

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEGEN, HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET
IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	SANOFI-AVENTIS GMBH OSTERREICH SATURN Tower Leonard-Bernstein-Straße 10 A-1220 Vienna Oostenrijk	Tritazide 25 mg/125 mg Tabletten Tritazide 5 mg/25 mg Tabletten	2,5 mg /12,5 mg 5 mg/25mg	Tablet	Oraal
Oostenrijk	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Oostenrijk	HYPREN PLUS HYPREN PLUS FORTE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablets	Oraal
België	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem België	TRITAZIDE 5 mg – 25 mg, tabletten	5mg /25mg	Tablet	Oraal
Bulgarije	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main, Duitsland	TRITACE 2.5 PLUS	2.5 mg /12.5mg	Tablet	Oraal
Bulgarije	SANOFI-AVENTIS BULGARIA EOOD Alexandar Stamboliyski blvd. 103 office building Sofia Tower, fl. 8, Sofia 1303 Bulgarije	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablet	Oraal
Cyprus	SANOFI-AVENTIS CYPRUS LTD 14, Charalambou Mouskou street 2015 – Nicosia Cyprus	TRIATEC PLUS	5mg /25mg	Tablet	Oraal
Republiek Tsjechië	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 2590/33c 16000 Praha 6	TRITAZIDE 2.5/12.5mg TRITAZIDE 5/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablet	Oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Tsjechië				
Denemarken	sanofi-aventis Denmark A/S Slotsmarken 13 2970 Hørsholm Denemarken	TRIATEC COMP	5mg/25mg	Tablet	Oraal
Estland	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH 65926 Frankfurt am Main Duitsland	CARDACE COMP	2.5 mg /12.5mg	Tablet	Oraal
Estland	SANOFI-AVENTIS ESTONIA OÜ Pärnu mnt. 139 E/2 11317 Tallinn Estland	CARDACE PLUS	5 mg/25mg	Tablet	Oraal
Finland	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Finland	CARDACE COMP	2.5 mg /12.5mg	Tablet	Oraal
Frankrijk	SANOFI-AVENTIS France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris Frankrijk	COTRIATEC	5mg/12.5mg	Tablet	Oraal
Duitsland	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Duitsland	Delix 2,5 plus Delix 5 plus	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablet	Oraal
Duitsland	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Duitsland	Ramilich comp 2.5 mg /12.5 mg Taletten Ramilich comp 5 mg / 25 mg Tabletten	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablet	Oraal
Duitsland	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich	RamiWin comp 2.5 mg/12.5 mg Tabletten RamiWin comp 5 mg/25 mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablet	Oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Duitsland	Tabletten			
Duitsland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Duitsland	Vesdil 2.5 Plus Vesdil 5 Plus	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablet	Oraal
Griekenland	SANOFI-AVENTIS AEBE 348, Syggrou Avenue Building A 176-74 Kallithea Griekenland	TRIAEC PLUS TRIAEC PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablet	Oraal
Hongarije	SANOFI-AVENTIS PRIVATE CO LTD H-1045 Budapest Tó u. 1.-5. Hongarije	TRITACE HCT 2.5/12.5 Tabletta TRITACE HCT 5/25 Tabletta	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablet	Oraal
Hongarije	Zentiva HU Kft Népfürdő u.22 1138 Budapest Hongarije	RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 5mg/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablet	Oraal
IJsland	-				
Ierland	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Ierland	TRITAZIDE Tablets 2.5mg/12.5mg	2.5 mg /12.5mg	Tablet	Oraal
Italië	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Italië	TRIAEC HCT 2.5 TRIAEC HCT 5	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablet	Oraal
Italië	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Italië	RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablet	Oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
		SANOFI-AVENTIS 5mg/25mg			
Italië	AstraZeneca S.p.A Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (MI) Italië	UNIPRIL DIUR 2.5 mg + 12.5 mg compresse UNIPRILDIUR 5mg + 25 mg compresses	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablet	Oraal
Italië	POLIFARMA SPA Viale dell'Arte 69 00144 Roma Italië	IDROQUARK IDROQUARK	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablet	Oraal
Letland	-				
Litouwen	-				
Luxemburg	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem België	TRITAZIDE	5mg /25mg	Tablet	Oraal
Malta	-				
Nederland	SANOFI-AVENTIS NETHERLANDS B.V. Kampenringweg 45 D-E (toren D en E) NL-2803 PE Gouda Nederland P.O. Box 2043 NL-2800 BD Gouda Nederland	TRITAZIDE Tabletten 5mg/25mg	5mg/25mg	Tablet	Oraal
Noorwegen	-				
Polen	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main Duitsland	TRITACE 2.5 COMB TRITACE 5 COMB	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablet	Oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Portugal	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	RAMICOR D 2.5 RAMICOR D 5	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablet	Oraal
Portugal	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	TRIATEC COMPOSTO TRIATEC COMPOSTO FORTE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablet	Oraal
Roemenië	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Duitsland	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablet	Oraal
Republiek Slowakije	SANOFI-AVENTIS SLOVAKIA s.r.o., Žilinská 7-9 81105 Bratislava Slowakije	TRITAZIDE TRITAZIDE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablet	Oraal
Slovenië	SANOFI-AVENTIS D.O.O. Dunajska cesta 119 1000 Ljubljana Slovenië	TRITAZIDE 2.5 5 mg/ 12,5 mg tablete TRITAZIDE 5 mg/ 25 mg tablete	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablet	Oraal
Spanje	-				
Zweden	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma Zweden	TRIATEC COMP MITE TRIATEC COMP	2.5 mg /12.5mg 5 mg /25mg	Tablet	Oraal
Verenigd Koninkrijk	-				

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN TRITAZIDE EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Tritazide bevat ramipril, een angiotensineconverterendenzymremmer (ACE-remmer) zonder sulfhydrylgroep van de tweede generatie, en hydrochloorthiazide (HCTZ), een thiazidediureticum. Tritazide werd opgenomen in de lijst van middelen voor harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken (SPC), opgesteld door de coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures – geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CMD(h)), overeenkomstig artikel 30, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, aangezien de SPC voor het hierboven genoemde geneesmiddel niet binnen alle lidstaten van de EU, IJsland en Noorwegen gelijk is.

Kritische beoordeling

Het CHMP heeft een aantal gebieden in de productinformatie voor Tritazide beoordeeld die van elkaar afwijken en een herziene productinformatie goedgekeurd. De belangrijkste gebieden die voor harmonisatie in aanmerking kwamen waren:

4.1 Therapeutische indicatie

De combinatie is in alle lidstaten waar een vergunning is verleend, geïndiceerd voor de behandeling van hypertensie, hoewel wordt opgemerkt dat hiervoor ook termen als essentiële hypertensie, arteriële hypertensie en arteriële essentiële hypertensie worden gebruikt. Het CHMP wees erop dat deze indicatie beperkt is tot essentiële hypertensie en dat de indicaties bedoeld zijn als add-on-behandeling wanneer elke vorm van monotherapie geen effect heeft gehad.

De combinatie 2,5 mg/12,5 mg leidde tot een sterkere daling van de bloeddruk dan de behandeling met de afzonderlijke middelen en de combinatie van 5 mg/25 mg resulteerde in een beter therapeutisch effect dan verdubbeling van de dosis ramipril tot 10 mg.

Bij patiënten die op HCTZ en ramipril als monotherapie geen reactie vertoonden, kan geen duidelijke reden tot zorg ten aanzien van de veiligheid, werkzaamheid en klinische ongewenste voorvallen van de combinatie ramipril/HCTZ worden vastgesteld, en daarom keurde het CHMP de volgende twee geharmoniseerde formuleringen voor indicaties goed:

- *Behandeling van essentiële hypertensie*
- *Deze vaste dosiscombinatie is geïndiceerd bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende wordt gereguleerd met alleen ramipril of alleen hydrochloorthiazide.*

4.2 Dosering en wijze van toediening

In de meeste gevallen is de aanvangsdosis gelijk, maar er bestaan verschillen met betrekking tot de daaropvolgende titratie (zowel wat betreft de frequentie van verhogen van de dosis als de maximale dagdosis).

Aangezien er weinig gegevens beschikbaar zijn uit onderzoeken waarin de titratiestappen met de combinatie werden beoordeeld, is de dosering gewijzigd. Het CHMP keurde de geharmoniseerde formulering goed:

“De dosis moet individueel worden ingesteld afhankelijk van het profiel van de patiënt (zie rubriek 4.4) en de bloeddrukregulering. De toediening van de vaste combinatie van ramipril en hydrochloorthiazide wordt doorgaans aanbevolen na dosistitratie met een van de afzonderlijke middelen.

TRITAZIDE en aanverwante namen moeten in de laagst beschikbare dosering worden gestart. Zo nodig kan de dosis progressief worden verhoogd om de bloeddrukstreefwaarden te bereiken; de maximale toegestane dagdoses zijn 10 mg ramipril en 25 mg hydrochloorthiazide.”

4.3 Contra-indicaties

De meeste contra-indicaties houden verband met het gebruik van ramipril als bestanddeel van Tritazide. Ze worden uitgebreid met de contra-indicaties van HCTZ. Enkele contra-indicaties voor HCTZ werden echter wel in een aantal lokale SPC's genoemd maar niet in de geharmoniseerde SPC

voorgesteld. Lokale SPC's bevatten andere contra-indicaties als acute hypertensie of primair hyperaldosteronisme; dit betreft echter geen contra-indicaties maar eerder een niet in Europa gehanteerde indicatie.

Het CHMP keurde de geharmoniseerde formulering voor de contra-indicaties goed:

- *Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een andere angiotensineconverterendenzymremmer (ACE-remmer), hydrochloorthiazide, andere thiazidediuretica, sulfonamiden of voor een van de hulpstoffen van TRITAZIDE en aanverwante namen (zie rubriek 6.1).*
- *Voorgeschiedenis van erfelijk of idiopathisch angio-oedeem*
- *Extracorporele behandelingen waardoor bloed met negatief geladen oppervlakken in aanraking komt (zie rubriek 4.5)*
- *Aanzienlijke bilaterale nierarteriestenose of nierarteriestenose in één enkele functionerende nier*
- *Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6)*
- *Borstvoeding (zie rubriek 4.6)*
- *Ernstige nierfunctiestoornis met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min bij patiënten die geen dialyse ondergaan*
- *Klinisch relevante verstoringen van de elektrolytenbalans die kunnen verergeren na behandeling met TRITAZIDE (zie rubriek 4.4)*
- *Ernstig leverfunctiestoornis, hepatische encefalopathie*

4.4 Bijzondere voorzorgen en waarschuwingen bij gebruik

Het CHMP nam in deze rubriek de waarschuwing op over primair hyperaldosteronisme en keurde daarom de volgende geharmoniseerde formulering goed: *“De combinatie ramipril + hydrochloorthiazide is geen voorkeursbehandeling voor primair hyperaldosteronisme. Als ramipril + hydrochloorthiazide bij een patiënt met primair hyperaldosteronisme wordt gebruikt, is zorgvuldige controle van de plasmakaliumspiegel noodzakelijk”.*

Het CHMP wees ook op het belang om een alinea in te voegen over hoesten overeenkomstig de waarschuwing bij eerder geharmoniseerde productinformatie voor ACE-remmers en keurde het volgende goed:

“Bij gebruik van ACE-remmers is hoesten gemeld. Het betreft doorgaans een droge, aanhoudende hoest die na staken van de behandeling verdwijnt. Een door een ACE-remmer geïnduceerde hoest moet als onderdeel van de differentiaaldiagnose van hoesten worden beschouwd.”

Het CHMP keurde voor deze rubriek ook een geharmoniseerde formulering goed betreffende zwangerschap en borstvoeding (zie SPC).

4.5 Interactie

De lijst van middelen die een wisselwerking (kunnen) vertonen met Tritazide is aanvaardbaar. Het CHMP keurde de voorgestelde interacties onder deze rubriek goed.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Het CHMP adviseerde alleen een contra-indicatie voor het tweede en derde trimester van de zwangerschap overeenkomstig de formulering van de werkgroep Geneesmiddelenbewaking (Pharmacovigilance Working Party - PhVWP) betreffende het gebruik van ACE-remmers tijdens de zwangerschap. De firma vocht dit standpunt echter aan en stelde op grond van gegevens afkomstig uit het ramiprilregister inzake zwangerschap een contra-indicatie voor de hele zwangerschapsduur voor. De in de werkgroep Geneesmiddelenbewaking overeengekomen tekst voor deze waarschuwing stimuleert het gebruik van ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap niet of stelt dit niet voor; integendeel, zodra de zwangerschap wordt geconstateerd, moet de voorschrijvend arts het gebruik van ACE-remmers stopzetten en zo nodig zo snel mogelijk een ander antihypertensivum voorschrijven. Deze aanpassing van de tekst is bedoeld om ervoor te zorgen dat niet een onmiddellijke abortus wordt voorgesteld, die niet gerechtvaardigd is op grond van de tot nu toe opgedane klinische ervaring.

Tot slot keurde het CHMP een geharmoniseerde formulering goed overeenkomstig de door de werkgroep aangehouden formulering betreffende het gebruik van ACE-remmers tijdens de zwangerschap. Samengevat kan worden gesteld dat het CHMP een geharmoniseerde formulering volgens de aanbevelingen van de werkgroep Geneesmiddelenbewaking goedkeurde: *“Tritazide wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4) en is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).*

Epidemiologisch bewijs met betrekking tot het risico van teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is niet overtuigend; een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij voorzetting van de behandeling met een ACE-remmer als noodzakelijk wordt beschouwd, moeten patiënten die een zwangerschap plannen op alternatieve antihypertensieve behandelingen met een vastgesteld veiligheidsprofiel voor toepassing in de zwangerschap overschakelen. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden gestaakt en moet, indien aangewezen, een alternatieve behandeling worden gestart.

Bekend is dat blootstelling aan behandeling met een ACE-remmer/angiotensine-II-receptorantagonist (AIIRA) tijdens het tweede en derde trimester bij de mens foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde schedelossificatie) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hypokaliëmie) induceert. (Zie ook 5.3 'Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek'). Indien er na het tweede trimester van de zwangerschap sprake was van blootstelling aan een ACE-remmer, wordt echografie van de nieren en schedel aanbevolen. Zuigelingen van wie de moeders ACE-remmers hebben gebruikt, moeten nauwlettend op hypotensie worden gecontroleerd (zie ook rubriek 4.3 en 4.4)’.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Overwegende dat

- de verwijzing de harmonisatie van de samenvattingen van de productenkenmerken, de etikettering en de bijsluiter tot doel had;
- de door de vergunninghouders voorgestelde samenvattingen van de productenkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn beoordeeld op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité,

heeft het CHMP wijziging aanbevolen van de handelsvergunning(en) waarvoor de samenvatting van de productenkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn uiteengezet in bijlage III voor Tritazide en aanverwante namen (zie bijlage I).

BIJLAGE III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TRITAZIDE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2,5 mg/12,5 mg tabletten
TRITAZIDE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg/12,5 mg tabletten
TRITAZIDE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg/25 mg tabletten

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[Nationaal te implementeren]

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

[Nationaal te implementeren]

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hypertensie.

Deze vaste dosis combinatie is aangewezen bij patiënten waarbij de bloeddruk onvoldoende onder controle is met ramipril alleen of hydrochlorothiazide alleen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Oraal gebruik.

Het wordt aanbevolen om TRITAZIDE in te nemen eenmaal daags, op hetzelfde tijdstip van de dag, gewoonlijk 's morgens.

TRITAZIDE kan ingenomen worden voor, met of na de maaltijden, omdat de inname van voedsel geen invloed heeft op de biobeschikbaarheid (zie rubriek 5.2).

TRITAZIDE moet ingeslikt worden met vloeistof. Het mag niet gekauwd of geplet worden.

Volwassenen

De dosis moet individueel aangepast worden volgens het profiel van de patiënt (zie rubriek 4.4) en de bloeddrukcontrole. De toediening van de vaste combinatie van ramipril en hydrochlorothiazide wordt gewoonlijk aanbevolen na dosistitratie met één van de individuele componenten.

TRITAZIDE moet gestart worden in de laagste beschikbare dosis. Indien nodig, kan de dosis geleidelijk verhoogd worden om de beoogde bloeddruk te bereiken; de maximale toegestane doseringen zijn 10 mg ramipril en 25 mg hydrochlorothiazide per dag.

Bijzondere populaties

Patiënten behandeld met diuretica

Bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met diuretica, is voorzichtigheid aanbevolen aangezien hypotensie kan optreden na het opstarten van de behandeling. Er moet overwogen worden om de dosis van het diureticum te verlagen of het diureticum te stoppen alvorens een behandeling met TRITAZIDE te starten.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

TRITAZIDE is gecontra-indiceerd bij ernstige nierfunctiestoornissen omwille van de hydrochlorothiazide component (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een verstoorde nierfunctie kunnen lagere doseringen van TRITAZIDE nodig hebben.

Patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 60 ml/min mogen alleen behandeld worden met de laagste vaste dosis combinatie van ramipril en hydrochlorothiazide na toediening van ramipril alleen.

De maximale toegestane doseringen zijn 5 mg ramipril en 25 mg hydrochlorothiazide per dag.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie mag de behandeling met TRITAZIDE alleen onder strikt medisch toezicht worden opgestart en de maximale dagdosissen zijn 2.5 mg ramipril en 12.5 mg hydrochlorothiazide.

TRITAZIDE is gecontraïndiceerd bij ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Oudere patiënten

De aanvangsdoseringen moeten lager zijn en de daarop volgende dosistitraties moeten geleidelijker zijn omwille van een hoger risico op bijwerkingen, in het bijzonder bij zeer oude en fragiele patiënten.

Pediatrische populatie

TRITAZIDE wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een andere ACE-remmer (Angiotensine-Conversie-Enzym remmer), voor hydrochlorothiazide, andere thiazide diuretica, sulfonamide-derivaten of voor één van de hulpstoffen van TRITAZIDE (zie rubriek 6.1).
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem (hereditaire, idiopathische of te wijten aan een vorige angio-oedeem met ACE-remmers of AIIRAs)
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5)
- Belangrijke bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arteria renalis van één enkele functionerende nier.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Lactatie (zie rubriek 4.6)
- Ernstige nierinsufficiëntie met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min bij niet gedialyseerde patiënten
- Klinisch relevante elektrolytenstoornissen die kunnen verergeren na behandeling met TRITAZIDE (zie rubriek 4.4)
- Ernstige leverinsufficiëntie, hepatische encephalopathie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere populaties

Zwangerschap : Therapie met ACE-remmers zoals ramipril, of Angiotensine II Receptor Antagonisten (AIIRAs) moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubriek 4.3 en 4.6)

- *Patiënten met een bijzonder risico op hypotensie*

- Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron systeem

Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron systeem hebben een risico op een acute uitgesproken bloeddrukdaling en een verslechtering van de nierfunctie als gevolg van de ACE-remming, in het bijzonder als een ACE-remmer of een gelijktijdig toegediend diureticum voor de eerste maal wordt toegediend of bij de eerste dosisverhoging.

Een significante activering van het renine-angiotensine-aldosteron systeem is te verwachten en medisch toezicht met inbegrip van bloeddrukcontrole is noodzakelijk, bijvoorbeeld bij:

- patiënten met ernstige hypertensie
- patiënten met gedecompenseerde congestieve hartinsufficiëntie
- patiënten met hemodynamisch relevante instroom- of uitstroombemmering van het linkerventrikel (bijv. stenose van de aorta- of mitralisklep)
- patiënten met een unilaterale stenose van de nierarterie met een tweede functionele nier
- patiënten die een vocht- of zouttekort hebben of kunnen ontwikkelen (waaronder patiënten met diuretica)
- patiënten met levercirrose en/of ascites
- patiënten die een zware chirurgische ingreep ondergaan of tijdens een anesthesie met middelen die hypotensie veroorzaken.

Over het algemeen is het aanbevolen om dehydratie, hypovolemie of zouttekort te corrigeren voordat de behandeling wordt opgestart (bij patiënten met hartinsufficiëntie echter, moeten deze corrigerende maatregelen zorgvuldig afgewogen worden tegen het risico van volume overbelasting).

Chirurgie

Het is aanbevolen om indien mogelijk de behandeling met angiotensine-conversie-enzym remmers zoals ramipril één dag vóór de chirurgische ingreep te onderbreken.

- Patiënten met risico op cardiale of cerebrale ischemie in geval van acute hypotensie

De initiële behandelingsfase vereist bijzonder medisch toezicht.

- *Primair hyperaldosteronisme*

De combinatie ramipril + hydrochlorothiazide is geen preferentiële behandeling voor primair hyperaldosteronisme. Als ramipril + hydrochlorothiazide wordt gebruikt bij een patiënt met primair hyperaldosteronisme, moet de kalium plasmaspiegel zorgvuldig worden gecontroleerd.

- *Oudere patiënten*

Zie rubriek 4.2

- *Patiënten met leverziekten*

Elektrolytenstoornissen te wijten aan een behandeling met diuretica waaronder hydrochlorothiazide kunnen aanleiding geven tot hepatische encefalopathie bij patiënten met leverziekten.

Controle van de nierfunctie

De nierfunctie moet geëvalueerd worden voor en tijdens de behandeling en de dosis moet aangepast worden, in het bijzonder tijdens de eerste weken van de behandeling. Bijzonder nauwgezette controle is vereist bij patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2). Er bestaat een risico op nierfunctiestoornissen, in het bijzonder bij patiënten met congestieve hartinsufficiëntie of na een niertransplantatie.

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met nierziekten kunnen thiaziden de ontwikkeling van uremie versnellen. Patiënten met nierfunctiestoornissen kunnen cumulatieve effecten van het werkzame bestanddeel ontwikkelen. Als progressieve nierinsufficiëntie manifest wordt, zoals blijkt uit een stijging van niet-eiwit stikstof, moet de behandeling nauwgezet opnieuw worden geëvalueerd, waarbij een stopzetting van de behandeling met het diureticum wordt overwogen (zie rubriek 4.3).

Elektrolytenstoornissen

Zoals bij elke patiënt die diuretica krijgt, moeten de serumelektrolyten regelmatig, op gepaste tijdstippen, worden gecontroleerd. Thiaziden, waaronder hydrochlorothiazide, kunnen vocht- of elektrolytenstoornissen veroorzaken (hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Alarmtekens van vocht- of elektrolytenstoornissen of dehydratatie zijn een droge mond, dorst, zwakte, lethargie, sufheid, rusteloosheid, spierpijn of spierkrampen, spierversmoeidheid, hypotensie, oligurie, aritmieën, tachycardie en gastro-intestinale stoornissen zoals misselijkheid of braken. Hoewel hypokaliëmie zich kan ontwikkelen bij het gebruik van thiazide diuretica, kan een gelijktijdige behandeling met ramipril de diuretica-geïnduceerde hypokaliëmie verminderen. Het risico op hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, bij patiënten die snelle diurese ondervinden, bij patiënten die inadequate elektrolyten krijgen en bij patiënten die een gelijktijdige behandeling met corticosteroiden of ACTH krijgen (zie rubriek 4.5). De eerste metingen van de plasmakaliumspiegels moeten uitgevoerd worden tijdens de eerste week volgend op de start van de behandeling. Indien lage kaliumspiegels worden gedetecteerd, is een correctie noodzakelijk. Dilutie hyponatriëmie kan optreden. De verlaging van de natriumspiegels kunnen in het begin asymptomatisch zijn en een regelmatige controle is bijgevolg noodzakelijk. De controle moet frequenter gebeuren bij bejaarde patiënten en cirrhotische patiënten. Er werd aangetoond dat thiaziden de urinaire excretie van magnesium verhogen, wat kan leiden tot hypomagnesiëmie.

Hyperkaliëmie

Hyperkaliëmie werd waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met ACE-remmers waaronder TRITAZIDE. Patiënten met risico op de ontwikkeling van hyperkaliëmie omvatten die patiënten met nierinsufficiëntie, leeftijd (> 70 jaar), ongecontroleerde diabetes mellitus, of patiënten die kaliumzouten, kaliumsparende diuretica en andere plasmakalium-verhogende werkzame bestanddelen gebruiken of toestanden zoals dehydratatie, acute hartdecompensatie, metabole acidose. Als het gelijktijdig gebruik van de bovenvermelde middelen noodzakelijk wordt geacht, is een regelmatige controle van het serumkalium aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Hepatische Encephalopathie

Elektrolytenstoornissen te wijten aan een behandeling met diuretica waaronder hydrochlorothiazide kunnen hepatische encephalopathie veroorzaken bij patiënten met leverziekten. De behandeling moet onmiddellijk worden stopgezet ingeval van hepatische encephalopathie.

Hypercalcemie

Hydrochlorothiazide stimuleert de renale reabsorptie van calcium en kan hypercalcemie veroorzaken. Het kan interfereren met een test voor de bijnierschlierfunctie.

Angio-oedeem

Angio-oedeem werd gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers waaronder ramipril (zie rubriek 4.8).

In geval van angio-oedeem moet de behandeling met TRITAZIDE worden stopgezet.

Een spoedbehandeling moet onmiddellijk worden ingesteld. De patiënt moet gedurende minstens 12 tot 24 uur onder observatie worden gehouden en mag pas worden ontslagen nadat de symptomen volledig zijn verdwenen.

Intestinaal angio-oedeem werd gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers waaronder TRITAZIDE (zie rubriek 4.8). Deze patiënten consulteerden met buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken) hun arts.

Anafylactische reacties tijdens desensibilisatie

Het risico en de ernst van anafylactische en anafylactoïde reacties op insectengif en andere allergenen zijn toegenomen tijdens de ACE-remming. Een tijdelijke stopzetting van TRITAZIDE moet overwogen worden voor de desensibilisatie.

Neutropenie/agranulocytose

Neutropenie/agranulocytose werden zelden waargenomen en beenmergsuppressie werd ook gerapporteerd. Het is aanbevolen om het aantal witte bloedcellen te controleren om een mogelijke leukopenie te kunnen opsporen. Een frequentere controle wordt aangeraden in de beginfase van de

behandeling en bij patiënten met nierfunctiestoornissen, patiënten met een gelijktijdige collageenziekte (bijv. lupus erythematoses of sclerodermie), en alle patiënten die behandeld worden met andere geneesmiddelen die veranderingen van het bloedbeeld kunnen veroorzaken (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Etnische verschillen

ACE-remmers veroorzaken een hoger percentage angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten. Zoals met andere ACE-remmers, kan ramipril minder effectief zijn om de bloeddruk te verlagen bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten, mogelijk als gevolg van een hogere prevalentie van hypertensie met een laag reninegehalte in de negroïde hypertensieve populatie.

Atleten

Hydrochlorothiazide kan een positief testresultaat geven in de anti-doping test.

Metabole en endocriene effecten

Een behandeling met thiaziden kan de glucosetolerantie verstoren. Bij diabetici kunnen dosisaanpassingen van insuline of van de orale hypoglycemiserende middelen vereist zijn. Latente diabetes mellitus kan manifest worden tijdens een behandeling met thiaziden.

Stijgingen van de cholesterol- en triglyceridenspiegels werden in verband gebracht met een behandeling met thiazide diuretica.

Hyperuricemie kan optreden of manifeste jicht kan versneld zijn bij sommige patiënten die een behandeling met thiazide diuretica krijgen.

Hoest

Hoest werd gerapporteerd bij gebruik van ACE-remmers. De hoest is gekenmerkt als niet productief, persistent en verdwijnt na stopzetting van de behandeling. Een hoest die door ACE-remmers wordt veroorzaakt, dient te worden beschouwd als deelsluitmakend van de differentiaaldiagnose van hoest.

Andere

Er kunnen overgevoeligheidsreacties optreden bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van allergie of bronchiaal astma. De mogelijkheid van een verergering of een activering van systemische lupus erythematoses werd gerapporteerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties die gecontra-indiceerd zijn

Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hoge-flux membranen (bijv. polyacrylonitril membranen) en LDL (low density lipoprotein) aferese met dextraansulfaat omwille van het verhoogd risico op ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling vereist is, moet men overwegen om een ander type dialysemembraan of een andere klasse antihypertensiva te gebruiken.

Voorzorgen bij gebruik

Kaliumzouten, heparine, kaliumsparende diuretica en andere plasmakalium-verhogende werkzame bestanddelen (waaronder Angiotensine-II-receptorantagonisten, trimethoprim, tacrolimus, ciclosporine): Er kan hyperkaliëmie optreden; strikte controle van het serumkalium is vereist.

Antihypertensiva (bijv. diuretica) en andere stoffen die de bloeddruk kunnen verlagen (bijv. nitraten, tricyclische antidepressiva, anesthetica, acute alcoholinname, baclofen, alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, terazosine): Een potentiëring van het risico op hypotensie is te verwachten (zie rubriek 4.2 voor diuretica).

Vasopressieve sympathomimetica en andere stoffen (epinefrine) die het antihypertensief effect van ramipril kunnen verminderen: Een controle van de bloeddruk is aanbevolen.

Allopurinol, immunosuppressiva, corticosteroiden, procainamide, cytostatica en andere stoffen die het aantal bloedcellen kunnen veranderen. Verhoogd risico op hematologische reacties (zie rubriek 4.4).

Lithiumzouten: De excretie van lithium kan verminderd zijn door ACE-remmers en bijgevolg kan de toxiciteit van lithium toegenomen zijn. De lithiumspiegels moeten gecontroleerd worden. Het gelijktijdig gebruik van thiazide diuretica kan het risico op lithiumtoxiciteit verhogen en kan het reeds verhoogd risico van lithiumtoxiciteit met ACE-remmers versterken. De combinatie van ramipril en hydrochlorothiazide met lithium is daarom niet aanbevolen.

Antidiabetica waaronder insuline: Er kunnen hypoglykemische reacties optreden. Hydrochlorothiazide kan het effect van antidiabetica verzwakken. Een bijzonder strikte glycemiecontrole is bijgevolg aanbevolen in de initiële fase van gelijktijdige toediening.

Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen en acetylsalicylzuur: Er is een afname van het antihypertensief effect van TRITAZIDE te verwachten. Bovendien kan de gelijktijdige toediening van ACE-remmers en NSAIDs leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie en tot een verhoging van de kaliëmie.

Orale anticoagulantia: het anticoagulerend effect kan verminderd zijn als gevolg van het gelijktijdig gebruik van hydrochlorothiazide.

Corticosteroiden, ACTH, amfotericine B, carbenoxolon, grote hoeveelheden zoethout, laxativa (in geval van langdurig gebruik), en andere kaliuretische of plasmakalium verlagende stoffen: verhoogd risico op hypokaliëmie.

Digitalis preparaten, werkzame bestanddelen waarvan bekend is dat ze het QT interval verlengen en anti-aritmica: hun pro-aritmische toxiciteit kan toegenomen zijn of hun anti-aritmisch effect kan afgenomen zijn in aanwezigheid van elektrolytenstoornissen (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie).

Methyldopa: Hemolyse mogelijk.

Colestyramine of andere enteraal toegediende ionenuitwisselaars: verminderde absorptie van hydrochlorothiazide. Sulfonamide diuretica moeten minstens één uur voor of vier tot zes uur na deze geneesmiddelen worden ingenomen.

Curare-type spierrelaxantia: Mogelijke intensivering en verlenging van het spierrelaxerend effect.

Calciumzouten en plasmacalcium verhogende geneesmiddelen: Een stijging van de serumcalciumconcentratie is te verwachten in geval van gelijktijdige toediening van hydrochlorothiazide; een strikte controle van het serumcalcium is vereist.

Carbamazepine: risico op hyponatriëmie omwille van het additief effect met hydrochlorothiazide.

Joodbevattende contraststoffen: in geval van dehydratatie geïnduceerd door diuretica waaronder hydrochlorothiazide, bestaat er een verhoogd risico op acute nierinsufficiëntie, in het bijzonder bij het gebruik van hoge dosissen joodbevattende contraststoffen.

Penicilline: hydrochlorothiazide wordt uitgescheiden in de distale tubulus en vermindert de excretie van penicilline.

Kinine : hydrochlorothiazide vermindert de excretie van kinine.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

TRITAZIDE is niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4) en is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve antihypertensie therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient onmiddellijk de behandeling met ACE-remmers gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie. Het is bekend dat blootstelling aan ACE remmers/Angiotensine II Receptor Antagonist (AIIRA) gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramniet, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook rubriek 5.3). Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt, dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie, oligurie en hyperkaliëmie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochlorothiazide kan, in gevallen van langdurige blootstelling tijdens het derde zwangerschapstrimester, aanleiding geven tot foeto-placentaire ischemie en een risico op groeiretardatie. Bovendien werden er zeldzame gevallen van hypoglycemie en trombocytopenie bij neonati gerapporteerd in geval van een blootstelling dichtbij de datum van de bevalling. Hydrochlorothiazide kan het plasmavolume en de uteroplacentaire doorbloeding verminderen.

TRITAZIDE is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding.

Ramipril en hydrochlorothiazide worden uitgescheiden in de moedermelk in dergelijke mate dat effecten op de zuigeling waarschijnlijk zijn als therapeutische dosissen van ramipril en hydrochlorothiazide worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Er is onvoldoende informatie beschikbaar over het gebruik van ramipril tijdens de borstvoeding en alternatieve behandelingen met beter bewezen veiligheidsprofielen tijdens de borstvoeding zijn te verkiezen, in het bijzonder bij het zogen van een pasgeboren of preterm kind. Hydrochlorothiazide wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Het gebruik van thiaziden tijdens de borstvoeding door lacterende moeders werd in verband gebracht met een afname of zelfs onderdrukking van de lactatie. Overgevoeligheid voor sulfonamidederivaten, hypokaliëmie en kernicterus kunnen optreden. Omwille van het vermogen van beide werkzame bestanddelen om ernstige reacties teweeg te brengen bij zuigelingen, moet de beslissing genomen worden om de borstvoeding te stoppen of de behandeling te stoppen, rekening houdend met het belang van deze behandeling voor de moeder.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sommige ongewenste effecten (bijv. symptomen van een bloeddrukdaling zoals duizeligheid) kunnen het concentratie- en reactievermogen van de patiënt verstoren, en vormen daarom een risico in situaties waarin deze vaardigheden van cruciaal belang zijn (bijv. besturen van een voertuig of machines). Dit kan voornamelijk optreden in het begin van de behandeling, of bij de overschakeling van andere preparaten. Na de eerste dosis of bij latere dosisverhogingen is het gedurende enkele uren niet aanbevolen om een voertuig te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel van ramipril + hydrochlorothiazide omvat ongewenste reacties die optreden in het kader van hypotensie en/of vochttekort als gevolg van de toegenomen diurese. Het ramipril werkzame bestanddeel kan aanleiding geven tot aanhoudende droge hoest, terwijl het hydrochlorothiazide werkzame bestanddeel kan leiden tot een verslechtering van het glucose-, lipiden- en urinezuurmetabolisme. De twee werkzame bestanddelen hebben omgekeerde effecten op het

plasmakalium. Ernstige ongewenste reacties omvatten angio-oedeem of anafylactische reacties, nier- of leverinsufficiëntie, pancreatitis, ernstige huidreacties en neutropenie/agranulocytose.

De frequentie van ongewenste reacties wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare gegevens).

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

	Vaak	Soms	Zeer zelden	Niet bekend
<u>Hartaandoeningen</u>		Myocardischemie met inbegrip van angina pectoris, tachycardie, aritmie, palpitaties, perifeer oedeem		Myocardinfarct
<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>		Daling van het aantal witte bloedcellen, daling van het aantal rode bloedcellen, daling van hemoglobine, hemolytische anemie, daling van het aantal bloedplaatjes		Beenmerginsufficiëntie, neutropenie met inbegrip van agranulocytose, pancytopenie, eosinofilie Hemoconcentratie in het kader van vochttekort
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	Hoofdpijn, duizeligheid	Vertigo, paresthesie, tremor, evenwichtsstoornis, brandend gevoel, dysgeusie, ageusie		Cerebrale ischemie met inbegrip van ischemisch CVA en TIA (transient ischaemic attack), verstoorde psychomotorische vaardigheden, parosmie
<u>Oogaandoeningen</u>		Gezichtsstoornissen met inbegrip van wazig zicht, conjunctivitis		Xanthopsie, verminderde traansecretie te wijten aan hydrochlorothiazide
<u>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</u>		Tinnitus		Gehoorstoorissen
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</u>	Niet-productieve prikkelhoest, bronchitis	Sinusitis, dyspneu, neuscongestie		Bronchospasme met inbegrip van verergering van astma Allergische alveolitis, niet cardiogeen longoedeem te wijten aan hydrochlorothiazide

<u>Maagdarmselstaandoeningen</u>		Gastro-intestinale inflammatie, digestieve stoornissen, maaglast, dyspepsie, gastritis, misselijkheid, constipatie Gingivitis te wijten aan hydrochlorothiazide	Braken, afteuze stomatitis, glossitis, diarree, pijn in bovenbuik, droge mond	Pancreatitis (er werden zeer uitzonderlijk gevallen met een fatale afloop gerapporteerd met ACE-remmers), gestegen pancreasenzymen, angio-oedeem van de dunne darm Sialoadenitis te wijten aan hydrochlorothiazide
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>		Nierfunctiestoornissen met inbegrip van acute nierinsufficiëntie, toegenomen urine-excretie, gestegen uremie, gestegen creatininemie		Verergering van vooraf bestaande proteïnurie Interstitiële nefritis te wijten aan Hydrochlorothiazide
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>		Angio-oedeem: zeer uitzonderlijk, kan de luchtwegobstructie als gevolg van angio-oedeem een fatale afloop hebben; psoriasiforme dermatitis, hyperhidrosis, rash, in het bijzonder maculopapulaire rash, pruritus, alopecia		Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, pemphigus, verergering van psoriasis, exfoliatieve dermatitis, fotosensibiliteitsreactie, onycholysis, pemfigoïd of lichenoid exantheem of enantheem, urticaria Systemische lupus erythematodes te wijten aan hydrochlorothiazide

<u>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</u>		Myalgie		Artralgie, spierspasmen Spierzwakte, musculoskeletale stijfheid, tetanie te wijten aan hydrochlorothiazide
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>	Inadequate controle van diabetes mellitus, verminderde glucosetolerantie, gestegen glycemie, gestegen uricemie, verergering van jicht, gestegen cholesterol- en/of triglyceriden-spiegels te wijten aan hydrochlorothiazide	Anorexie, verminderde eetlust Daling van het bloedkaliumgehalte, dorst te wijten aan hydrochlorothiazide	Stijging van het bloednatriumgehalte	Daling van het bloednatriumgehalte Glycosurie, metabole alkalose, hypochloremie, hypomagnesiëmie, hypercalcemie, dehydratatie te wijten aan hydrochlorothiazide
<u>Bloedvataandoeningen</u>		Hypotensie, verlaagde orthostatische bloeddruk, syncope, flushing		Trombose in het kader van ernstig vochttekort, vasculaire stenose, hypoperfusie, fenomeen van Raynaud, vasculitis
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>	Vermoeidheid, asthenie	Borstpijn, pyrexie		
<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>				Anafylactische of anafylactoïde reacties op ramipril of anafylactische reactie op hydrochlorothiazide, toename van antinucleaire antilichamen
<u>Lever- en gelaandoeningen</u>		Cholestatische of cytolytische hepatitis (een fatale afloop was zeer uitzonderlijk), gestegen leverenzymen en/of geconjugeerd bilirubine Cholecystitis		Acute leverinsufficiëntie, cholestatische icterus, hepatocellulaire letsels

		calculosa te wijten aan hydrochlorothiazide		
<u>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</u>		Voorbijgaande erectiele impotentie		Verminderde libido, gynaecomastie
<u>Psychische stoornissen</u>		Depressieve stemming, apathie, angst, zenuwachtigheid, slaapstoornissen waaronder somnolentie,		Verwarde toestand, rusteloosheid, concentratiestoornissen

4.9 Overdosering

Symptomen die geassocieerd zijn met overdosering van ACE-remmers kunnen een overdreven perifere vasodilatatie (met uitgesproken hypotensie, shock), bradycardie, elektrolytenstoornissen, nierinsufficiëntie, hartaritmie, bewustzijnsstoornissen met inbegrip van coma, cerebrale convulsies, paresen en paralytische ileus omvatten.

Bij voorbeschikte patiënten (bijv. prostaathyperplasie) kan een overdosering met hydrochlorothiazide aanleiding geven tot acute urineretentie.

De patiënt moet strikt gecontroleerd worden en de behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. Gesuggereerde maatregelen omvatten primaire detoxificatie (maagspoeling, toediening van adsorbentia) en maatregelen om de hemodynamische stabiliteit te herstellen, waaronder toediening van alfa-1 adrenerge agonisten of toediening van angiotensine II (angiotensinamide). Ramiprilaat, de actieve metabooliet van ramipril wordt slecht verwijderd uit de algemene circulatie door hemodialyse.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ramipril en diuretica, ATC code C09BA05

Werkingmechanisme

Ramipril

Ramiprilaat, de actieve metabooliet van de prodrug ramipril, remt het enzym dipeptidylcarboxypeptidase I (synoniemen: angiotensine-conversie-enzym; kininase II). In plasma en weefsel katalyseert dit enzym de omzetting van angiotensine I tot de actieve vasoconstrictorische stof angiotensine II, alsook de afbraak van de actieve vasodilatator bradykinine. Een verminderde vorming van angiotensine II en een remming van de afbraak van bradykinine leiden tot vasodilatatie.

Aangezien angiotensine II ook de vrijstelling van aldosteron stimuleert, veroorzaakt ramiprilaat een afname van de aldosteronsecretie. De gemiddelde respons op een monotherapie met een ACE-remmer was lager bij zwarte (Afro-Caribische) hypertensieve patiënten (gewoonlijk een hypertensieve populatie met een laag reninegehalte) dan bij niet-zwarte patiënten.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide is een thiazide diureticum. Het mechanisme van het antihypertensief effect van de thiazide diuretica is niet volledig bekend. Het remt de reabsorptie van natrium en chloor in de distale tubulus. De toegenomen renale excretie van deze ionen gaat gepaard met een toegenomen urinedebiet (te wijten aan de osmotische binding van water). De excretie van kalium en magnesium is

toegenomen, de excretie van urinezuur is afgenomen. Mogelijke mechanismen van de antihypertensieve werking van hydrochlorothiazide zouden kunnen zijn: de gewijzigde natriumbalans, de reductie van het extracellulair water- en plasmavolume, een verandering in de renale vaatweerstand, alsook een verminderde respons op norepinefrine en angiotensine II.

Farmacodynamische effecten

Ramipril

De toediening van ramipril veroorzaakt een uitgesproken afname van de perifere arteriële weerstand. Over het algemeen zijn er geen grote veranderingen in de renale plasma flow en de glomerulaire filtratiesnelheid. De toediening van ramipril aan patiënten met hypertensie leidt tot een daling van de bloeddruk in liggende en staande houding zonder een compensatoire stijging van het hartritme. Bij de meeste patiënten wordt het begin van het antihypertensief effect van een enkelvoudige dosis manifest 1 tot 2 uur na orale toediening. Het piekeffect van een enkelvoudige dosis wordt gewoonlijk bereikt 3 tot 6 uur na orale toediening. Het antihypertensief effect van een enkelvoudige dosis houdt gewoonlijk 24 uur aan.

Het maximaal antihypertensief effect van een continue behandeling met ramipril wordt gewoonlijk manifest na 3 tot 4 weken. Er werd aangetoond dat het antihypertensief effect behouden blijft tijdens een langdurige behandeling gedurende 2 jaar.

De plotse stopzetting van ramipril veroorzaakt geen snelle en overdreven rebound stijging van de bloeddruk.

Hydrochlorothiazide

Met hydrochlorothiazide treedt het begin van de diurese op binnen de 2 uur, en het piekeffect wordt waargenomen na ongeveer 4 uur, terwijl de werking gedurende ongeveer 6 tot 12 uur aanhoudt.

Het begin van het antihypertensief effect treedt op na 3 tot 4 dagen en kan tot 1 week na stopzetting van de behandeling aanhouden.

Het bloeddrukverlagend effect gaat gepaard met een lichte toename van de filtratiefraction, de renale vaatweerstand en de plasma renine activiteit.

Gelijktijdige toediening van ramipril-hydrochlorothiazide

In klinische studies leidde de combinatie tot grotere bloeddrukdalingen dan indien elk van de producten apart werd toegediend. Vermoedelijk als gevolg van een blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem, neigt de gelijktijdige toediening van ramipril en hydrochlorothiazide het kaliumverlies dat gepaard gaat met deze diuretica, om te keren. De combinatie van een ACE-remmer met een thiazide diureticum produceert een synergetisch effect en vermindert ook het risico op hypokaliëmie veroorzaakt door het diureticum alleen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetiek en metabolisme

Ramipril

Absorptie

Na orale toediening wordt ramipril snel geabsorbeerd vanuit de gastro-intestinale tractus; de piekplasmaconcentraties van ramipril worden bereikt binnen een uur. Op basis van de recuperatie in de urine, bedraagt de absorptiegraad minstens 56% en deze wordt niet significant beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel in de gastro-intestinale tractus. De biodisponibiliteit van de actieve metaboliet ramiprilaat na orale toediening van 2,5 mg en 5 mg ramipril bedraagt 45%.

De piekplasmaconcentraties van ramiprilaat, de enige actieve metaboliet van ramipril, worden 2-4 uur na de inname van ramipril bereikt. De steady-state plasmaconcentraties van ramiprilaat na eenmaal daagse toediening van de gebruikelijke doseringen van ramipril worden bereikt op ongeveer de vierde dag van de behandeling.

Distributie

De serumewitbinding van ramipril bedraagt ongeveer 73 % en deze van ramiprilaat ongeveer 56 %.

Metabolisme

Ramipril wordt bijna volledig gemetaboliseerd tot ramiprilaat, en tot het diketopiperazine ester, het diketopiperazine zuur, en de glucuroniden van ramipril en ramiprilaat.

Eliminatie

De excretie van ramipril gebeurt voornamelijk via de nieren. De plasmaconcentraties van ramiprilaat nemen af op polyfasische wijze. Omwille van zijn krachtige, verzadigbare binding aan ACE en zijn trage dissociatie van het enzym, toont ramiprilaat een verlengde terminale eliminatiefase bij zeer lage plasmaconcentraties. Na multiële doseringen eenmaal daags van ramipril, bedraagt de effectieve halfwaardetijd van ramiprilaat concentraties 13-17 uur voor doseringen van 5-10 mg en langer voor lagere doseringen van 1,25-2,5 mg. Dit verschil is gerelateerd aan de verzadigbare capaciteit van het enzym om ramiprilaat te binden. Een enkelvoudige orale dosis van ramipril gaf aanleiding tot een niet-detecteerbare spiegel van ramipril en zijn metabolieten in de moedermelk. Maar het effect van multiële doseringen is onbekend.

Patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).

De renale excretie van ramiprilaat is verminderd bij patiënten met nierfunctiestoornissen, en de renale klaring van ramiprilaat is proportioneel gerelateerd aan de creatinineklaring. Dit leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van ramiprilaat, die trager afnemen dan bij personen met een normale nierfunctie.

Patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met leverfunctiestoornissen was het metabolisme van ramipril tot ramiprilaat vertraagd omwille van een verminderde activiteit van lever esterasen, en de plasmaspiegels van ramipril bij deze patiënten waren verhoogd. De piekconcentraties van ramiprilaat bij deze patiënten zijn echter niet verschillend van deze die waargenomen werden bij personen met een normale leverfunctie.

Hydrochlorothiazide

Absorptie

Na orale toediening wordt ongeveer 70 % van hydrochlorothiazide geabsorbeerd vanuit de gastro-intestinale tractus. De piekplasmaconcentraties van hydrochlorothiazide worden bereikt binnen 1,5 tot 5 uur.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van hydrochlorothiazide bedraagt 40 %.

Metabolisme

Hydrochlorothiazide ondergaat een verwaarloosbare metabolisatie in de lever.

Eliminatie

Hydrochlorothiazide wordt bijna volledig (> 95 %) in ongewijzigde vorm uitgescheiden via de nieren; 50 tot 70 % van een enkelvoudige orale dosis wordt uitgescheiden binnen de 24 uur. Het eliminatiehalfleven bedraagt 5 tot 6 uur.

Patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2)

De renale excretie van hydrochlorothiazide is verminderd bij patiënten met een verstoorde nierfunctie, en de renale klaring van hydrochlorothiazide is proportioneel gerelateerd aan de creatinineklaring. Dit leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van hydrochlorothiazide, die trager afnemen dan bij personen met een normale nierfunctie.

Patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2)

Bij patiënten met levercirrose is de farmacokinetiek van hydrochlorothiazide niet significant veranderd. De farmacokinetiek van hydrochlorothiazide werd niet bestudeerd bij patiënten met hartinsufficiëntie.

Ramipril en Hydrochlorothiazide

De gelijktijdige toediening van ramipril en hydrochlorothiazide heeft geen invloed op hun biodisponibiliteit. Het combinatieproduct kan beschouwd worden als het bio-equivalent van de producten die de individuele componenten bevatten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij de rat en de muis heeft de combinatie van ramipril en hydrochlorothiazide geen acute toxische activiteit in doseringen tot 10.000 mg/kg. Studies in verband met de toediening van herhaalde dosissen uitgevoerd bij de rat en de aap toonden alleen stoornissen in het elektrolytenevenwicht.

Er werden met de combinatie geen studies in verband met de mutageniciteit en de carcinogeniciteit uitgevoerd aangezien studies met de individuele componenten geen risico toonden.

Reproductiestudies bij de rat en het konijn toonden aan dat de combinatie iets meer toxisch is dan elk van de componenten apart maar geen enkele studie toonde een teratogeen effect van de combinatie.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[Nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[Nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[Nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[Nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[Nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Nationaal te implementeren]

**9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN
DE VERGUNNING**

[Nationaal te implementeren]

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[Nationaal te implementeren]

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

TRITAZIDE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2,5 mg/12,5 mg tabletten

TRITAZIDE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg/12,5 mg tabletten

TRITAZIDE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg/25 mg tabletten

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

ramipril/hydrochlorothiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

[Nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[Nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

[Nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

[Nationaal te implementeren]

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{Tel}

{fax}

{e-mail}

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[Nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[Nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TRITAZIDE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2,5 mg/12,5 mg tabletten

TRITAZIDE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg/12,5 mg tabletten

TRITAZIDE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg/25 mg tabletten

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

ramipril/hydrochlorothiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

{Naam}

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

TRITAZIDE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2,5 mg/12.5 mg tabletten

TRITAZIDE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg/12,5 mg tabletten

TRITAZIDE en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg/25 mg tabletten

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

Ramipril/Hydrochlorothiazide

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Het kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter

1. Wat is TRITAZIDE en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u TRITAZIDE inneemt
3. Hoe wordt TRITAZIDE ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u TRITAZIDE
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS TRITAZIDE EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

TRITAZIDE is een combinatie van twee geneesmiddelen, met name ramipril en hydrochlorothiazide.

Ramipril behoort tot een groep van geneesmiddelen die “ACE-remmers” (Angiotensine-Conversie-Enzym remmers) worden genoemd. Het werkt door:

- in uw lichaam de productie van stoffen die uw bloeddruk verhogen, te verminderen.
- uw bloedvaten te ontspannen en te verwijden
- het voor uw hart gemakkelijker te maken om het bloed rond te pompen in uw lichaam.

Hydrochlorothiazide behoort tot een groep van geneesmiddelen die “thiazide diuretica” of plastabletten worden genoemd. Het werkt door de hoeveelheid water (urine) die u produceert, te verhogen. Hierdoor daalt uw bloeddruk.

TRITAZIDE wordt gebruikt om een hoge bloeddruk te behandelen. De twee werkzame bestanddelen werken samen om uw bloeddruk te verlagen. Ze worden samen gebruikt als de behandeling met één bestanddeel niet werkte.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U TRITAZIDE INNEEMT

Neem TRITAZIDE niet in:

- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor ramipril, hydrochlorothiazide of voor één van de andere bestanddelen van TRITAZIDE (zie rubriek 6)
- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor geneesmiddelen die gelijkaardig zijn aan TRITAZIDE (andere ACE-remmers of sulfonamide-derivaten).
Tekenen van een allergische reactie kunnen omvatten: huiduitslag, slik- of ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van de lippen, het gelaat, de keel of de tong

- Als u ooit een ernstige allergische reactie hebt gehad, “angio-oedeem” genaamd. De tekenen omvatten jeuk, netelroos (urticaria), rode strepen op de handen, de voeten en de keel, zwelling van de keel en de tong, zwelling rond de ogen en de lippen, ademhalings- en slikmoeilijkheden
- Als u dialyse of een ander type bloedfiltratie krijgt. Afhankelijk van het apparaat dat wordt gebruikt, kan TRITAZIDE niet geschikt zijn voor u
- Als u ernstige leverproblemen hebt
- Als u abnormale hoeveelheden zoutsubstanties (calcium, kalium, natrium) in uw bloed hebt
- Als u nierproblemen hebt waarbij de bloedtoevoer naar uw nier verminderd is (stenose van de nierarterie)
- Tijdens de **laatste 6 maanden van de zwangerschap** (zie rubriek hieronder “Zwangerschap en borstvoeding”).
- Als u borstvoeding geeft (zie rubriek hieronder “Zwangerschap en borstvoeding”).

Neem TRITAZIDE niet in als één van de bovenstaande waarschuwingen op u van toepassing is. Als u twijfelt, raadpleeg uw arts voordat u TRITAZIDE inneemt.

Wees extra voorzichtig met TRITAZIDE

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt:

- Als u hart-, lever- of nierproblemen hebt
- Als u veel lichaamszouten of -vloeistoffen hebt verloren (als u misselijk bent geweest (braken), diarree hebt gehad, meer hebt gezweet dan gewoonlijk, een zoutarm dieet volgt, gedurende lange tijd diuretica (plastabletten) hebt ingenomen of dialyse hebt ondergaan)
- Als u een behandeling zult ondergaan om uw allergie op bijen- of wespensteken te verminderen (desensibilisatie)
- Als u een verdovingsmiddel toegediend zult krijgen. Dit kan toegediend worden voor een operatie of een tandheelkundige ingreep. Het kan nodig zijn de dag ervoor te stoppen met uw TRITAZIDE behandeling. Vraag uw arts om advies.
- Als u grote hoeveelheden kalium in uw bloed hebt (aangetoond in de resultaten van bloedtesten)
- Als u een collageenziekte hebt zoals sclerodermie of systemische lupus erythematoses
- Vertel uw arts als u denkt dat u zwanger bent of als u zwanger zou kunnen worden. Het gebruik van TRITAZIDE wordt niet aanbevolen tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap en kan ernstige nadelige effecten voor de baby hebben bij gebruik vanaf een zwangerschapsduur van drie maanden, zie ook rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”.

Kinderen

Het gebruik van TRITAZIDE is niet aanbevolen bij kinderen en jongelingen onder de 18 jaar. Dit is omdat het geneesmiddel nooit werd gebruikt bij deze leeftijdsgroepen.

Als één van de bovenstaande waarschuwingen op u van toepassing is (of als u twijfelt), raadpleeg uw arts voordat u TRITAZIDE inneemt.

Inname van TRITAZIDE met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen (waaronder kruidengeneesmiddelen). De reden hiervoor is dat TRITAZIDE een invloed kan hebben op de manier waarop andere geneesmiddelen werken. Omgekeerd kunnen sommige geneesmiddelen een invloed hebben op de manier waarop TRITAZIDE werkt.

Informeer uw arts als u één van de volgende geneesmiddelen inneemt. Ze kunnen ervoor zorgen dat TRITAZIDE minder goed werkt:

- Geneesmiddelen die gebruikt worden om pijn en ontsteking te verminderen (bijv. niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) zoals ibuprofen of indometacine en aspirine)
- Geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van een lage bloeddruk, shock, hartinsufficiëntie, astma of allergieën zoals efedrine, noradrenaline of adrenaline. Uw arts zal uw bloeddruk moeten controleren.

Informeer uw arts als u één van de volgende geneesmiddelen inneemt. Ze kunnen de kans op bijwerkingen verhogen als u ze inneemt samen met TRITAZIDE:

- Geneesmiddelen die gebruikt worden om pijn en ontsteking te verminderen (bijv. niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) zoals ibuprofen of indometacine en aspirine)
- Geneesmiddelen die de hoeveelheid kalium in uw bloed kunnen verlagen. Ze omvatten geneesmiddelen voor constipatie, diuretica (plastabletten), amfotericine B (gebruikt voor schimmelinfecties) en ACTH (gebruikt om te testen of uw bijniere goed werken)
- Geneesmiddelen voor kanker (chemotherapie)
- Geneesmiddelen voor hartproblemen, waaronder problemen met uw hartslag
- Geneesmiddelen om de afstoting van organen na een transplantatie te verhinderen, zoals ciclosporine
- Diuretica (plastabletten) zoals furosemide
- Geneesmiddelen die de hoeveelheid kalium in uw bloed kunnen verhogen zoals spironolacton, triamteren, amiloride, kaliumzouten, en heparine (om het bloed te verdunnen)
- Steroïden gebruikt voor ontsteking zoals prednisolon
- Calciumsupplementen
- Allopurinol (gebruikt om de urinezuurspiegel in uw bloed te verlagen)
- Procaïnamide (voor hartritmestoornissen)
- Colestyramine (om de hoeveelheid vet in uw bloed te verminderen)
- Carbamazepine (voor epilepsie).

Informeer uw arts als u één van de volgende geneesmiddelen inneemt. Ze kunnen beïnvloed zijn door TRITAZIDE:

- Geneesmiddelen voor diabetes zoals orale glucoseverlagende geneesmiddelen en insuline. TRITAZIDE kan uw bloedsuikerspiegel verlagen. Controleer uw bloedsuikerspiegel strikt terwijl u TRITAZIDE inneemt
- Lithium (voor mentale problemen). TRITAZIDE kan de hoeveelheid lithium in uw bloed verhogen. Uw arts zal de hoeveelheid lithium in uw bloed strikt moeten controleren.
- Geneesmiddelen om uw spieren te ontspannen
- Kinine (voor malaria)
- Geneesmiddelen die jood bevatten; deze kunnen gebruikt worden als u een scan of radiografie in het ziekenhuis moet ondergaan
- Penicilline (voor infecties)
- Geneesmiddelen om het bloed te verdunnen die u inneemt via de mond (orale anticoagulantia) zoals warfarine.

Als één van de bovenstaande waarschuwingen op u van toepassing is (of als u twijfelt), raadpleeg uw arts voordat u TRITAZIDE inneemt.

Testen

Controleer met uw arts of apotheker voordat u uw geneesmiddel inneemt:

- Als u een test voor de bijnierfunctie ondergaat. TRITAZIDE kan de resultaten van de test beïnvloeden.
- Als u een sporter bent die een anti-doping test moet ondergaan. TRITAZIDE kan u een positief resultaat geven.

Inname van TRITAZIDE met voedsel en alcohol

- Het drinken van alcohol samen met TRITAZIDE kan u duizelig of ijlhoofdig maken. Als u ongerust bent hoeveel u mag drinken terwijl u TRITAZIDE inneemt, bespreek dit met uw arts aangezien bloeddrukverlagende geneesmiddelen en alcohol bijkomende effecten kunnen hebben.
- TRITAZIDE mag ingenomen worden met of zonder voedsel.

Zwangerschap en borstvoeding

Vertel uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zwanger zou kunnen worden).

TRITAZIDE mag tijdens de eerste 12 weken van de zwangerschap niet ingenomen worden en in het geheel niet na de 13^{de} week, aangezien het gebruik ervan tijdens de zwangerschap mogelijke letsels kan veroorzaken bij uw baby.

Als u zwanger wordt tijdens een behandeling met TRITAZIDE, informeer uw arts onmiddellijk.

Voorafgaand aan een geplande zwangerschap zal u een ander geschikt bloeddrukverlagend middel in plaats van TRITAZIDE worden voorgeschreven

U mag geen TRITAZIDE innemen als u borstvoeding geeft.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kan zich duizelig voelen terwijl u TRITAZIDE inneemt. Dit is meer waarschijnlijk als u de behandeling met TRITAZIDE start of als u een hogere dosis begint in te nemen. Als dit gebeurt, bestuur geen voertuig of gebruik geen werktuigen of machines.

3. HOE WORDT TRITAZIDE INGENOMEN

Volg bij het innemen van TRITAZIDE steeds nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Hoe dit geneesmiddel innemen

- Neem dit geneesmiddel in via de mond, dagelijks op hetzelfde tijdstip van de dag, gewoonlijk 's morgens.
- Slik de tabletten in met een beetje vloeistof.
- Kauw of plet de tabletten niet.

Hoeveel innemen

Behandeling van hoge bloeddruk

Uw arts zal de hoeveelheid die u moet innemen, aanpassen tot uw bloeddruk onder controle is.

Oudere patiënten

Uw arts zal de aanvangsdosis verlagen en uw behandeling trager aanpassen.

Wat u moet doen als u meer van TRITAZIDE heeft ingenomen dan u zou mogen

Raadpleeg een arts of ga onmiddellijk naar de spoedgevallendienst van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Rijd niet zelf naar het ziekenhuis, laat u brengen door iemand anders of bel een ziekenwagen. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee. Zo zal de arts weten wat u hebt ingenomen.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten TRITAZIDE in te nemen

- Als u een dosis bent vergeten, neem dan uw normale dosis wanneer het bijna tijd is.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan TRITAZIDE bijwerkingen veroorzaken hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Stop de inname van TRITAZIDE en raadpleeg onmiddellijk een arts als u één van de volgende ernstige bijwerkingen waarneemt – u kan een dringende medische behandeling nodig hebben:

- Zwelling van het gelaat, de lippen of de keel waardoor u slik- of ademhalingsmoeilijkheden kan hebben, alsook jeuk en huiduitslag. Dit kan een teken zijn van een ernstige allergische reactie op TRITAZIDE
- Ernstige huidreacties waaronder huiduitslag, zweren in uw mond, verergering van een vooraf bestaande huidziekte, roodheid, blaarvorming of loskomen van de huid (zoals Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse of erythema multiforme).

Informeer onmiddellijk uw arts als u het volgende ondervindt:

- Een snellere hartslag, onregelmatige of krachtige hartslagen (hartkloppingen: palpitations), borstpijn, een beklemmend gevoel in uw borst, of ernstigere problemen waaronder een hartaanval en een beroerte
- Kortademigheid, hoest, koorts die 2 tot 3 dagen aanhoudt en minder honger hebben. Dit zouden tekenen kunnen zijn van longproblemen waaronder ontsteking
- Gemakkelijker blauwe plekken hebben, langer bloeden dan normaal, elk teken van bloeding (bijv. tandvlesbloeding), purperen vlekjes, vlekken op de huid of gemakkelijker infecties krijgen dan gewoonlijk, keelpijn en koorts, zich moe, zwak of duizelig voelen of een bleke huid hebben. Dit kunnen tekenen zijn van problemen met uw bloed of uw beenmerg
- Ernstige maagpijn die kan uitstralen naar uw rug. Dit kan een teken van pancreatitis zijn (ontsteking van de pancreas).
- Koorts, rillingen, vermoeidheid, verminderde eetlust, maagpijn, misselijkheid, gele verkleuring van uw huid of ogen (geelzucht). Dit kunnen tekenen zijn van leverproblemen zoals hepatitis (ontsteking van de lever) of leveraantasting.

Andere bijwerkingen omvatten:

Verwittig uw arts als één van de volgende symptomen ernstig wordt of langer dan enkele dagen duurt.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op 10 mensen)

- Hoofdpijn, zich zwak of moe voelen
- Zich duizelig voelen. Dit is meer waarschijnlijk als u de behandeling met TRITAZIDE start of als u een hogere dosis begint in te nemen
- Droge prikkelhoest of bronchitis
- Een bloedtest die een grotere hoeveelheid suiker dan gewoonlijk in uw bloed toont. Als u diabetes hebt, kan dit uw diabetes verergeren
- Een bloedtest die een grotere hoeveelheid urinezuur dan gewoonlijk in uw bloed toont
- Pijnlijke, rode en gezwollen gewrichten

Soms (komen voor bij minder dan 1 op 100 mensen)

- Huiduitslag met of zonder verheven zone
- Blozen, flauwvallen, hypotensie (abnormaal lage bloeddruk), in het bijzonder als u snel rechtstaat of gaat rechtop zitten
- Evenwichtsstoornissen (vertigo)
- Jeuk en ongewone huidgevoelens zoals doofheid, tinteling, prikkeling, een brandend of kriebelend gevoel op uw huid (paresthesie)
- Een verminderde smaak of een verandering van de smaak
- Slaapstoornissen
- Zich depressief, angstig, zenuwachtiger of meer beverig voelen dan gewoonlijk
- Een verstopte neus, ontsteking van uw sinussen (sinusitis), kortademigheid
- Ontsteking van het tandslimvlies (gingivitis), een gezwollen mond
- Rode, jeukende, gezwollen of waterige ogen
- Oorsuizingen
- Wazig zicht
- Haarverlies
- Borstpijn
- Pijn in uw spieren
- Constipatie, maag- of darmpijn

- Indigestie of misselijkheid
- Meer plassen (urineren) dan gewoonlijk over de loop van een dag
- Meer zweten dan gewoonlijk of zich dorstig voelen
- Verlies van eetlust of verminderde eetlust (anorexie), minder honger hebben
- Toegenomen of onregelmatige hartslag
- Gezwollen armen en benen. Dit kan een teken zijn dat uw lichaam meer water vasthoudt dan gewoonlijk
- Koorts
- Seksuele impotentie bij mannen
- Bloedtesten die een daling van het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen of plaatjes of van de hoeveelheid hemoglobine tonen
- Bloedtesten die veranderingen tonen in de manier waarop uw lever, pancreas of nieren werken
- Bloedtesten die minder kalium dan gewoonlijk in uw bloed tonen.

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op 10.000 mensen)

- Misselijkheid, diarree of zure oprispingen
- Een rode gezwollen tong of een droge mond
- Bloedtesten die meer kalium dan gewoonlijk in uw bloed tonen.

Andere bijwerkingen die gerapporteerd werden:

Informeer uw arts als één van de volgende bijwerkingen ernstig wordt of langer dan enkele dagen aanhoudt.

- Concentratiestoornissen, zich rusteloos of verward voelen
- Vingers en tenen die veranderen van kleur als het koud is en die daarna tintelen of pijnlijk zijn als u opwarmt. Dit kan wijzen op een fenomeen van Raynaud
- Borstvergroting bij mannen
- Bloedklonters
- Gehoorstoornissen
- Uw ogen die wateriger zijn dan gewoonlijk
- Personen die er geel uitzien
- Dehydratatie
- Zwelling, pijn en roodheid van uw wang (ontsteking van een speekselklier)
- Een zwelling in uw darmen die “intestinaal angio-oedeem” wordt genoemd en die gekenmerkt wordt door symptomen zoals buikpijn, braken en diarree
- Gevoeliger zijn voor zonlicht dan gewoonlijk
- Ernstige afschilfering of vervelling van de huid, jeukende huiduitslag met bulten of andere huidreacties zoals een rode huiduitslag op uw gelaat of voorhoofd
- Huiduitslag of blauwe plekken
- Vlekken op uw huid en koude ledematen
- Nagelproblemen (bijv. het verlies van nagelsubstantie en loslating van een nagel uit zijn nagelbed)
- Stijfheid van de skeletspieren of uw kaak niet kunnen bewegen (tetanie)
- Zwakte of krampen in uw spieren
- Verminderde seksuele libido bij mannen of vrouwen
- Bloed in uw urine. Dit zou een teken kunnen zijn van een nierprobleem (interstitiële nefritis)
- Meer suiker dan gewoonlijk in uw urine
- Een verhoogd aantal van bepaalde witte bloedcellen (eosinofilie) aangetoond tijdens een bloedtest
- Bloedtesten die te weinig bloedcellen in uw bloed tonen (pancytopenie)
- Bloedtesten die een verandering van de hoeveelheid zouten zoals natrium, calcium, magnesium en chloor in uw bloed tonen
- Vertraagde of verstoorde reacties
- Verandering in de manier waarop dingen ruiken
- Ademhalingsmoeilijkheden of verergering van astma

Als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U TRITAZIDE

[Nationaal te implementeren]

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat TRITAZIDE

[Nationaal te implementeren]

Hoe ziet TRITAZIDE er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Tabletten

[Nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{email}

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Oostenrijk:

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

België:

Tritazide 5 mg/25 mg tabletten/comprimés/Tabletten

Bulgarije:

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

Cyprus:

Triatec Plus 5 mg/25 mg δισκία

Republiek Tsjechië:

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

Denemarken:

Triatec Comp 5 mg/25 mg tabletter

Estland:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletid

Cardace Plus 5 mg/25 mg tabletid

Finland:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletit

Frankrijk:
Cotriatec 5 mg/25 mg comprimés

Duitsland:
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

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

Hongarije:
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

Ierland:
Tritazide tablets 2.5 mg/12.5 g

Italië:
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

Luxemburg:
Tritazide 5/25 mg tabletten/comprimés/Tabletten

Nederland:
Tritazide 5 mg/25 mg tabletten

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

Portugal:
Ramicor D 2.5 mg/12.5 mg comprimidos, Ramicor D 5 mg/25 mg comprimidos
Triatec Composto 2.5 mg/12.5 mg comprimidos, Triatec Composto Forte 5 mg/25 mg comprimidos

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

Republiek Slowakije:
Tritazide 2.5 mg/12.5 mg tablety, Tritazide 5 mg/25 mg tablety

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

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}
[Nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter bevat niet alle informatie in verband met uw geneesmiddel. Als u vragen hebt of als u twijfelt over iets, raadpleeg dan uw arts of apotheker.