

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DRÓG PODAWANIA, PODMIOTÓW ODPOWIEDZIALNYCH
POSIADAJĄCYCH POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH
CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria	SANOFI-AVENTIS GMBH OSTERREICH SATURN Tower Leonard-Bernstein-Straße 10 A-1220 Vienna Austria	TRITAZIDE 25 mg/12,5 mg Tabletten TRITAZIDE 5 mg/25 mg Tabletten	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25mg	Tabletka	Doustna
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	HYPREN PLUS HYPREN PLUS FORTE	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna
Belgia	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem Belgia	TRITAZIDE 5 mg – 25 mg, tabletten	5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna
Bułgaria	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main, Niemcy	TRITACE 2,5 PLUS	2,5 mg/12,5 mg	Tabletka	Doustna
Bułgaria	SANOFI-AVENTIS BULGARIA EOOD Alexandar Stamboliyski blvd. 103 office building Sofia Tower, fl. 8, Sofia 1303 Bułgaria	TRITACE 2,5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna
Cypr	SANOFI-AVENTIS CYPRUS LTD 14, Charalambou Mouskou street 2015 – Nicosia Cypr	TRIATEC PLUS	5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna
Republika Czeska	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 2590/33c 16000 Praha 6	TRITAZIDE 2,5/12,5 mg TRITAZIDE 5/25 mg	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
	Republika Czeska				
Dania	sanofi-aventis Denmark A/S Slotsmarken 13 2970 Hørsholm Dania	TRIATEC COMP	5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna
Estonia	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH 65926 Frankfurt am Main, Niemcy	CARDACE COMP	2,5 mg/12,5 mg	Tabletka	Doustna
Estonia	SANOFI-AVENTIS ESTONIA OÜ Pärnu mnt. 139 E/2 11317 Tallinn Estonia	CARDACE PLUS	5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna
Finlandia	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Finlandia	CARDACE COMP	2,5 mg /12,5 mg	Tabletka	Doustna
Francja	SANOFI-AVENTIS France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris Francja	COTRIATEC	5 mg/12,5 mg	Tabletka	Doustna
Niemcy	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Niemcy	Delix 2,5 plus Delix 5 plus	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna
Niemcy	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Niemcy	Ramilich comp 2,5 mg/12,5 mg Tabletten Ramilich comp 5 mg/25 mg Tabletten	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna
Niemcy	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Niemcy	RamiWin comp 2,5 mg/12,5 mg Tabletten RamiWin comp 5 mg/25 mg Tabletten	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Niemcy	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Niemcy	Vesdil 2,5 Plus Vesdil 5 Plus	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna
Grecja	SANOFI-AVENTIS AEBE 348, Syggrou Avenue Building A 176-74 Kallithea Grecja	TRIAEC PLUS TRIAEC PLUS	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna
Węgry	SANOFI-AVENTIS PRIVATE CO LTD H-1045 Budapest Tó u. 1.-5. Węgry	TRITACE HCT 2,5/12,5 Tabletta TRITACE HCT 5/25 Tabletta	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna
Węgry	Zentiva HU Kft Népfürdő u.22 1138 Budapest Węgry	RAMIPRYL HCT – ZENTIVA 2,5 mg/12,5 mg RAMIPRYL HCT – ZENTIVA 5 mg/25 mg	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna
Islandia	-				
Irlandia	sanofi-aventis Irlandia Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irlandia	TRITAZIDE Tablets 2,5 mg/12,5 mg	2,5 mg/12,5 mg	Tabletka	Doustna
Włochy	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Włochy	TRIAEC HCT 2,5 TRIAEC HCT 5	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna
Włochy	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Włochy	RAMIPRYL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 2,5 mg/12,5 mg RAMIPRYL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 5 mg/25	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
		mg			
Włochy	AstraZeneca S.p.A Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (MI) Włochy	UNIPRIL DIUR 2,5 mg + 12,5 mg compresse UNIPRILDIUR 5 mg + 25 mg compresse	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna
Włochy	POLIFARMA SPA Viale dell'Arte 69 00144 Roma Włochy	IDROQUARK IDROQUARK	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna
Łotwa	-				
Litwa	-				
Luksemburg	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem; Belgia	TRITAZIDE	5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna
Malta	-				Doustna
Holandia	SANOFI-AVENTIS NETHERLANDS B.V. Kampenringweg 45 D-E (toren D en E) NL-2803 PE Gouda P.O. Box 2043 NL-2800 BD Gouda Holandia	TRITAZIDE Tabletten 5 mg/25 mg	5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna
Norwegia	-				
Polska	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main Niemcy	TRITACE 2,5 COMB TRITACE 5 COMB	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna
Portugalia	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park,	RAMICOR D 2,5 RAMICOR D 5	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
	Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugalia				
Portugalia	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugalia	TRIA TEC COMPOSTO TRIA TEC COMPOSTO FORTE	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna
Rumunia	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Niemcy	TRITACE 2,5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna
Republika Słowacka	SANOFI-AVENTIS SLOVAKIA s.r.o., Žilinská 7-9 81105 Bratislava Republika Słowacka	TRITAZIDE TRITAZIDE	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna
Słowenia	SANOFI-AVENTIS D.O.O. Dunajska cesta 119 1000 Ljubljana Słowenia	TRITAZIDE 2,5 5 mg/12,5 mg tablete PREPARAT TRITAZIDE 5 mg/25 mg tablete	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna
Hiszpania	-				
Szwecja	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma Szwecja	TRIA TEC COMP MITE TRIA TEC COMP	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Tabletka	Doustna
Wielka Brytania	-				

ANEKS II

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYK PRODUKTU
LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA
PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU TRITAZIDE POD RÓŻNYMI NAZWAMI (PATRZ ANEKS I)

Preparat Tritazide zawiera ramipryl – niezawierający grup sulfhydrylowych inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE-I) drugiej generacji – oraz hydrochlorotiazyd (HCTZ) – diuretyk tiazydowy. Preparat Tritazide został uwzględniony w wykazie produktów przeznaczonych do przeprowadzenia harmonizacji ich charakterystyk produktu leczniczego (ChPL), sporządzonym przez CMD(h) zgodnie z art. 30 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami, ponieważ tekst ChPL wspomnianego produktu leczniczego nie jest jednakowy we wszystkich państwach członkowskich Unii Europejskiej, Islandii i Norwegii.

Ocena krytyczna

CHMP przeprowadził ocenę kilku niejednorodnych fragmentów tekstu informacji o preparacie Tritazide i przyjęło jego poprawioną wersję. Zharmonizowano następujące główne fragmenty tekstu:

4.1 Wskazania do stosowania

Połączenie obu leków wskazane jest do stosowania w leczeniu nadciśnienia we wszystkich państwach członkowskich, w których zostało ono dopuszczone do obrotu. Zauważono jednak, że stosowane są między innymi określenia: nadciśnienie pierwotne, nadciśnienie tętnicze oraz nadciśnienie tętnicze pierwotne. CHMP zauważył, że wskazanie do stosowania preparatu jest ograniczone do nadciśnienia pierwotnego oraz że wskazanie polega na zaleceniu zastosowania kolejnego leku w przypadku nieskuteczności każdego z leków stosowanych w monoterapii.

Skojarzone stosowanie leków w dawkach 2,5 mg/12,5 mg prowadziło do uzyskania większego obniżenia ciśnienia tętniczego w porównaniu z każdym z leków składowych stosowanym w monoterapii. Skojarzone stosowanie dawek 5 mg/25 mg dawało lepszy efekt leczniczy niż podwojenie dawki ramiprylu do 10 mg.

Uwzględniając fakt, że nie można założyć istnienia poważnych obaw dotyczących bezpieczeństwa, skuteczności i występowania klinicznych zdarzeń niepożądanych leczenia skojarzonego ramiprylem/HCTZ u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na HCTZ lub ramipryl w monoterapii, CHMP przyjął dwa następujące ujednolicone sformułowania w zakresie wskazań do stosowania:

- *leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego;*
- *stosowanie ustalonej dawki leków w postaci terapii skojarzonej jest wskazane u pacjentów, u których zastosowanie ramiprylu lub hydrochlorotiazydu w monoterapii nie zapewnia prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego.*

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W większości przypadków wielkość dawki początkowej jest taka sama, występują jednak różnice w zakresie późniejszego zwiększania dawki preparatu (zarówno w odniesieniu do częstości zwiększania dawki, jak i maksymalnej dopuszczalnej dawki dobowej).

Uwzględniając małą ilość danych odnoszących się do oceny kolejnych stopni zwiększania dawek w terapii skojarzonej, wprowadzono zmiany dotyczące dawkowania preparatu. CHMP przyjął następujące ujednolicone sformułowania:

„Wielkość dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od charakterystyki pacjenta (patrz punkt 4.4) i kontroli ciśnienia tętniczego. Stosowanie stałych dawek połączenia ramiprylu i hydrochlorotiazydu jest zalecane zazwyczaj po uprzednim zwiększeniu dawki jednej ze składowych preparatu.

Stosowanie preparatu TRITAZIDE pod różnymi nazwami należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki. Jeśli to konieczne, dawkę preparatu można stopniowo zwiększać do momentu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego; maksymalną dopuszczalną dawką jest 10 mg ramiprylu i 25 mg hydrochlorotiazydu na dobę.”

4.3 Przeciwwskazania

Większość przeciwwskazań do stosowania związanych jest ze stosowaniem ramiprylu jako składnika preparatu Tritazide. Są one rozszerzone o przeciwwskazania do stosowania HCTZ. Istnieją również przeciwwskazania do stosowania HCTZ występujące tylko w niektórych lokalnie obowiązujących testach ChPL, których nie włączono do ujednoliconej charakterystyki produktu leczniczego. W lokalnie obowiązujących ChPL wymieniono przeciwwskazania takie, jak: ostre postacie nadciśnienia tętniczego lub hiperaldosteronizm pierwotny. Nie stanowią one jednak przeciwwskazań, a należą raczej do stanów niebędących wskazaniem do zastosowania preparatu na terenie Europy.

W zakresie przeciwwskazań CHMP przyjął następujące ujednolicone sformułowanie:

- *Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którykolwiek lek z grupy ACE (inhibitorów konwertazy angiotensyny), hydrochlorotiazyd lub inne leki z grupy diuretyków tiazydowych, sulfonamidy bądź jakąkolwiek inną substancję pomocniczą preparatu TRITAZIDE pod różnymi nazwami (patrz punkt 6.1).*
- *Występowanie dziedzicznych lub idiopatycznych postaci obrzęku naczynioruchowego.*
- *Stosowanie terapii prowadzących do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku (patrz punkt 4.5).*
- *Występowanie istotnego obustronnego zwężenia tętnic nerkowych lub zwężenia tętnicy nerkowej zaopatrującej jedyną czynną nerkę.*
- *Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)*
- *Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)*
- *Ciężkie upośledzenie czynności nerek z wartościami klirensu kreatyniny poniżej 30 ml/min u pacjentów niepoddawanych dializoterapii.*
- *Klinicznie istotne zaburzenia elektrolitowe mogące nasilić się pod wpływem stosowania preparatu TRITAZIDE (patrz punkt 4.4).*
- *Ciężkie upośledzenie czynności wątroby, encefalopatia wątrobowa.*

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas tego posiedzenia CHMP uwzględnił ostrzeżenie dotyczące hiperaldosteronizmu pierwotnego, przyjmując następujące ujednolicone sformułowanie: „*Skojarzone stosowanie ramiprylu i hydrochlorotiazydu nie jest preferowanym leczeniem w przypadkach hiperaldosteronizmu pierwotnego. Jeśli ramipryl + hydrochlorotiazyd stosuje się u pacjentów z hiperaldosteronizmem pierwotnym, należy uważnie monitorować osoczowe stężenia potasu*”.

CHMP wskazał również na znaczenie zamieszczenia punktu dotyczącego kaszlu, zgodnie z uprzednio ujednoliconą treścią ostrzeżenia dotyczącego ACE-I, i uzgodnił co następuje:

„*Podczas stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny obserwowano występowanie kaszlu. Kaszel związany ze stosowaniem ACE-I jest zazwyczaj nieproduktywny, przewlekły i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel wywołany stosowaniem ACE-I należy uwzględniać jako możliwe rozpoznanie podczas diagnostyki różnicowej kaszlu.*”

CHMP przyjął również w tym punkcie ujednoliconą treść sformułowania odnoszącego się do okresu ciąży i karmienia piersią (patrz ChPL).

4.5 Interakcje

Wykaz preparatów, z którymi preparat Tritazide wchodzi lub może wchodzić w interakcje jest dopuszczalny. CHMP przyjął w tym punkcie zaproponowany wykaz interakcji.

4.6 Ciąża i laktacja

Zgodnie ze sformułowaniami grupy PhVWP odnoszącymi się do stosowania ACE-I u kobiet ciężarnych, CHMP zalecił jako przeciwwskazanie jedynie okres drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Jednakże firma zakwestionowała ten punkt widzenia i zaproponowała przeciwwskazanie do stosowania preparatu przez cały okres ciąży, opierając się na danych na temat ciąży pochodzących z rejestru dotyczącego ramiprylu.

Uzgodniony przez grupę PhVWP tekst tego ostrzeżenia nie zachęca ani nie proponuje stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny w pierwszym trymestrze ciąży, lecz przeciwnie, w przypadku rozpoznania ciąży lekarz powinien przerwać stosowanie ACE-I i, jeśli to konieczne, najszybciej jak to możliwe zmienić lek na inny preparat o działaniu przeciwnadciśnieniowym. Zmiana tekstu służy zagwarantowaniu, że nie będzie on sugerował natychmiastowego przeprowadzania aborcji; nie jest to bowiem uzasadnione dotychczasowym doświadczeniem klinicznym.

Podsumowując, CHMP przyjął ujednolicone sformułowania dotyczące stosowania ACE-I w okresie ciąży odpowiadające zaleceniom grupy PhVWP. CHMP przyjął ujednolicone sformułowanie zgodne z zaleceniami grupy PhVWP: „*Stosowanie preparatu Tritazide nie jest zalecane w okresie pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4) oraz jest przeciwwskazane w okresie drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkt 4.3).*”

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności w wyniku ekspozycji na inhibitory konwertazy angiotensyny w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające; nie można jednak wykluczyć niewielkiego wzrostu tego ryzyka. Jeśli nieprzerwane stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny nie jest uznawane za niezwykle ważne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić lek obniżający ciśnienie na alternatywny, posiadający ugruntowany profil bezpieczeństwa podczas stosowania w okresie ciąży. Stwierdzenie ciąży powinno prowadzić do niezwłocznego przerwania leczenia ACE-I i zastosowania, w razie konieczności, leczenia alternatywnego.

Wiadomo, że ekspozycja w okresie drugiego i trzeciego trymestru podczas leczniczego stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I)/blokerów receptora dla angiotensyny II (AIIRA) wywołuje u płodu skutki toksyczne (upośledzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) oraz jest toksyczna dla noworodka (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia) (patrz również punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”). Jeśli do ekspozycji na inhibitory konwertazy angiotensyny dojdzie od momentu rozpoczęcia drugiego trymestru ciąży, zaleca się przeprowadzenie ultrasonograficznej oceny czynności nerek i kości czaszki. Dzieci, których matki przyjmowały ACE-I należy uważnie obserwować pod kątem występowania hipotonii (patrz również punkty 4.3 i 4.4).”

PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA

Zważywszy, że

- zakres arbitrażu obejmował harmonizację charakterystyk produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta,
- charakterystyki produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta proponowane przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostały poddane ocenie na podstawie przedłożonej dokumentacji i dyskusji naukowej przeprowadzonej wewnątrz Komitetu,

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w aneksie III dla preparatu Tritazide pod różnymi nazwami (patrz aneks I).

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TRITAZIDE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) tabletki 2,5 mg/12,5 mg
TRITAZIDE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) tabletki 5 mg/12,5 mg
TRITAZIDE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) tabletki 5 mg/25 mg

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Takie skojarzenie stałej dawki jest wskazane u pacjentów, u których kontrola ciśnienia krwi za pomocą monoterapii ramiprylem lub hydrochlorotiazydem jest niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie produktu TRITAZIDE raz na dobę, o tej samej porze, najlepiej rano.

Produkt TRITAZIDE można przyjmować przed posiłkiem, podczas lub po posiłku, ponieważ pokarm nie zmienia dostępności biologicznej produktu (patrz punkt 5.2).

Produkt TRITAZIDE należy połykać popijając płynem. Produktu nie wolno żuć ani kruszyć.

Dorośli

Dawkę należy indywidualizować zgodnie z profilem pacjenta (patrz punkt 4.4) i zależnie od kontroli ciśnienia krwi. Podawanie stałego skojarzenia ramiprylu i hydrochlorotiazylu zaleca się zwykle po dobraniu dawki każdego składnika indywidualnie.

Stosowanie produktu TRITAZIDE należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki. W razie potrzeby dawkę można stopniowo zwiększać do osiągnięcia docelowej wartości ciśnienia krwi. Maksymalne dopuszczalne dawki dobowe to 10 mg ramiprylu i 25 mg hydrochlorotiazylu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci leczeni diuretykami

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów leczonych równocześnie diuretykami, ponieważ na początku stosowania produktu TRITAZIDE może wystąpić hipotensja. Trzeba brać pod uwagę zmniejszenie dawki lub odstawienie diuretyku zanim rozpocznie się leczenie produktem TRITAZIDE.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

TRITAZIDE jest przeciwwskazany w ciężkich zaburzeniach czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) ze względu na to, że zawiera hydrochlorotiazyd (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mogą wymagać zmniejszenia dawki produktu TRITAZIDE. Pacjenci z klirens kreatyniny w zakresie 30–60 ml/min powinni stosować najmniejsze dawki stałego skojarzenia ramiprylu i hydrochlorotiazydu po okresie monoterapii ramiprylem. Maksymalne dopuszczalne dawki dobowe w takich przypadkach to 5 mg ramiprylu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby leczenie produktem TRITAZIDE trzeba rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarskim, a maksymalne dawki dobowe to 2,5 mg ramiprylu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

TRITAZIDE jest przeciwwskazany w przypadkach ciężkich zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawki początkowe powinny być mniejsze i zwiększane następnie wolniej z powodu większego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza u pacjentów w bardzo podeszłym wieku i szczupłych.

Dzieci i młodzież

TRITAZIDE nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu niewystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek inny lek z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (*angiotensin converting enzyme*, ACE), hydrochlorotiazyd, inne diuretyki tiazydowe, sulfonamidy lub którąkolwiek z substancji pomocniczych produktu TRITAZIDE (patrz punkt 6.1).
- W wywiadzie obrzęk naczynioruchowy (dziedziczny, idiopatyczny, na skutek stosowania inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (*angiotensin II receptor antagonist*, AIIRA)).
- Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Znaczące obustronne zwężenie tętnicy nerkowej lub zwężenie tętnicy jedynej czynnej nerki.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz sekcje 4.4 i 4.6).
- Laktacja (patrz punkt 4.6).

- Ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min u pacjentów niedializowanych.
- Istotne klinicznie zaburzenia elektrolitowe, które mogą się pogarszać po leczeniu produktem TRITAZIDE (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, encefalopatia wątrobowa.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża: Podczas ciąży nie należy rozpoczynać stosowania inhibitorów ACE, takich jak ramipryl, ani antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA). O ile kontynuacja leczenia inhibitorem ACE/AIIRA nie jest niezbędna, u pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić lek na inny przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie inhibitorami ACE/AIIRA należy niezwłocznie przerwać i, w razie wskazań, rozpocząć terapię alternatywną (patrz sekcje 4.3 i 4.6).

- *Pacjenci szczególnie zagrożeni hipotensją*

– *Pacjenci z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron*

Pacjenci z silnie pobudzonym układem renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) są zagrożeni ostrym, wyraźnym spadkiem ciśnienia krwi i pogorszeniem czynności nerek na skutek hamowania ACE. Takie ryzyko występuje zwłaszcza wówczas, gdy inhibitor ACE lub towarzyszący diuretyk podaje się po raz pierwszy, lub przy pierwszym zwiększeniu dawki.

Znaczącą aktywację układu RAA można przewidzieć i w takich przypadkach niezbędny jest nadzór medyczny, w tym monitorowanie ciśnienia tętniczego, na przykład u pacjentów:

- z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca
- z istotnym hemodynamicznie utrudnieniem napełniania lewej komory lub odpływu krwi z tej jamy (np. zwężenie zastawki aortalnej lub zastawki mitralnej)
- z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej i drugą czynną nerką
- z niedoborem płynów lub soli, lub u których takie zaburzenia mogą powstać (w tym pacjentów stosujących diuretyki)
- z marskością wątroby i(lub) wodobrzuszem
- poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu ogólnemu środkami powodującymi hipotensję.

Zaleca się na ogół, aby przed leczeniem skorygować odwodnienie, hipowolemię i niedobór soli (u chorych z niewydolnością serca takie działania trzeba jednak dokładnie rozważyć wobec ryzyka przeciążenia objętościowego).

Chirurgia

Zaleca się zaprzestanie leczenia inhibitorami ACE, takimi jak ramipryl, w miarę możliwości, na dzień przed operacją.

– *Pacjenci zagrożeni niedokrwieniem serca lub mózgu w przypadku ostrej hipotensji*

Początkowa faza leczenia wymaga szczególnego nadzoru medycznego.

- *Hiperaldosteronizm pierwotny*

Skojarzenie ramipryl + hydrochlorotiazyd nie jest leczeniem z wyboru w hiperaldosteronizmie pierwotnym. Jeśli jednak w takim przypadku stosuje się ramipryl + hydrochlorotiazyd, pacjent wymaga dokładnego monitorowania stężenia potasu w osoczu.

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

Patrz punkt 4.2

- *Pacjenci z chorobą wątroby*

Zaburzenia elektrolitowe, będące skutkiem stosowania leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, mogą spowodować encefalopatię wątrobową.

Monitorowanie czynności nerek

Czynność nerek należy ocenić przed leczeniem i sprawdzać podczas leczenia, korygując dawkowanie na podstawie uzyskanych wyników, zwłaszcza w pierwszych tygodniach terapii. Szczególnie dokładnego monitorowania wymagają pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Podczas leczenia występuje ryzyko zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z chorobą nerek tiazydy mogą wywołać mocznicę. Kumulacja efektów działania substancji czynnej może powstać u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jeśli narastające zaburzenia czynności nerek stają się wyraźne, na co wskazuje zwiększenie stężenia azotu pozabiałkowego, konieczna jest dokładna ponowna ocena leczenia z rozważeniem odstawienia diuretyków (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Tak jak u każdego pacjenta otrzymującego leki moczopędne, należy wykonywać okresowo, w odpowiednich odstępach czasu, oznaczanie elektrolitów w surowicy. Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zaburzać równowagę płynów lub elektrolitów (powodując hipokaliemię, hiponatremię i zasadowicę hipochloremiczną). Chociaż hipokaliemia może powstać podczas stosowania diuretyków tiazydowych, równoczesna terapia ramiprylem może zmniejszać tak wywołaną hipokaliemię. Ryzyko hipokaliemii jest największe u chorych z marskością wątroby, u pacjentów z szybko wywołaną diurezą, u pacjentów z niedostateczną podażą elektrolitów i u pacjentów równocześnie poddawanych kortykosteroidoterapii lub otrzymujących ACTH (patrz punkt 4.5). Pierwszy pomiar stężenia potasu w osoczu należy wykonać w ciągu pierwszego tygodnia leczenia. Stwierdzona hipokaliemia wymaga skorygowania.

Może występować hiponatremia z rozcieńczenia. Zmniejszenie stężenia sodu może początkowo nie powodować objawów; z tego powodu niezbędne jest regularne wykonywanie badań laboratoryjnych. Badania należy wykonywać częściej u osób w podeszłym wieku i u chorych na marskość wątroby.

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie magnezu z moczem, czego wynikiem może być hipomagnezemia.

Hiperkaliemia

Hiperkaliemię obserwuje się u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem TRITAZIDE. Czynnikiem ryzyka hiperkaliemii są m.in. niewydolność nerek, wiek (> 70 lat), niekontrolowana cukrzyca, stosowanie soli potasu, diuretyków oszczędzających potas i innych substancji czynnych zwiększających stężenie potasu w osoczu oraz stany takie jak odwodnienie, ostra niewydolność serca lub zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca i kwasica metaboliczna. Jeśli równoczesne stosowanie wspomnianych wyżej leków wydaje się potrzebne, zaleca się regularne monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Encefalopatia wątrobowa

Zaburzenia elektrolitowe na skutek stosowania leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, mogą spowodować encefalopatię wątrobową u pacjentów z chorobą wątroby. W przypadku encefalopatii wątrobowej należy niezwłocznie przerwać leczenie diuretykami.

Hiperkalcemia

Hydrochlorotiazyd pobudza nerkowe wchłanianie zwrotne wapnia i może spowodować hiperkalcemię. Może także zakłócać test czynności przytarczyc.

Obrzęk naczynioruchowy

Donoszono o obrzęku naczynioruchowym u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem (patrz punkt 4.8).

W przypadku obrzęku naczynioruchowego produkt TRITAZIDE należy odstawić.

Należy niezwłocznie rozpocząć leczenie doraźne w warunkach szpitalnych. Pacjenta trzeba obserwować co najmniej 12–24 godziny i wypisać ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

Donoszono o obrzęku naczynioruchowym jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem TRITAZIDE (patrz punkt 4.8). Tacy pacjenci zgłaszają się z powodu bólu brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez).

Odczyny anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo oraz nasilenie odczynów anafilaktycznych i anafilaktoidalnych na jad żmij, a także na inne alergenów wzrastają w warunkach hamowania ACE. Przed odczulaniem należy rozważyć czasowe odstawienie produktu TRITAZIDE.

Neutropenia/agranulocytoza

Rzadko obserwowano neutropenię/agranulocytozę i donoszono o hamowaniu czynności szpiku. Zaleca się monitorowanie liczby leukocytów w celu wykrycia możliwej leukopenii. Częstsze wykonywanie badań kontrolnych doradza się w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u chorujących równocześnie na kolagenozę (np. chorych na toczeń rumieniowaty lub twardzinę) i u wszystkich leczonych innymi lekami, które mogą zmieniać obraz krwi (patrz sekcje 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u osób innych ras.

Ramipryl, jak i inne inhibitory ACE, może mniej skutecznie obniżać ciśnienie tętnicze u osób rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Powodem jest być może większe rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego z niskim stężeniem reniny wśród osób z nadciśnieniem rasy czarnej.

Sportowcy

Hydrochlorotiazyd może powodować dodatni wynik testu antydopingowego.

Wpływ na metabolizm i układ endokrynowy

Leczenie tiazydami może upośledzać tolerancję glukozy. Chorzy na cukrzycę mogą wymagać korygowania dawkowania insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących. Podczas terapii tiazydami może się ujawnić utajona klinicznie cukrzyca.

Z leczeniem tiazydami wiąże się wzrost stężenia cholesterolu i triglicerydów. U niektórych pacjentów otrzymujących tiazydy może wystąpić hiperurykemia lub mogą pojawić się objawy dny moczanowej.

Kaszel

Donoszono o występowaniu kaszlu podczas stosowania inhibitorów ACE. Co charakterystyczne, kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. W rozpoznaniu różnicowym kaszlu należy brać pod uwagę kaszel wywołany inhibitorem ACE.

Inne

Odczyny uczuleniowe mogą występować u pacjentów z alergią lub dychawicą oskrzelową w wywiadzie, jak też u osób bez takiego obciążenia. Donoszono o możliwości zaostrzenia lub uczynnienia toczenia rumieniowego układowego (*systemic lupus erythematosus*, SLE).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane skojarzenia

Metody leczenia pozaustrojowego, powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym. Do takich metod należą dializa lub hemofiltracja przez niektóre błony wysoce przepuszczalne (np. poliakrylonitrylowe) i afereza lipoprotein małej gęstości (*low density lipoprotein*, LDL) z użyciem siarczanu dekstranu, ponieważ zwiększają ryzyko ciężkich odczynów anafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie błony dializacyjnej innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej klasy.

Środki ostrożności

Sole potasu, heparyna, diuretyki oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści angiotensyny II, trymetoprym, takrolimus, cyklosporyna): może wystąpić hiperkaliemia; dlatego pacjent wymaga ścisłego monitorowania stężenia potasu w surowicy.

Leki przeciwnadciśnieniowe (np. diuretyki) i inne substancje, które mogą obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, ostre spożycie alkoholu, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulozyna, terazosyna): można przewidywać wzrost ryzyka hipotensji (patrz punkt 4.2 dotycząca diuretyków).

Sympatomimetyki wazopresyjne i inne substancje (adrenalina), które mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowy efekt ramiprylu: zaleca się monitorowanie ciśnienia krwi.

Allopurinol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje, które mogą zmieniać morfologię krwi: zwiększają prawdopodobieństwo reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu: inhibitory ACE mogą zmniejszać wydalanie litu i w ten sposób nasilać toksyczność tego leku. Stężenie litu we krwi musi być monitorowane. Równoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych może zwiększać ryzyko toksyczności litu i nasilać ryzyko już zwiększone przez inhibitory ACE. Nie zaleca się więc kojarzenia ramiprylu i hydrochlorotiazydu z litem.

Leki przeciwcukrzycowe, w tym insulina: mogą występować objawy hipoglikemii. Hydrochlorotiazyd może natomiast osłabiać działanie leków przeciwcukrzycowych. Szczególnie ściśle monitorowanie glikemii zaleca się więc w początkowej fazie równoczesnego stosowania leków z obu grup.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy: można przewidywać osłabienie efektu przeciwnadciśnieniowego produktu TRITAZIDE. Ponadto równoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może prowadzić do wzrostu ryzyka pogorszenia czynności nerek oraz wzrostu kaliemii.

Doustne leki przeciwzakrzepowe: działanie leków przeciwzakrzepowych może być słabsze przy równoczesnym stosowaniu hydrochlorotiazydu.

Kortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna B, karbenoksolon, duże ilości preparatów z (korzenia) lukrecji, środki przeczyszczające (długotrwale stosowane) i inne leki zwiększające wydalanie potasu z moczem lub obniżające stężenie potasu w osoczu: wzrost ryzyka hipokaliemii.

Preparaty naparstnicy, substancje czynne wydłużające odstęp QT i leki przeciwartmyczne: ich działanie proarytmiczne może wzrastać, a działanie przeciwartmiczne – słabnąć w obecności zaburzeń elektrolitowych (np. hipokaliemia, hipomagnezemia).

Metyldopa: możliwość wystąpienia hemolizy.

Cholestyramina lub inne wymienniki jonowe podawane doustnie: zmniejszenie wchłaniania hydrochlorotiazydu. Diuretyki sulfonamidowe należy przyjmować co najmniej godzinę przed takimi lekami lub 4–6 godzin po nich.

Leki typu kurary, działające rozkurczowo na mięśnie: możliwość nasilenia i przedłużenia działania rozkurczowego.

Sole wapnia i leki zwiększające stężenie wapnia w osoczu: w przypadku równoczesnego stosowania hydrochlorotiazydu można się spodziewać wzrostu stężenia wapnia w surowicy; zatem tacy pacjenci wymagają ścisłego monitorowania stężenia wapnia.

Karbamazepina: ryzyko hiponatremii na skutek addytywnego działania z hydrochlorotiazydem.

Radiologiczne środki cieniujące zawierające jod: w przypadku odwodnienia wywołanego przez diuretyki, w tym hydrochlorotiazyd, wzrasta ryzyko wystąpienia ostrych zaburzeń czynności nerek, zwłaszcza wówczas, gdy podaje się duże dawki takich środków.

Penicylina: hydrochlorotiazyd wydala się w kanalikule dystalnym i zmniejsza wydalanie penicyliny.

Chinina: hydrochlorotiazyd zmniejsza wydalanie chininy.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie zaleca się stosowania produktu TRITAZIDE w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). TRITAZIDE jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze (patrz punkt 4.3).

Dowody epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po narażeniu zarodka na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są przekonujące, jednak nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Jeżeli uważa się, że kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie ma zasadniczego znaczenia, u pacjentek planujących zajście w ciążę należy zamienić inhibitor na inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży należy niezwłocznie odstawić inhibitor ACE i, jeśli to niezbędne, rozpocząć terapię innymi lekami.

Wiadomo, że narażenie płodu na inhibitor ACE/antagonistę receptora angiotensyny II (AIIRA) podczas trymestrów drugiego i trzeciego jest fetotoksyczne dla człowieka (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksyczne dla noworodków (niewydolność nerek, hipotensja, hiperkaliemia). (Patrz także punkt 5.3). W przypadku ekspozycji na inhibitor ACE od drugiego trymestru ciąży zaleca się sprawdzenie nerek i czaszki płodu w badaniu ultrasonograficznym. Noworodki matek przyjmujących w okresie ciąży inhibitory ACE należy ściśle obserwować w kierunku hipotensji, skąpomoczu i hiperkaliemii (patrz także sekcje 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd, w przypadku przedłużonej ekspozycji podczas trzeciego trymestru ciąży, może powodować niedokrwienie płodowo-łożyskowe i ryzyko opóźnienia rozwoju płodu. Ponadto donoszono o rzadkich przypadkach hipoglikemii i małopłytkowości u noworodków narażonych na hydrochlorotiazyd w okresie bliskim porodu. Hydrochlorotiazyd może zmniejszać objętość osocza, jak również macicznie-łożyskowy przepływ krwi.

TRITAZIDE jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią.

Ramipryl i hydrochlorotiazyd są wydzielane do mleka matki w takim stopniu, że mogą oddziaływać na niemowlę karmione piersią w przypadku stosowania przez kobietę terapeutycznych dawek ramiprylu i hydrochlorotiazidu. Nie ma dostatecznych informacji dotyczących stosowania ramiprylu podczas karmienia piersią ani leków alternatywnych o lepiej ustalonych dopuszczalnych profilach bezpieczeństwa w tym okresie, zwłaszcza w odniesieniu do noworodków i wcześniaków.

Hydrochlorotiazyd wydala się w mleku ludzkim. Tiazydy stosowane w okresie karmienia piersią wiążą się ze zmniejszeniem lub nawet zanikiem laktacji. U niemowląt mogą występować: nadwrażliwość na substancje czynne – pochodne sulfonamidowe, hipokaliemia i żółtaczka jąder podstawy mózgu. Z powodu możliwości wystąpienia ciężkich reakcji u niemowląt karmionych piersią, powodowanych przez obie substancje czynne produktu TRITAZIDE, należy podjąć decyzję, czy zaprzestać karmienia piersią, czy odstawić leki, wzięwszy pod uwagę znaczenie leczenia dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych oraz obsługi maszyn i urządzeń mechanicznych w ruchu

Niektóre działania niepożądane (np. objawy obniżenia ciśnienia krwi, takie jak zawroty głowy) mogą upośledzać zdolność koncentracji i reakcji pacjenta. Zatem stwarzają ryzyko w sytuacjach, gdzie takie zdolności mają szczególnie ważne znaczenie (np. kierowanie pojazdem lub obsługa maszyn i urządzeń w ruchu).

Może się to zdarzać zwłaszcza na początku leczenia lub przy zamianie na inne leki. Po pierwszej dawce lub po zwiększeniu dawkowania doradza się pacjentowi, aby przez kilka godzin nie prowadził pojazdu ani nie obsługiwał maszyn i urządzeń.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa skojarzenia ramipryl + hydrochlorotiazyd obejmuje działania niepożądane występujące w związku z hipotensją i(lub) hipowolemią na skutek zwiększonej diurezy. Substancja czynna ramipryl może wywoływać uporczywy suchy kaszel, podczas gdy substancja czynna hydrochlorotiazyd może prowadzić do pogorszenia metabolizmu glukozy, lipidów i kwasu moczowego. Te dwie substancje czynne wywierają odwrotny wpływ na stężenie potasu w osoczu.

Ciężkimi działaniami niepożądanymi są m.in. obrzęk naczynioruchowy lub odczyn anafilaktyczny, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie odczyny skórne i neutropenia/agranulocytoza.

Częstość występowania działań niepożądanych określa się przy użyciu następujących kryteriów:

Bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można ustalić na podstawie dostępnych danych).

Częstości działań niepożądanych w każdej grupie przedstawiono w zmniejszającej się kolejności stopnia nasilenia.

Narząd/układ narządów	Częste	Niezbyt częste	Bardzo rzadkie	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia serca</u>		Niedokrwienie mięśnia serca, w tym dławica piersiowa, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęki obwodowe		Zawał serca
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>		Zmniejszenie liczby leukocytów, zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość		Niewydolność szpiku kostnego, neutropenia, w tym agranulocytoza, pancytopenia, eozynofilia Zagęszczenie krwi na skutek hipowolemii
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	Bóle i zawroty głowy	Zawroty głowy, parestezje, drżenie, zaburzenia równowagi, uczucie pieczenia, zaburzenia smaku, brak czucia smaku		Niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienno i przemijający napad niedokrwienno (<i>transient ischaemic attack</i> , TIA), zaburzenia sprawności psychoruchowej, spaczenie węchu
<u>Zaburzenia oka</u>		Zaburzenia wzroku, w tym widzenie niewyraźne, zapalenie spojówek		Widzenie przedmiotów w kolorze żółtym, zmniejszenie wytwarzania łez spowodowane przez hydrochlorotiazyd
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>		Szumy uszne		Zaburzenia słuchu
<u>Zaburzenia układu oddechowy, klatki</u>	Kaszel nieproduktywny z	Zapalenie zatok przynosowych,		Skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie

<u>piersiowej i śródpiersia</u>	łaskotaniem w gardle, zapalenie oskrzeli	duszność, nieδροżność nosa z powodu przekrwienia błony śluzowej		astmy Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, niekardiogenne obrzęk płuc spowodowany przez hydrochlorotiazyd
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>		Zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzuszej, dyspepsja, nieżyt żołądka, nudności, zaparcie Zapalenie dziąseł spowodowane przez hydrochlorotiazyd	Wymioty, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka, biegunka, bóle w nadbrzuszu, suchość w jamie ustnej	Zapalenie trzustki (donoszono o wyjątkowo rzadkich przypadkach zgonu z tego powodu pacjentów leczonych inhibitorami ACE), wzrost aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego Zapalenie ślinianek spowodowane przez hydrochlorotiazyd
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>		Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększenie diurezy, zwiększenie steżenia mocznika i(lub) kreatyniny we krwi		Nasilenie wcześniej występującego białkomoczu Śródmiąższowe zapalenie nerek spowodowane przez hydrochlorotiazyd
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>		Obrzęk naczynioruchowy: nieδροżność dróg oddechowych w wyniku obrzęku naczynioruchowego może zupełnie wyjątkowo doprowadzić do zgonu; zapalenie skóry podobne do łuszczycy, nadmierna potliwość, wysypka, w szczególności plamisto-grudkowa,		Toksyczna martwica rozplywna naskórka, zespół Stevensa– Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrenie łuszczycy, złuszczające zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło słoneczne, odwarstwienie paznokci(a),

		świąd, łysienie		pęcherzykowata lub liszajowata osutka skórna lub wykwity na błonach śluzowych, pokrzywka Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) spowodowany przez hydrochlorotiazyd
<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>		Bóle mięśni		Bóle stawów, skurcze mięśni Osłabienie mięśniowe, sztywność mięśniowo-szkieletowa, tężyczka spowodowana przez hydrochlorotiazyd
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>	Niedostateczna kontrola cukrzycy, zmniejszenie tolerancji glukozy, zwiększenie stężenia glukozy, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, nasilenie dny, zwiększenie stężenia cholesterolu i(lub) triglicerydów we krwi spowodowany przez hydrochlorotiazyd	Anoreksja, zmniejszenie apetytu Hipokaliemia, pragnienie spowodowane przez hydrochlorotiazyd	Zwiększenie stężenia potasu we krwi spowodowane przez ramipryl	Hiponatremia Glikozuria, zasadowica metaboliczna, hipochloremia, hipomagnezemia, hiperkalcemia, odwodnienie spowodowane przez hydrochlorotiazyd
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>		Hipotensja, hipotonia ortostatyczna, omdlenia, uderzenia krwi do głowy i szyi		Zakrzepica na skutek ciężkiej hipowolemii, zwężenie naczyń, hipoperfuzja tkanek, zjawisko Raynauda, zapalenie naczyń
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	Zmęczenie, astenia	Ból w klatce piersiowej, gorączka		
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>				Odczyny anafilaktyczne lub anafilaktoidalne

				spowodowane przez ramipryl, albo odczyn anafilaktyczny na hydrochlorotiazyd, wzrost miana przeciwciał przeciwjądrowych
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>		Zapalenie wątroby cholestatyczne lub cytolityczne (zgon należy do rzadkich wyjątków), wzrost aktywności enzymów wątrobowych i(lub) zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej Kamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego spowodowane przez hydrochlorotiazyd		Ostra niewydolność wątroby, żółtaczką cholestatyczną, uszkodzenie hepatocytów
<u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u>		Przemijająca impotencja erekcyjna		Obniżenie libido, ginekomastia
<u>Zaburzenia psychiczne</u>		Obniżony nastrój, apatia, lęk, pobudliwość nerwowa, zaburzenia snu, w tym senność we dnie		Splątanie, niepokój, zaburzenia uwagi

4.9 Przedawkowanie

Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą być m.in.: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (z wyraźną hipotensją, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia świadomości, w tym śpiączka, drgawki pochodzenia mózgowego, niedowłady i porażenna niedrożność jelit.

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu może wywołać ostre zatrzymanie moczu u pacjentów predysponowanych do takiego powikłania (np. z rozrostem gruczołu krokowego).

Pacjenta należy dokładnie monitorować oraz poddać leczeniu objawowemu i wspomagającemu. Stosuje się głównie detoksyfikację (płukanie żołądka, podanie środków absorbujących) i przywrócenie stabilności hemodynamicznej, w tym podanie agonistów receptorów α_1 -adrenergicznych lub angiotensyny II (amidu angiotensyny). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: ramipryl i diuretyki, kod ATC C09BA05

Mechanizm działania

Ramipryl

Ramiprylat, aktywny metabolit proleku – ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: konwertaza angiotensyny; kininaza II). W osoczu i tkankach enzym katalizuje konwersję angiotensyny I do aktywnej substancji zwężającej naczynia – angiotensyny II, jak również katalizuje rozpad bradykininy, aktywnego związku rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszenie wytwarzania angiotensyny II i hamowanie rozpadu bradykininy prowadzi do rozszerzenia naczyń.

Ponieważ angiotensyna II pobudza ponadto uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje spadek wydzielania aldosteronu. Przeciętą odpowiedź na monoterapię inhibitorem ACE bywa słabsza u pacjentów rasy czarnej (afro-karaibskich) z nadciśnieniem tętniczym (populacja zwykle z nadciśnieniem z niskim stężeniem reniny) niż u chorych innych ras.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tej grupy leków moczopędnych nie jest w pełni poznany. Hamują one wchłanianie zwrotne sodu i chlorków w kanalikule dystalnym. Zwiększonemu wydalaniu nerkowemu tych jonów towarzyszy wzrost diurezy (na skutek osmotycznego wiązania wody). Zwiększa się także wydalanie potasu i magnezu, natomiast zmniejsza wydalanie kwasu moczowego. Mechanizmami działania obniżającego ciśnienie krwi mogą być: modyfikacja gospodarki jonami sodu, zmniejszenie ilości wody pozakomórkowej i objętości osocza, zmiana oporu naczyń nerkowych oraz osłabiona odpowiedź na noradrenalinę i angiotensynę II.

Efekty farmakodynamiczne

Ramipryl

Podanie ramiprylu powoduje wyraźny spadek obwodowego oporu tętniczego. Na ogół nie ma poważnych zmian nerkowego przepływu osocza ani wskaźnika przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate*, GFR). Podanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia w pozycji leżącej i stojącej, bez kompensacyjnego przyspieszenia czynności serca.

U większości pacjentów początek działania obniżającego ciśnienie pojedynczej dawki ramiprylu staje się widoczny po upływie 1–2 godzin od podania doustnego. Maksymalny efekt działania po podaniu pojedynczej dawki doustnej występuje zwykle w 3–6 godzin po zastosowaniu leku; działanie obniżające ciśnienie utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny.

Maksymalny efekt obniżający ciśnienie ciągłego leczenia ramiprylem jest na ogół widoczny po 3–4 tygodniach. Wykazano stałość działania przeciwnadciśnieniowego w warunkach leczenia długoterminowego, trwającego dwa lata.

Nagłe odstawienie ramiprylu nie powoduje szybkiego i nadmiernego wzrostu ciśnienia krwi (zjawiska z odbicia).

Hydrochlorotiazyd

Po podaniu hydrochlorotiazydu początek diurezy występuje w ciągu dwóch godzin, maksymalny efekt działania – po około czterech godzinach i działanie utrzymuje się przez około 6–12 godzin.

Początek działania obniżającego ciśnienie występuje po 3–4 dniach i działanie może utrzymywać się aż do 7 dni po odstawieniu leku.

Obniżeniu ciśnienia towarzyszy nieznaczne zwiększenie ilości przesącza kłębuszkowego, oporu naczyń nerkowych i aktywności reninowej osocza.

Równoczesne podawanie ramiprylu i hydrochlorotiazydu

W badaniach klinicznych stwierdzono, że takie skojarzenie powoduje większy spadek ciśnienia krwi niż stosowanie każdego z tych leków w monoterapii. Przepuszczalnie dzięki blokadzie układu renina–angiotensyna–aldosteron, dodanie ramiprylu do hydrochlorotiazydu powoduje tendencję do odwracania utraty potasu związanej z takimi diuretykami. Skojarzenie inhibitora ACE z diuretykiem tiazydowym wywołuje wpływ synergiczny na ciśnienie krwi oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia hipokaliemii powodowanej przez sam diuretyk.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka i metabolizm

Ramipryl

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl wchłania się szybko z przewodu pokarmowego i w ciągu godziny osiąga stężenie maksymalne w osoczu. Na podstawie ilości odzyskiwanej z moczu ustalono, że wskaźnik wchłaniania wynosi co najmniej 56% i nie zmienia się znacząco w obecności pokarmu w przewodzie pokarmowym. Biodostępność aktywnego metabolitu, ramiprylatu, po podaniu doustnym 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Ramiprylat, jedyny aktywny metabolit ramiprylu, osiąga stężenie maksymalne w osoczu 2–4 godziny po przyjęciu ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu po podawaniu raz na dobę zwykłych dawek ramiprylu występuje po około czterech dobach leczenia.

Dystrybucja

Około 73% ramiprylu i około 56% ramiprylatu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylatu, reszta do estru i kwasu diketopiperazynowego oraz do glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Eliminacja

Metabolity ulegają wydaleniu głównie przez nerki. Stężenie ramiprylatu w osoczu obniża się w sposób wielofazowy. Z powodu silnego, wysycającego miejsca wiązania z ACE i powolnej dysocjacji połączenia z enzymem, ramiprylat cechuje wydłużona faza końcowej eliminacji przy bardzo małych stężeniach w osoczu. Stwierdzono, że po wielu dniach dawkowania ramiprylu raz na dobę, efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13–17 godzin dla dawek 5–10 mg i jest dłuższy dla mniejszych dawek: 1,25–2,5 mg. Różnica ta wiąże się z pojemnością saturacji enzymu dla wiązania ramiprylatu. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej nie wykrywa się ramiprylu ani metabolitów leku w mleku matki. Efekt dawek wielokrotnych nie jest jednak znany.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Nerkowe wydalenie ramiprylatu jest obniżone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Wynika stąd podwyższenie stężenia ramiprylatu w osoczu, obniżające się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu spowalnia się na skutek obniżenia aktywności esteraz wątrobowych i stężenie ramiprylu w osoczu wzrasta. Stężenia maksymalne ramiprylatu u takich pacjentów nie różni się jednak od występującego u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Po podaniu doustnym około 70% hydrochlorotiazydu wchłania się z przewodu pokarmowego. Hydrochlorotiazyd osiąga stężenie maksymalne w osoczu w ciągu 1,5–5 godzin.

Dystrybucja

Białka osocza wiążą 40% hydrochlorotiazydu.

Metabolizm

Hydrochlorotiazyd ulega minimalnemu, nieznaczącemu metabolizmowi wątrobowemu.

Eliminacja

Hydrochlorotiazyd jest eliminowany prawie całkowicie (> 95%) w postaci niezmienionej przez nerki; 50–70% pojedynczej dawki doustnej ulega eliminacji w ciągu 24 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 5–6 godzin.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Nerkowe wydalenie hydrochlorotiazydu obniża się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Klirens nerkowy hydrochlorotiazydu jest proporcjonalnie związany z klirensem kreatyniny. To powoduje wzrost stężenia hydrochlorotiazydu w osoczu, obniżający się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

U chorych z marskością wątroby farmakokinetyka hydrochlorotiazydu nie zmienia się znacząco. Nie badano farmakokinetyki tego tiazydu u chorych z niewydolnością serca.

Ramipryl i hydrochlorotiazyd

Równoczesne podawanie ramiprylu i hydrochlorotiazydu nie wpływa na ich biodostępność. Produkt złożony można uważać za równoważnik biologiczny produktów zawierających jeden składnik.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U szczurów i myszy skojarzenie ramiprylu i hydrochlorotiazydu nie powoduje ostrej toksyczności aż do dawki 10 000 mg/kg. Badania nad wpływem powtarzanych dawek, przeprowadzone u szczurów i małp, wykazały jedynie zaburzenia równowagi elektrolitowej.

Nie prowadzono badań nad działaniem mutagennym i rakotwórczym tego skojarzenia leków, ponieważ badania indywidualnych składników produktu nie wykazały żadnego ryzyka.

W badaniach nad reprodukcją u szczurów i królików stwierdzono, że takie skojarzenie leków jest trochę bardziej toksyczne niż każdy pojedynczy składnik, ale w żadnym z badań nie zaobserwowano działania teratogennego produktu złożonego.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.3 Okres ważności

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

{Telefon}

{Faks}

{e-mail}

8 NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

TRITAZIDE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2,5 mg/12,5 mg tabletki

TRITAZIDE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg/12,5 mg tabletki

TRITAZIDE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg/25 mg tabletki

[Patrz Aneks I – do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

ramipryl + hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

{Telefon}

{Faks}

{e-mail}

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PISMEM BRAILLE’A
--

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TRITAZIDE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2,5 mg/12,5 mg tabletki

TRITAZIDE i nazwy produktów powiązanych (patrz Aneks I) 5 mg/12,5 mg tabletki

TRITAZIDE i nazwy produktów powiązanych (patrz Aneks I) 5 mg/25 mg tabletki

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

ramipryl + hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa}

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

:

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

TRITAZIDE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2,5 mg/12,5 mg tabletki
TRITAZIDE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg/12,5 mg tabletki
TRITAZIDE i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg/25 mg tabletki
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

ramipryl + hydrochlorotiazyd

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek TRITAZIDE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku TRITAZIDE
3. Jak stosować lek TRITAZIDE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek TRITAZIDE
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK TRITAZIDE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek TRITAZIDE jest skojarzeniem dwóch leków, noszących nazwy: ramipryl i hydrochlorotiazyd.

Ramipryl należy do grupy leków nazywanych inhibitorami ACE (inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę). Sposób działania ramiprylu:

- Zmniejsza w organizmie wytwarzanie substancji mogących podwyższać ciśnienie krwi.
- Rozluźnia i rozszerza naczynia krwionośne.
- Ułatwia sercu pompowanie krwi w organizmie.

Hydrochlorotiazyd należy do grupy leków nazywanych tiazydowymi lekami moczopędnymi lub „tabletkami odwadniającymi”. Działa przez zwiększanie ilości wydalanej wody (zwiększa ilość moczu) i w taki sposób obniża ciśnienie krwi.

Lek TRITAZIDE stosuje się w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Dwie substancje czynne działają razem, aby obniżyć ciśnienie krwi. Stosuje się je razem, jeśli leczenie tylko jednym lekiem nie przynosi korzystnego efektu.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU TRITAZIDE

Kiedy nie należy stosować leku TRITAZIDE:

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na ramipryl, hydrochlorotiazyd lub którykolwiek z pozostałych składników leku TRITAZIDE (patrz punkt 6).

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na leki podobne do leku TRITAZIDE (inne inhibitory ACE lub pochodne sulfonamidowe). Objawami reakcji uczuleniowej (alergiczej) mogą być: wysypka, trudności w połykaniu lub oddychaniu, obrzęk ust, twarzy, gardła lub języka.
- Jeśli u pacjenta wystąpiła kiedykolwiek ciężka reakcja alergiczna nazywana „obrzękiem naczynioruchowym”. Do jej objawów należą: świąd, pokrzywka, czerwone plamy na dłoniach, stopach i gardle, obrzęk gardła i języka, obrzęki w okolicy oczu i ust, trudności w oddychaniu i połykaniu.
- Jeśli u pacjenta wykonywano dializę lub inny typ filtracji krwi. W zależności od rodzaju używanego aparatu, leku TRITAZIDE może nie być odpowiednim lekiem.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono ciężką chorobę wątroby.
- Jeśli u pacjenta we krwi stwierdzono nieprawidłowe ilości takich substancji, jak wapń, potas, sód.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono choroby nerek, związane ze zmniejszonym dopływem krwi do nerki (zwężenie tętnicy nerkowej).
- W okresie **ostatnich sześciu miesięcy ciąży** (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”).
- W okresie karmienia piersią (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”).

Jeśli zachodzi którakolwiek z powyższych sytuacji, nie należy stosować leku TRITAZIDE. W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy skontaktować się z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania leku TRITAZIDE.

Kiedy należy zachować szczególną ostrożność stosując lek TRITAZIDE

Przed zastosowaniem leku TRITAZIDE, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą:

- Jeśli u pacjenta występują choroby serca, wątroby lub nerek.
- Jeśli u pacjenta niedawno nastąpiła utrata znacznej ilości elektrolitów lub płynów (poprzez wymioty, biegunkę, większą niż zwykle potliwość, stosowanie diety zawierającej mało soli przyjmowanie diuretyków (leków moczopędnych) przez dłuższy czas lub dializy).
- Jeśli pacjent może być poddany leczeniu zmniejszającemu reakcje alergiczne na jad pszczoł lub żmij (odczulanie).
- Jeśli pacjent ma otrzymać leki stosowane w znieczuleniu. Mogą być one stosowane w czasie zabiegów operacyjnych lub stomatologicznych. Konieczne może być zaprzestanie leczenia lekiem TRITAZIDE na dzień przed zabiegiem; w razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono wysokie stężenie potasu we krwi (w wynikach badań krwi).
- Jeśli pacjent choruje na kolagenozę, na przykład na twardzinę lub toczeń rumieniowaty układowy.
- Należy poinformować lekarza w przypadku obecnej bądź planowanej ciąży. Nie zaleca się stosowania leku TRITAZIDE w okresie pierwszych 3 miesięcy ciąży, a powyżej trzeciego miesiąca ciąży lek może istotnie wpłynąć szkodliwie na dziecko, patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”).

Dzieci

Nie zaleca się stosowania leku TRITAZIDE u dzieci i młodzieży do 18. roku życia ze względu na brak informacji dotyczących stosowania leku w tej populacji chorych.

Jeżeli zachodzi którakolwiek z powyższych sytuacji (lub istnieją co do tego wątpliwości), przed rozpoczęciem przyjmowania TRITAZIDE należy skontaktować się z lekarzem.

Stosowanie leku TRITAZIDE z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty (także lekach ziołowych). Lek TRITAZIDE może wpływać na działanie innych leków, a inne leki mogą wpływać na działanie leku TRITAZIDE.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu poniższych leków. Mogą one zmniejszyć efekt działania leku TRITAZIDE

- Leki stosowane przeciwbólowo i przeciwzapalnie (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne [NLPZ], takie jak ibuprofen lub indometacyna i aspiryna).
- Leki stosowane w leczeniu niskiego ciśnienia tętniczego, wstrząsu, niewydolności serca, astmy lub alergii, takie jak efedryna, noradrenalina lub adrenalina. Konieczne będzie sprawdzenie ciśnienia tętniczego przez lekarza.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu poniższych leków. Mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w przypadku stosowania razem z lekiem TRITAZIDE:

- Leki stosowane przeciwbólowo i przeciwzapalnie (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne [NLPZ], takie jak ibuprofen lub indometacyna i aspiryna).
- Leki, które mogą zmniejszać ilość potasu we krwi. Są to m.in. leki stosowane w zaparciu, leki moczopędne (odwadniające), amfoterycyna B (używana w zakażeniach grzybiczych) i ACTH (hormon podawany w badaniu oceniającym, czy gruczoły nadnerczowe działają właściwie).
- Leki stosowane w leczeniu nowotworów (chemioterapia).
- Leki stosowane w chorobach serca, w tym w zaburzeniach rytmu.
- Leki zapobiegające odrzuceniu przeszczepu narządów, takie jak cyklosporyna.
- Diuretyki (leki moczopędne), takie jak furosemid.
- Leki, podwyższające stężenie potasu we krwi, takie jak spironolakton, triamteren, amylorid i sole potasu i heparyna (lek rozrzedzający krew).
- Steroidowe leki przeciwzapalne, takie jak prednizolon.
- Preparaty wapnia.
- Allopurinol (stosowany do obniżenia stężenia kwasu moczowego we krwi).
- Prokainamid (stosowany w zaburzeniach rytmu serca)
- Cholestyramina (zmniejszająca ilość tłuszczów, tj. lipidów, we krwi).
- Karbamazepina (w leczeniu padaczki).

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu poniższych leków. Ich działanie może być zmienione podczas stosowania leku TRITAZIDE

- Leki przeciwcukrzycowe takie, jak leki doustne obniżające stężenie glukozy we krwi i insulina. TRITAZIDE może obniżać stężenie glukozy we krwi. Podczas stosowania leku TRITAZIDE należy regularnie kontrolować poziom glukozy we krwi.
- Lit (stosowany w chorobach psychiatrycznych). Lek TRITAZIDE może zwiększać stężenie litu we krwi. Należy ściśle kontrolować stężenie litu we krwi.
- Leki działające rozkurczowo na mięśnie.
- Chinina (w leczeniu malarii).
- Leki zawierające jod: mogą być stosowane w badaniach rentgenowskich – tradycyjnych i podczas tomografii komputerowej w szpitalu.
- Penicylina (w zakażeniach).
- Leki zmniejszające krzepliwość krwi, przyjmowane doustnie, takie jak warfaryna.

Jeżeli zachodzi którakolwiek z powyższych sytuacji (lub istnieją co do tego wątpliwości), przed rozpoczęciem przyjmowania leku TRITAZIDE należy skontaktować się z lekarzem.

Testy

Przed zastosowaniem leku, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- Planowane jest wykonanie testu oceniającego czynność przytarczyc. Lek TRITAZIDE może wpływać na wynik testu.
- Pacjent uprawia sport zawodowo i może się spodziewać testu antydopingowego. Lek TRITAZIDE może powodować dodatni wynik.

Stosowanie leku TRITAZIDE z jedzeniem i alkoholem

- Picie alkoholu w czasie przyjmowania leku TRITAZIDE może wywołać zawroty głowy i uczucie oszołomienia. W razie wątpliwości dotyczących ilości alkoholu dozwolonych podczas przyjmowania TRITAZIDE należy porozmawiać z lekarzem na temat możliwości sumowania się działania leków obniżających ciśnienie tętnicze i alkoholu.
- Lek TRITAZIDE może być przyjmowany podczas lub niezależnie od posiłku.

Ciąża i karmienie piersią

Należy poinformować lekarza jeśli podejrzewa się (bądź planuje) ciążę. Nie zaleca się stosowania leku TRITAZIDE w okresie pierwszych 12 tygodni ciąży. Nie wolno stosować tego leku po 13. tygodniu ciąży, gdyż może szkodliwie wpłynąć na dziecko.

W przypadku zajścia w ciążę w czasie przyjmowania leku TRITAZIDE należy natychmiast poinformować lekarza. Zalecana jest zmiana sposobu leczenia przed planowaną ciążą.

Nie należy przyjmować TRITAZIDE w okresie karmienia piersią.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Podczas stosowania leku TRITAZIDE mogą występować zawroty głowy. Ryzyko wystąpienia zawrotów głowy jest wyższe na początku przyjmowania leku TRITAZIDE oraz po zwiększeniu dawki. Jeżeli występują zawroty głowy, nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych ani nie posługiwać się narzędziami i nie obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

3. JAK STOSOWAĆ LEK TRITAZIDE

Lek TRITAZIDE należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Stosowanie leku

- Lek TRITAZIDE należy przyjmować doustnie, codziennie o tej samej porze, najlepiej rano.
- Tabletki należy połykać, popijając płynem.
- Nie rozkruszać ani nie gryźć tabletek.

Dawkowanie

Leczenie nadciśnienia tętniczego

Lekarz będzie korygował dawkę aż uzyska właściwą kontrolę ciśnienia krwi.

Osoby w podeszłym wieku

Lekarz zmniejszy dawkę początkową i będzie powoli korygował leczenie.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku TRITAZIDE

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku TRITAZIDE należy niezwłocznie powiadomić lekarza lub zgłosić się na oddział pomocy doraźnej najbliższego szpitala. Nie prowadzić samochodu; pacjenta powinna zawieźć inna osoba lub należy wezwać karetkę. Należy wziąć ze sobą opakowanie leku, dzięki czemu lekarz będzie wiedział, jakie to były tabletki.

Pominięcie zastosowania dawki leku TRITAZIDE

- W razie pominięcia dawki należy przyjąć kolejną planowaną dawkę.
- Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek TRITAZIDE może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W razie zauważenia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych, należy przerwać leczenie TRITAZIDE i natychmiast skontaktować się z lekarzem – szybkie leczenie może być niezbędne:

- Obrzęk twarzy, warg lub gardła utrudniający połykanie lub oddychanie, jak również swędzenie i wysypka. Mogą to być oznaki ciężkiej reakcji alergicznej na lek TRITAZIDE.
- Ciężkie odczyny skórne, w tym wysypka, owrzodzenia w jamie ustnej, pogorszenie wcześniej istniejącej choroby skóry, zaczerwienienie, powstawanie pęcherzyków lub oddzielanie się skóry (jak w zespole Stevensa–Johnsona, toksycznej martwicy rozplywnej naskórka lub rumieniu wielopostaciowym).

W razie wystąpienia poniższych zmian należy natychmiast poinformować lekarza:

- Przyspieszona czynność serca, niemiernowite lub silne uderzenia serca (palpitacje), ból w klatce piersiowej, wrażenie ciasnoty w klatce piersiowej lub cięższe zaburzenia krążenia, w tym zawał serca lub udar mózgu.
- Dusznność, kaszel lub gorączka trwająca 2 do 3 dni i zmniejszone łaknienie. Mogą to być oznaki problemów oddechowych, w tym zapalenia płuc.
- Łatwiejsze siniaczenie się, krwawienie trwające dłużej niż zwykle, jakiegokolwiek krwawienie (np. z dziąseł), powstawanie purpurowych plamek lub plam (wybroczyn) na skórze; ponadto większa niż zwykle skłonność do zakażeń, ból gardła i gorączka, uczucie zmęczenia, omdlenia, zawroty głowy lub bladeść skóry. Mogą to być oznaki choroby krwi lub szpiku kostnego.
- Silne bóle w nadbrzuszu, które mogą promieniować do pleców. Mogą to być oznaki zapalenia trzustki.
- Gorączka, dreszcze, łatwe męczenie się, utrata apetytu, bóle w nadbrzuszu, nudności, zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczką). Mogą to być oznaki choroby wątroby, takiej jak zapalenie lub uszkodzenie.

Inne działania niepożądane:

Należy poinformować lekarza, jeśli któryś z poniższych objawów znacznie się nasili lub utrzymuje się dłużej niż kilka dni

Częste (występują u mniej niż 1 na 10 pacjentów)

- Bóle głowy, uczucie osłabienia i zmęczenia

- Zawroty głowy. Zdarzają się częściej na początku stosowania leku TRITAZIDE lub tuż po zwiększeniu dawki
- Suchy drażniący kaszel lub zapalenie oskrzeli
- Badanie krwi wykazuje wyższe niż zwykle stężenie glukozy. Jeśli chorujesz na cukrzycę, może one ulec pogorszeniu.
- Badanie krwi wykazuje większe niż zwykle stężenie kwasu moczowego lub tłuszczów (lipidów)
- Bolesność, zaczerwienienie i obrzęk stawów

Niezbyt częste (występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów)

- Wysypka z uniesieniem tej okolicy skóry lub bez uniesienia
- Napadowe zaczerwienienie twarzy i szyi, omdlenia, hipotensja (nieprawidłowo niskie ciśnienie krwi), zwłaszcza przy szybkim wstawaniu lub siadaniu
- Kłopoty z zachowaniem równowagi (zawroty głowy)
- Świąd i niezwykle wrażenia skórne, takie jak drętwienie, mrowienie, kłucie, palenie lub cierpienie (parestezje)
- Utrata lub zmiana odczuwania smaku
- Kłopoty ze snem
- Obniżenie nastroju, lęk, większa niż zwykle nerwowość lub rozdrażnienie
- Zatkany nos, zapalenie zatok przynosowych, duszność
- Zapalenie dziąseł, obrzęk warg
- Zaczerwienienie, świąd lub łzawienie oczu, obrzęk powiek
- Dzwonienie w uszach
- Niewyraźne widzenie
- Łysienie
- Bóle w klatce piersiowej
- Bóle mięśni
- Zaparcie, bóle w nadbrzuszu lub w całej jamie brzusznej
- Niestrawność lub nudności
- Oddawanie większej niż zwykle ilości moczu w ciągu doby
- Potliwość większa niż zwykle lub pragnienie
- Brak lub zmniejszenie apetytu (anoreksja), zmniejszenie łaknienia
- Przyspieszone lub nieregularne bicie serca
- Obrzęki kończyn. Może to być oznaka większego niż zwykle zatrzymywania wody w organizmie
- Gorączka
- Osłabienie sprawności seksualnej u mężczyzn
- W morfologii krwi zmniejszenie liczby erytrocytów, leukocytów lub płytek krwi i obniżenie stężenia hemoglobiny
- W badaniach krwi zmiany wskazujące na zaburzenia czynności wątroby, trzustki lub nerek
- W badaniach krwi mniej potasu niż zwykle.

Bardzo rzadkie (występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

- Nudności, biegunka lub zgaga
- Zaczerwienienie i obrzęk języka lub suchość w jamie ustnej
- W badaniach krwi więcej potasu niż zwykle.

Inne zgłaszane działania niepożądane:

W przypadku, gdyby jakikolwiek z poniżej wymienionych objawów stał się ciężki lub utrzymywał się dłużej niż kilka dni, należy poinformować lekarza:

- Trudności w skupianiu uwagi, niepokój lub splątanie
- Zmiana barwy oziębionych palców rąk i stóp, następnie, po ich ogrzaniu, mrowienie i ból. Może to być zjawisko Raynauda
- Powiększenie piersi u mężczyzn

- Zakrzepcy
- Zaburzenia słuchu
- Wydzielanie mniejszej ilości łez
- Widzenie na żółto
- Odwodnienie
- Obrzęk, ból i zaczerwienienie policzka (zapalenie ślinianki)
- Obrzęk jelita, nazywany obrzękiem naczynioruchowym jelit, powodujący takie objawy, jak ból brzucha, wymioty i biegunka
- Większa niż zwykle wrażliwość na promienie słoneczne
- Intensywne łuszczenie się skóry, swędząca wysypka grudkowa lub inne odczyny skórne, takie jak czerwona wysypka na twarzy lub czole
- Wysypka lub siniaczenie się skóry
- Plamy na skórze i chłodne kończyny
- Zmiany paznokci (np. luźne umocowanie lub oddzielanie się płytki od łoża paznokcia)
- Sztywność mięśniowo-szkieletowa lub niemożność poruszania żuchwą (tężyczka)
- Osłabienie lub skurcze mięśni
- Zmniejszenie pożądania seksualnego u mężczyzn i kobiet
- Obecność krwi w moczu (krwiomocz). Może to być oznaka choroby nerek (śródmiaższowe zapalenie nerek)
- Cukier w moczu (cukromocz)
- W morfologii krwi zwiększona liczba pewnego rodzaju leukocytów (kwasochłonnych, tj. eozynofilia)
- W morfologii krwi zbyt mała liczba komórek (pancytopenia)
- Zmiana ilości takich jonów we krwi, jak sód, wapń, magnez i chlorki
- Spowolnienie lub zaburzenia odruchów
- Zmiana odczuwania woni
- Utrudnienie oddychania lub nasilenie astmy

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w tej ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TRITAZIDE

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek TRITAZIDE

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Jak wygląda lek TRITAZIDE i co zawiera opakowanie leku

Tabletki

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

{Nazwa i adres}

{Telefon}
{Faks}
{e-mail}

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Ekonomicznego pod następującymi nazwami:

Austria:

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

Bułgaria:

Tritace 2,5 Plus 2,5 mg/12,5 mg таблетки, Tritace 5 Plus 5 mg/25 mg таблетки

Cypr:

Triatec Plus 5 mg/25 mg δισκία

Republika Czeska

TRITAZIDE 2,5 mg/12,5 mg tablety, TRITAZIDE 5 mg/25 mg tablety

Dania:

Triatec Comp 5 mg/25 mg tabletter

Estonia:

Cardace Comp 2,5 mg/12,5 mg tabletid
Cardace Plus 5 mg/25 mg tabletid

Finlandia:

Cardace Comp 2,5 mg/12,5 mg tabletit

Francja:

Cotriatec 5 mg/25 mg comprimés

Niemcy:

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

Grecja:

Triatec Plus 2,5 mg/12,5 mg δισκία, Triatec Plus 5 mg/25 mg δισκία

Węgry:

Tritace HCT 2,5 mg/12,5 mg tableta, Tritace HCT 5 mg/25 mg tableta
Ramiwin HCT 2,5 mg/12,5 mg tableta, Ramiwin HCT 5 mg/25 mg tableta

Irlandia:

TRITAZIDE tablets 2,5 mg/12,5 g

Włochy:

Triatec HCT 2,5 mg/12,5 mg compresse, Triatec HCT 5 mg/25 mg compresse
Ramipryl E Idrocloritiazide sanofi-aventis 2,5 mg/12,5 mg compresse
Ramipryl 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

Luksemburg:

TRITAZIDE 5/25 mg tabletten/comprimés/Tabletten

Holandia:

TRITAZIDE 5 mg/25 mg tabletten

Polska:

Tritace 2,5 Comb 2,5 mg/12,5 mg tabletki, Tritace 5 Comb 5 mg/25 mg tabletki

Portugalia:

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

Rumunia:

Tritace 2,5 Plus 2,5 mg/12,5 mg comprimate, Tritace 5 Plus 5 mg/25 mg comprimate

Republika Słowacka:

TRITAZIDE 2,5 mg/12,5 mg tablety, TRITAZIDE 5 mg/25 mg tablety

Słowenia:

TRITAZIDE 2,5 mg/12,5 mg tablete, TRITAZIDE 5 mg/25 mg tablete

Szwecja:

Triatec Comp Mite 2,5 mg/12,5 mg tabletter, Triatec Comp 5 mg/25 mg tabletter

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Niniejsza ulotka nie zawiera wszystkich informacji o leku. W razie pytań lub wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.