavaksi tai kestää muutamaa päivää pidempään.

Yleiset (alle 1 potilaalla kymmenestä)

- päänsärky, väsymyksen tai heikkouden tunne
- huimauksen tunne. Se on todennäköisempi, kun aloitat TRITAZIDEn käytön, tai kun annostasi suurennetaan.
- kuiva ärsytysyskä tai bronkiitti
- verikokeissa korkeampi verensokeri kuin yleensä Jos sinulla on diabetes, sokeritasapainosi voi huonontua.
- verikokeissa tavallista suurempi määrä virtsahappoa tai rasvoja kuin yleensä
- kipeät, punaiset ja turvonneet nivelet.

Melko harvinaiset (alle 1 potilaalla sadasta)

- ihottuma, johon voi liittyä turvotusta
- punastelu, pyörtyily, hypotensio (epätavallisen matala verenpaine) erityisesti, kun nouset seisomaan tai istuudut nopeasti
- tasapainohäiriöt (kiertohuimaus)
- kutina ja epätavalliset ihotuntemukset, kuten tunnottomuus, kihelmöinti, pistely, polttelu tai poikkeavat tuntemukset iholla (harhatuntemukset)
- makuaistin menetys tai muuttuminen
- uniongelmat
- masentuneisuuden, huolestuneisuuden tunne, lisääntynyt hermostuneisuus tai vapina
- nenän tukkoisuus, poskiontelotulehdus (sinusiitti), hengenahdistus
- ikenien tulehdus (gingiviitti), suun turvotus
- punaiset, kutisevat, turvonneet tai vetiset silmät
- korvien soiminen
- näön hämärtyminen
- hiusten lähtö
- rintakipu
- lihaskipu
- ummetus, vatsa- tai suoliston kipu
- ruuansulatusvaivat tai huonovointisuus
- tavallista suurempi päivittäinen nesteen (virtsan) erityy
- tavallista suurempi hikoilu tai janon tunne
- ruohalun menetys tai heikkeneminen (anoreksia) tai nälän tunteen puute
- lisääntyneet tai epäsäännölliset sydämen lyönnit
- turvonneet käsivarret tai jalat. Tämä voi olla merkki elimistöösi kertyneestä nesteestä.
- kuume
- kyvyttömyys yhdyntään (miehet)
- verikokeissa pienemmät punasolu-, valkosolu-, verihiutale- tai hemoglobiiniarvot

- verikokeissa todettavat muutokset maksan, haiman ja munuaisten toiminnassa.
- verikokeissa kaliumpitoisuus matalampi kuin yleensä.

Hyvin harvinaiset (alle 1 potilaalla kymmenestä tuhannesta)

- pahoinvointi, ripuli, tai närästys
- punainen turvonnut kieli tai kuiva suu
- verikokeissa kaliumpitoisuus tavallista suurempi.

Muut raportoidut haittavaikutukset

Kerro lääkärillesi, jos joku seuraavista muuttuu vakavaksi tai kestää muutamaa päivää pidempään.

- keskittymisvaikeus, levottomuuden tai sekavuuden tunne
- sormien ja varpaiden värinmuutos palellessa ja sitten kihelmöinti ja kipu lämmitessä. Tämä voi olla merkinä Raynaud'in oireyhtymä.
- rintojen kasvu (miehet)
- veritulpat
- kuulon häiriöt
- silmien vetisyyden/kosteuden väheneminen
- esineiden näyttäminen keltaiselta
- kuivuminen
- poskien turvotus, kipu ja punoitus (sylkirauhasten tulehdus)
- suolen turpoaminen, jota kutsutaan intestinaaliseksi angioedeemaksi, jonka oireita ovat vatsakipu, oksentelu ja ripuli
- lisääntynyt herkkyys auringonvalolle
- vaikea ihon hilseily tai kesiminen, kutiseva, paakkuinen ihottuma tai muut ihoreaktiot, kuten kasvojen tai otsan punoittava ihottuma
- ihottuma tai mustelmat
- läiskät iholla tai kylmät raajat
- kynsiongelmat (kuten kynnen osittainen tai täydellinen irtoaminen kynsipedistä)
- luuston ja lihaksiston jäykkyys tai kykenemättömyys liikuttaa leukaa (tetania)
- lihasten heikkous tai kouristukset
- seksuaalisten halujen väheneminen (miehet ja naiset)
- verivirtsaisuus. Tämä voi olla merkinä munuaisongelmista (interstitiaali nefriitti)
- lisääntynyt sokerin määrä virtsassa
- tiettyjen veren valkosolujen suurentunut määrä (eosinofilia), mikä todetaan verikokeissa
- verikokeissa verisolujen liian vähäinen määrä (pansytopenia)
- verikokeissa todettu muutos veren suolojen, kuten natriumin, kalsiumin, magnesiumin ja kloridin pitoisuuksissa
- hidastuneet tai heikentyneet reaktiot
- hajujen muutokset
- hiusten lähtö
- hengitysvaikeudet tai astman paheneminen.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. TRITAZIDEn SÄILYTTÄMINEN

[Täydennetään kansallisesti]

6. MUUTA TIETOA

Mitä TRITAZIDE sisältää

[Täydennetään kansallisesti]

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Tabletit

[Täydennetään kansallisesti]

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Ks. Liite I – Täydennetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

Itävalta:

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

Belgia:

Tritazide 5 mg/25 mg tabletten/comprimés/Tabletten

Bulgaria:

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

Kypros:

Triatec Plus 5 mg/25 mg δισκία

Tsekin tasavalta:

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

Tanska:

Triatec Comp 5 mg/25 mg tabletter

Viro:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletid

Cardace Plus 5 mg/25 mg tabletid

Suomi:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletit

Ranska:

Cotriatec 5 mg/25 mg comprimés

Saksa:

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

Kreikka:

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

Unkari:

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

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

Irlanti:

Tritazide tablets 2.5 mg/12.5 g

Italia:

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

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

Ramipril E Idrocloritiäside 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

Alankomaat:

Tritazide 5 mg/25 mg tabletten

Puola:

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

Portugali:

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

Romania:

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

Slovakia:

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

Slovenia:

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

Ruotsi:

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

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

[Täydennetään kansallisesti]

Tämä pakkausseloste ei sisällä kaikkea lääkkeeseesi liittyvää tietoa. Jos sinulla on kysymyksiä tai olet epävarma jostain asiasta, kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta.