

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMELE FARMACEUTICE, CONCENTRAȚIILE,
CĂILE DE ADMINISTRARE ALE MEDICAMENTELOR, DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</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/25 mg	Comprimat	Cale orală
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	Comprimat	Cale orală
Belgia	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem Belgia	TRITAZIDE 5 mg – 25 mg, tabletten	5 mg/25 mg	Comprimat	Cale orală
Bulgaria	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main, Germania	TRITACE 2.5 PLUS	2,5 mg/12,5 mg	Comprimat	Cale orală
Bulgaria	SANOFI-AVENTIS BULGARIA EOOD Alexandar Stamboliyski blvd. 103 office building Sofia Tower, fl. 8, Sofia 1303 Bulgaria	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Comprimat	Cale orală
Cipru	SANOFI-AVENTIS CYPRUS LTD 14, Charalambou Mouskou street 2015 – Nicosia Cipru	TRIATEC PLUS	5 mg/25 mg	Comprimat	Cale orală
Republica Cehă	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 2590/33c 16000 Praha 6 Republica Cehă	TRITAZIDE 2.5/12.5 mg TRITAZIDE 5/25 mg	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Comprimat	Cale orală
Danemarca	sanofi-aventis Denmark A/S	TRIATEC COMP	5 mg/25 mg	Comprimat	Cale orală

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
	Slotsmarken 13 2970 Hørsholm Danemarca				
Estonia	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH 65926 Frankfurt am Main Germania	CARDACE COMP	2,5 mg/12,5 mg	Comprimat	Cale orală
Estonia	SANOFI-AVENTIS ESTONIA OÜ Pärnu mnt. 139 E/2 11317 Tallinn Estonia	CARDACE PLUS	5 mg/25 mg	Comprimat	Cale orală
Finlanda	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Finlanda	CARDACE COMP	2,5 mg/12,5 mg	Comprimat	Cale orală
Franța	SANOFI-AVENTIS France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris Franța	COTRIATEC	5 mg/12,5 mg	Comprimat	Cale orală
Germania	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Germania	Delix 2.5 plus Delix 5 plus	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Comprimat	Cale orală
Germania	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Germania	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	Comprimat	Cale orală
Germania	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Germania	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	Comprimat	Cale orală
Germania	AstraZeneca GmbH	Vesdil 2.5 Plus	2,5 mg/12,5 mg	Comprimat	Cale orală

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Germania	Vesdil 5 Plus	5 mg/25 mg		
Grecia	SANOFI-AVENTIS AEBE 348, Syggrou Avenue Building A 176-74 Kallithea Grecia	TRIAEC PLUS TRIAEC PLUS	2,5 mg /12,5 mg 5 mg/25 mg	Comprimat	Cale orală
Ungaria	SANOFI-AVENTIS PRIVATE CO LTD H-1045 Budapest Tó u. 1.-5. Ungaria	TRITACE HCT 2.5/12.5 Tabletta TRITACE HCT 5/25 Tabletta	2,5 mg /12,5 mg 5 mg/25 mg	Comprimat	Cale orală
Ungaria	Zentiva HU Kft Népfürdő u.22 1138 Budapest Ungaria	RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 2.5 mg/12.5 mg RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 5 mg/25 mg	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Comprimat	Cale orală
Islanda	-				
Irlanda	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanda	TRITAZIDE Tablets 2.5 mg/12.5 mg	2,5 mg/12,5 mg	Comprimat	Cale orală
Italia	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Italia	TRIAEC HCT 2.5 TRIAEC HCT 5	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Comprimat	Cale orală
Italia	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Italia	RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 2.5 mg/12.5 mg RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 5 mg/25 mg	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Comprimat	Cale orală

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Italia	AstraZeneca S.p.A Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (MI) Italia	UNIPRIL DIUR 2.5 mg + 12.5 mg compresse UNIPRILDIUR 5 mg + 25 mg comprese	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Comprimat	Cale orală
Italia	POLIFARMA SPA Viale dell'Arte 69 00144 Roma Italia	IDROQUARK IDROQUARK	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Comprimat	Cale orală
Letonia	-				
Lituania	-				
Luxemburg	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem Belgia	TRITAZIDE	5 mg/25 mg	Comprimat	Cale orală
Malta	-				
Olanda	SANOFI-AVENTIS NETHERLANDS B.V. Kampenringweg 45 D-E (toren D en E) NL-2803 PE Gouda Olanda P.O. Box 2043 NL-2800 BD Gouda Olanda	TRITAZIDE Tabletten 5 mg/25 mg	5 mg/25 mg	Comprimat	Cale orală
Norvegia	-				
Polonia	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main Germania	TRITACE 2.5 COMB TRITACE 5 COMB	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Comprimat	Cale orală
Portugalia	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos,	RAMICOR D 2.5	2,5 mg/12,5 mg	Comprimat	Cale orală

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
	s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugalia	RAMICOR D 5	5 mg/25 mg		
Portugalia	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugalia	TRIAEC COMPOSTO TRIAEC COMPOSTO FORTE	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Comprimat	Cale orală
România	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Germania	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Comprimat	Cale orală
Slovacia	SANOFI-AVENTIS SLOVAKIA s.r.o., Žilinská 7-9 81105 Bratislava Slovacia	TRITAZIDE TRITAZIDE	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Comprimat	Cale orală
Slovenia	SANOFI-AVENTIS D.O.O. Dunajska cesta 119 1000 Ljubljana Slovenia	TRITAZIDE 2.5 5 mg/12,5 mg tablete TRITAZIDE 5 mg/25 mg tablete	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Comprimat	Cale orală
Spania	-				
Suedia	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma Suedia	TRIAEC COMP MITE TRIAEC COMP	2,5 mg/12,5 mg 5 mg/25 mg	Comprimat	Cale orală
Marea Britanie	-				

ANEXA II

**CONCLUZIILE ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVELE PENTRU MODIFICAREA REZUMATELOR
CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, A ETICHETĂRII ȘI A PROSPECTULUI PREZENTATE
DE CĂTRE EMEA**

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU TRITAZIDE ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (VEZI ANEXA I)

Tritazide conține ramipril, un inhibitor de generația a doua, fără gruparea sulfhidril, al enzimei de conversie a angiotensinei (ACE-I) și hidroclorotiazidă (HCTZ), un diuretic tiazidic. Tritazide a fost inclus în lista de produse pentru armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului inițiată de Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată - Medicamente de uz uman,[CMD(h)] în conformitate cu articolul 30 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare, deoarece produsul medicamentos mai sus menționat nu are același rezumat al caracteristicilor produsului în fiecare din statele membre ale UE, Islanda și Norvegia.

Evaluare critică

O serie de dezacorduri din cadrul informațiilor referitoare la produs privind Tritazide au fost evaluate de către Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman și au fost adoptate informațiile revizuite referitoare la produs. Principalele puncte care au necesitat armonizare au fost următoarele:

4.1 Indicație terapeutică

Combinția este indicată pentru tratamentul hipertensiunii în toate statele membre în care este autorizată, deși se observă că sunt utilizați termeni care includ hipertensiune esențială, hipertensiune arterială și hipertensiune arterială esențială. CHMP a subliniat faptul că această indicație este limitată la hipertensiunea esențială și că poziționarea indicațiilor reprezintă un tratament adjuvant atunci când fiecare monoterapie a eșuat.

Combinția de 2,5 mg/12,5 mg a dus la o scădere mai mare a tensiunii arteriale decât tratamentul cu componentele individuale, iar combinația de 5 mg/25 mg a produs un efect terapeutic mai bun decât dublarea dozei de ramipril la 10 mg.

Luând în considerare faptul că nu poate fi stabilit niciun motiv serios de îngrijorare cu privire la siguranță, eficacitate și efecte adverse clinice pentru combinația ramipril/HCTZ la cei care nu au răspuns la HCTZ și ramipril în monoterapie, CHMP a adoptat următoarele două formulări armonizate pentru indicații:

-Tratamentul hipertensiunii esențiale

-Această combinație cu doze fixe este indicată la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat doar cu ramipril sau doar cu hidroclorotiazidă.

4.2 Doze și mod de administrare

În majoritatea cazurilor, doza inițială este aceeași, dar există diferențe în ceea ce privește titrarea ulterioară (atât în ceea ce privește frecvența creșterii, cât și doza maximă zilnică).

Luând în considerare numărul mic de date din studii care să evalueze pașii de titrare pentru combinație, posologia a fost modificată. CHMP a adoptat formularea armonizată:

„Doza trebuie individualizată în funcție de profilul pacientului (vezi pct. 4.4) și de modul de controlare ai tensiunii arteriale. Administrarea combinației fixe de ramipril și hidroclorotiazidă este, de regulă, recomandată după titrarea dozelor cu una din componentele individuale.

TRITAZIDE și denumirile asociate trebuie administrat inițial în cele mai mici doze disponibile. Dacă este nevoie, doza poate fi crescută progresiv pentru a obține tensiunea arterială dorită; dozele maxime permise sunt de 10 mg de ramipril și de 25 mg de hidroclorotiazidă pe zi”

4.3 Contraindicații

Majoritatea contraindicațiilor sunt legate de utilizarea ramiprilului ca o componentă a Tritazide. La acestea se adaugă contraindicațiile HCTZ. Au existat totuși unele contraindicații ale HCTZ prevăzute în unele rezumate ale caracteristicilor produsului locale, dar care nu au fost propuse în rezumatul caracteristicilor produsului armonizat. Au mai existat și alte contraindicații în rezumatele caracteristicilor produsului locale, cum ar fi hipertensiunea acută sau aldosteronismul primar, dar acestea nu reprezintă contraindicații, ci mai degrabă non-indicații în Europa.

CHMP a adoptat formularea armonizată pentru contraindicațiile:

- *Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare alt inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, hidroclorotiazidă, alte diuretice tiazidice, sulfonamide sau oricare dintre excipienții TRITAZIDE și denumirile asociate (vezi pct. 6.1).*
- *Istoric de angioedem ereditar sau idiopatic*
- *Tratamente extracorporale care duc la contactul dintre sânge și suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5)*
- *Stenoză bilaterală semnificativă de arteră renală sau de arteră renală la un singur rinichi funcțional*
- *Al 2-lea sau al 3-lea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)*
- *Alăptare (vezi pct. 4.6)*
- *Afectarea severă a funcției renale cu clearance-ul creatininei sub 30 ml/min la pacienții fără dializă*
- *Dezechilibre electrolitice relevante clinic care se pot agrava după tratamentul cu TRITAZIDE (vezi pct. 4.4)*
- *Afectarea severă a funcției hepatice, encefalopatia hepatică*

4.4 Atenționări și precauții speciale de utilizare

CHMP a inclus în această sesiune atenționarea cu privire la hiperaldosteronismul primar, adoptând așadar următoarea formulare armonizată: „*Combinarea ramipril + hidroclorotiazidă nu reprezintă o opțiune de tratament pentru hiperaldosteronismul primar. Dacă ramipril + hidroclorotiazidă sunt utilizate la un pacient cu hiperaldosteronism primar, atunci este necesară monitorizarea atentă a nivelului plasmatic de potasiu*”.

CHMP a mai observat, de asemenea, importanța introducerii unui paragraf cu privire la tuse în conformitate cu atenționarea armonizată anterior cu privire la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, fiind de acord, așadar, cu următoarele:

„*Tusea a fost raportată în timpul utilizării inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei. În mod caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispare după întreruperea tratamentului. Tusea indusă de inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei trebuie considerată ca parte a diagnosticului diferențial al tusei*”

CHMP a mai adoptat o formulare armonizată cu privire la sarcină și alăptare în cadrul acestui punct (vezi rezumatul caracteristicilor produsului).

4.5 Interacțiuni

Lista produselor care interacționează sau pot interacționa cu Tritazide este acceptabilă. CHMP a adoptat interacțiunile propuse în cadrul acestui punct.

4.6 Sarcina și alăptarea

CHMP a recomandat o contraindicație doar pentru al doilea și al treilea trimestru de sarcină conform formulării PhVWP cu privire la utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii. Totuși, societatea a contestat această opinie și a propus o contraindicație în timpul sarcinii, bazându-se pe datele din registrul ramiprilului administrat în timpul sarcinii.

Textul acceptat în cadrul PhVWP cu privire la această atenționare nu încurajează și nu propune utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei în timpul primului trimestru de sarcină, ci dimpotrivă, după detectarea sarcinii, medicul care prescrie medicamentul trebuie să întrerupă utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și să administreze, la nevoie, un alt agent antihipertensiv, cât mai curând posibil. Această modificare a textului ar asigura că nu propune un avort artificial imediat, lucru care nu este susținut de experiența clinică acumulată până acum.

În concluzie, CHMP a adoptat o formulare armonizată în conformitate cu formularea din cadrul PhVWP cu privire la utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei în timpul sarcinii. În concluzie, CHMP a adoptat o formulare armonizată conform recomandărilor PhVWP: „*Tritazide nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4) și este contraindicat în timpul trimestrului doi și trei de sarcină (vezi pct. 4.3).*”

Dovezile epidemiologice cu privire la riscul de teratogenitate după expunerea la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, o mică creștere a riscului nu poate fi exclusă Doar atunci când continuarea tratamentului cu inhibitori ai enzimei

de conversie a angiotensinei este considerată a fi esențială, pacientele care planifică sarcina trebuie să-și schimbe tratamentul cu un tratament antihipertensiv alternativ care prezintă un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Atunci când sarcina este diagnosticată, tratamentul cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei trebuie întrerupt imediat și dacă este cazul, se poate începe un tratament alternativ.

Se știe că expunerea la tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei / antagoniști ai receptorilor de angiotensina II (ARAI) din timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină determină fetotoxicitate umană (funcție renală scăzută, oligohidramnios, retard în osificarea craniană) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperkaliemie). (Vezi, de asemenea, pct. 5.3 - „Date preclinice de siguranță”). Dacă are loc expunerea la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei în timpul trimestrului doi de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou-născuții a căror mame au luat inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei trebuie să fie supravegheați atent pentru hipotensiune (vezi, de asemenea, pct. 4.3 și 4.4)”.

MOTIVELE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, A ETICHETĂRII ȘI A PROSPECTULUI:

Întrucât

- obiectivul sesizării a fost armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului;
- rezumatele caracteristicilor produsului, etichetarea și a prospectul propuse de către titularul autorizației de introducere pe piață au fost evaluate pe baza documentației înaintate și a dezbaterii științifice din cadrul Comitetului,

CHMP recomandă modificarea autorizației (autorizațiilor) de introducere pe piață ale cărei (căror) rezumat(e) al(e) caracteristicilor produsului, etichetare și a prospectul sunt stabilite în anexa III pentru Tritazide și denumirile asociate (vezi anexa I).

ANEXA III

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,
ETICHETAREA ȘI PROSPECTU**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TRITAZIDE și numele asociate (vezi Anexa I) 2,5 mg/12,5 mg comprimate

TRITAZIDE și numele asociate (vezi Anexa I) 5 mg/12,5 mg comprimate

TRITAZIDE și numele asociate (vezi Anexa I) 5 mg/25 mg comprimate

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

[A se completa la nivel național]

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

[A se completa la nivel național]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale

Această asociere în doză fixă este indicată la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu irbesartan sau cu hidroclorotiazidă, administrate în monoterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Cale orală

Se recomandă ca TRITAZIDE să fie luat o dată pe zi, la aceeași oră din zi, de obicei dimineața.

TRITAZIDE poate fi luat înainte, în timpul sau după masă, deoarece ingestia de alimente nu modifică biodisponibilitatea acestuia (vezi pct. 5.2).

TRITAZIDE trebuie înghițit cu lichid. Nu trebuie mestecat sau zdrobit.

Adulți

Doza trebuie individualizată în funcție de profilul pacientului (vezi pct. 4.4) și de controlul tensiunii arteriale. Administrarea acestei asocieri în doză fixă de ramipril și hidroclorotiazidă este, de obicei, recomandată după stabilirea treptată a dozei uneia dintre componente.

Tratamentul cu TRITAZIDE trebuie început cu cea mai mică doză disponibilă. Dacă este necesar, doza poate fi crescută progresiv pentru a atinge valoarea țintă a tensiunii arteriale; doza maximă permisă este de 10 mg ramipril și 25 mg hidroclorotiazidă pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți tratați cu un diuretic

Se recomandă precauție la pacienții tratați simultan cu diuretice, deoarece poate să apară hipotensiune arterială după inițierea tratamentului. Trebuie luată în considerare reducerea dozei de diuretic sau întreruperea tratamentului cu acesta înainte de începerea tratamentului cu TRITAZIDE.

Pacienți cu insuficiență renală

TRITAZIDE este contraindicat în insuficiența renală severă, datorită prezenței hidroclorotiazidei în compoziția sa (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3).

Pacienții cu afectare a funcției renale pot necesita doze scăzute de TRITAZIDE. Pacienții cu valori ale clearance-ului creatininei cuprinse între 30 și 60 ml/min trebuie să fie tratați numai cu cea mai mică asociere în doză fixă de ramipril și hidroclorotiazidă după administrarea de ramipril în monoterapie. Doza maximă permisă este de 5 mg ramipril și 25 mg hidroclorotiazidă pe zi.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, tratamentul cu TRITAZIDE trebuie inițiat numai sub supraveghere medicală atentă și dozele maxime zilnice sunt de 2,5 mg ramipril și 12,5 mg hidroclorotiazidă.

TRITAZIDE este contraindicat în insuficiența hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

Doza inițială trebuie să fie mai mică și stabilirea ulterioară treptată a dozei trebuie să se facă mai lent, datorită riscului mai mare de a apărea reacții adverse, în special la pacienți debilitați și cu vârste foarte înaintate.

Copii și adolescenți

Utilizarea TRITAZIDE nu este recomandată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, datorită insuficienței datelor privind siguranța și eficacitatea.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare alt inhibitor al ECA (enzima de conversie a angiotensinei), la hidroclorotiazidă, alte diuretice tiazidice, sulfonamide sau la oricare dintre excipienții TRITAZIDE (vezi pct. 6.1).
- Antecedente de edem angioneurotic (ereditar, idiopatic sau edem angioneurotic anterior la inhibitori ai ECA sau la antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II))
- Tratament extracorporeal ce presupune contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5)
- Stenoză bilaterală semnificativă de arteră renală sau stenoză unilaterală de arteră renală pe rinichi unic funcțional
- Trimestrele 2 și 3 de sarcină (vezi pct. 4.4 și pct. 4.6)
- Alăptare (vezi pct. 4.6)
- Afectare severă a funcției renale cu clearance al creatininei sub 30 ml/min la pacienți nedializați
- Dezechilibre electrolitice semnificative clinic care se pot agrava în urma tratamentului cu TRITAZIDE (vezi pct. 4.4)
- Afectare severă a funcției hepatice, encefalopatie hepatică

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Grupe speciale de pacienți

Sarcină: tratamentul cu inhibitori ai ECA, cum este ramiprilul, sau antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitor al ECA/ARA II este considerată esențială, pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu inhibitori ai ECA/ARA II trebuie oprit imediat, și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și pct. 4.6).

- *Pacienți cu risc deosebit de hipotensiune arterială*

- Pacienți cu activitate crescută a sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Pacienții cu activitate crescută a sistemului renină-angiotensină-aldosteron prezintă risc de scădere pronunțată acută a tensiunii arteriale și de deteriorare a funcției renale, ca rezultat al inhibării ECA, mai ales

dacă un inhibitor al ECA sau un diuretic concomitent este utilizat pentru prima dată sau este la prima creștere a dozei.

Trebuie anticipată activarea semnificativă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron și este necesară supraveghere medicală, inclusiv monitorizarea tensiunii arteriale, de exemplu la:

- pacienți cu hipertensiune arterială severă
- pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă decompensată
- pacienți cu obstacol hemodinamic semnificativ la nivelul tractului de umplere sau de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu stenoza a valvei aortice sau mitrale)
- pacienți cu stenoză unilaterală de arteră renală cu cel de-al doilea rinichi funcțional
- pacienți cu depleție de sare sau de volum, existentă sau pe care o pot dezvolta (inclusiv pacienți tratați cu diuretice)
- pacienți cu ciroză hepatică și/sau ascită
- pacienți supuși unei intervenții chirurgicale majore sau sub anestezie cu medicamente care determină hipotensiune arterială.

În general, se recomandă corectarea deshidratării, hipovolemiei sau depleției de sare înaintea inițierii tratamentului (totuși, la pacienții cu insuficiență cardiacă, necesitatea acestor măsuri corective trebuie evaluată atent față de riscul supraîncărcării volumice).

Intervenții chirurgicale

Se recomandă ca, atunci când este posibil, tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, cum este ramiprilul, să fie întrerupt cu o zi înainte de intervenția chirurgicală.

- *Pacienți cu risc de ischemie cerebrală sau cardiacă în caz de hipotensiune arterială acută*

Faza inițială a tratamentului necesită supraveghere medicală atentă.

- *Hiperaldosteronism primar*

Asocierea ramipril + hidroclorotiazidă nu reprezintă un tratament de alegere pentru hiperaldosteronismul primar. Dacă asocierea ramipril + hidroclorotiazidă este utilizată la un pacient cu hiperaldosteronism primar, este necesară monitorizarea atentă a concentrației plasmatice a potasiului.

- *Pacienți vârstnici*

Vezi pct. 4.2.

- *Pacienți cu afecțiune hepatică*

Dezechilibrele electrolitice datorate tratamentului diuretic, inclusiv cu hidroclorotiazidă, pot determina encefalopatie hepatică la pacienți cu afecțiune hepatică.

Monitorizarea funcției renale

Funcția renală trebuie evaluată înainte și în timpul tratamentului și posologia trebuie ajustată în special în primele săptămâni de tratament. În special, este necesară monitorizare atentă la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2). În acest caz, există riscul de deteriorare a funcției renale, în special la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă sau după transplant renal.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, hidroclorotiazida poate precipita uremia. La pacienții cu deteriorare a funcției renale pot să apară efecte cumulative ale substanței active. Dacă insuficiența renală progresivă devine evidentă, indicată de creșterea azotului non-proteic, este necesară reevaluarea atentă a tratamentului, luând în considerare întreruperea tratamentului cu diuretic (vezi pct. 4.3).

Dezechilibre electrolitice

Ca în cazul tuturor pacienților cărora li se administrează tratament diuretic, trebuie efectuată determinarea electroliților serici la intervale adecvate. Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot determina dezechilibru electrolitic sau de volum (hipopotasemie, hiponatremie și alcaloză hipocloremică). Deși poate să apară hipopotasemie secundară utilizării diureticelor tiazidice, tratamentul simultan cu ramipril poate reduce hipopotasemia indusă de diuretic. Riscul de hipopotasemie este mai mare la pacienții cu ciroză hepatică, la pacienții cu diureză rapidă, la pacienții cărora li se administrează electroliți inadecvat și la pacienții cărora li se administrează tratament simultan cu glucocorticoizi sau ACTH (vezi pct. 4.5). Prima determinare a

concentrațiilor plasmatice ale potasiului trebuie efectuată în prima săptămână după începerea tratamentului. Dacă sunt determinate concentrații plasmatice scăzute ale potasiului, este necesară corectarea lor. Poate să apară hiponatremie de diluție. Scăderea concentrațiilor plasmatice ale sodiului poate fi inițial asimptomatică și, de aceea, este esențială determinarea periodică a acestora. Determinarea trebuie să fie mai frecventă la vârstnici și la pacienții cu ciroză hepatică. S-a arătat că diureticele tiazidice cresc eliminarea urinară a magneziului, care poate determina hipomagneziemie.

Hiperpotasemie

A fost observată hiperpotasemie la unii pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv TRITAZIDE. Pacienții cu risc de a dezvolta hiperpotasemie sunt cei cu insuficiență renală, vârsta > 70 ani, diabet zaharat necontrolat terapeutic sau cei care utilizează săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiul și alte substanțe active care cresc concentrația plasmatică a potasiului sau cei aflați în situații cum sunt: deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică. Dacă utilizarea concomitentă a substanțelor menționate mai sus este considerată adecvată, se recomandă monitorizarea periodică a concentrației plasmatice a potasiului (vezi pct. 4.5).

Encefalopatie hepatică

Dezechilibrele electrolitice datorate tratamentului diuretic, inclusiv cu hidroclorotiazidă, pot determina encefalopatie hepatică la pacienții cu afectare hepatică. În caz de encefalopatie hepatică, tratamentul trebuie imediat întrerupt.

Hipercalcemie

Hidroclorotiazida stimulează reabsorbția renală a calciului și poate determina hipercalcemie. Ea poate interfera cu testele pentru funcția paratiroidiei.

Edem angioneurotic

A fost raportat edem angioneurotic la pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv ramipril (vezi pct. 4.8). În caz de edem angioneurotic, tratamentul cu TRITAZIDE trebuie întrerupt.

Tratamentul de urgență trebuie instituit imediat. Pacientul trebuie ținut sub observație cel puțin 12 până la 24 de ore și externat după rezoluția completă a simptomelor.

A fost raportat edem angioneurotic intestinal la pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv TRITAZIDE (vezi pct. 4.8). Acești pacienți au prezentat durere abdominală (cu sau fără greață sau vărsături).

Reacții anafilactice în timpul desensibilizării

Sub tratament cu inhibitori ai ECA, probabilitatea și severitatea reacțiilor de tip anafilactic și anafilactoid la veninuri de insecte și alți alergeni sunt crescute. Trebuie luată în considerare o întrerupere temporară a tratamentului cu TRITAZIDE înainte de desensibilizare.

Neutropenie/agranulocitoză

Rareori a fost observată neutropenie/agranulocitoză și mielosupresia a fost, de asemenea, raportată. Este recomandată monitorizarea numărului de leucocite pentru a permite depistarea unei posibile leucopenii. Este recomandată monitorizarea mai frecventă în faza inițială a tratamentului și la pacienții cu funcție renală deteriorată, cu boală de collagen concomitentă (de exemplu lupus eritematos sau sclerodermie) și la toți cei tratați cu alte medicamente care pot determina modificări ale compoziției sângelui (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8).

Diferențe etnice

Inhibitorii ECA determină edem angioneurotic cu o rată a frecvenței mai mare la pacienții de culoare comparativ cu ceilalți.

Ca și alți inhibitori ai ECA, ramiprilul poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la populația de culoare comparativ cu ceilalți pacienți, posibil datorită prevalenței mai mari a hipertensiunii arteriale cu hiporeninemie la populația hipertensivă de culoare.

Atleți

Hidroclorotiazida poate pozitiva testele anti-doping.

Efecte metabolice și endocrine

Tratamentul cu tiazide poate să scadă toleranța la glucoză. La pacienții diabetici este necesară ajustarea dozelor de insulină sau de antidiabetice orale. În timpul tratamentului cu tiazide, diabetul zaharat latent poate deveni manifest.

Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale colesterolului și trigliceridelor au fost asociate tratamentului cu diuretice tiazidice. La anumiți pacienți tratați cu tiazide, poate să apară hiperuricemie sau poate fi precipitată guta.

Tuse

A fost raportată tuse asociată cu utilizarea inhibitorilor ECA. Caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și se remite după întreruperea tratamentului. Tusea indusă de inhibitorul ECA trebuie considerată parte a diagnosticului diferențial al tusei.

Altele

Pot să apară reacții de sensibilizare la pacienți cu sau fără antecedente de alergie sau astm bronșic. A fost raportată posibilitatea exacerbării sau activării lupusului eritematos sistemic.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri contraindicate

Tratamentele extracorporeale care presupun contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum sunt dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane de flux crescut (de exemplu membrane din poliacrilonitril) și afereza lipoproteinelor cu densitate scăzută cu dextranulfat datorită riscului crescut de reacții anafilactoide severe (vezi și pct. 4.3). Dacă un astfel de tratament este necesar, trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană pentru dializă sau a unei clase diferite de medicamente antihipertensive.

Precauții pentru utilizare

Săruri de potasiu, heparină, diuretice care economisesc potasiul și alte substanțe active care cresc concentrația plasmatică a potasiului (inclusiv antagoniști ai angiotensinei II, trimetoprim, tacrolimus, ciclosporină): poate să apară hiperpotasemie, de aceea este necesară monitorizarea atentă a concentrației plasmatice a potasiului.

Medicamente antihipertensive (de exemplu diuretice) și alte substanțe cu potențial de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu nitrați, antidepressive triciclice, anestezice, ingestia acută de alcool etilic, baclofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): trebuie anticipată potențarea riscului de hipotensiune arterială (referitor la diuretice, vezi pct. 4.2).

Simpatomimetice vasopresoare și alte substanțe (epinefrină) care pot reduce efectul antihipertensiv al ramiprilului: se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale.

Alopurinol, imunosupresoare, glucocorticoizi, procainamidă, citostatice și alte substanțe care pot modifica numărul celulelor sanguine: probabilitate crescută de reacții hematologice (vezi pct. 4.4).

Săruri de litiu: excreția litiului poate fi redusă de către inhibitorii ECA și, ca urmare, toxicitatea litiului poate fi crescută. Trebuie monitorizată litemia. Utilizarea concomitentă a diureticelor tiazidice poate crește riscul de toxicitate a litiului și poate intensifica riscul deja existent al toxicității litiului la inhibitori ai ECA. Prin urmare, nu se recomandă asocierea ramipril și hidroclorotiazidă cu litiu.

Medicamente antidiabetice, inclusiv insulină: pot să apară reacții hipoglicemice. Hidroclorotiazida poate atenua efectul medicamentelor antidiabetice. Prin urmare, se recomandă monitorizarea deosebit de atentă a glicemiei, în faza inițială a coadministrării.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și acid acetilsalicilic: trebuie anticipată reducerea efectului antihipertensiv al TRITAZIDE. În plus, tratamentul concomitent cu inhibitori ai ECA și AINS poate determina un risc crescut de deteriorare a funcției renale și o creștere a potasemiei.

Anticoagulante orale: efectul anticoagulant poate fi redus datorită utilizării concomitente a hidroclorotiazidei.

Glucocorticoizi, ACTH, amfotericină B, carbenoxolonă, cantități mari de Lemn dulce, laxative (în cazul utilizării prelungite) și alte *medicamente kaliuretice sau care reduc concentrația plasmatică a potasiului*: risc crescut de hipopotasemie.

Medicamente digitale, substanțe active cunoscute a prelungi intervalul QT și antiaritmice: toxicitatea lor proaritmică poate fi crescută sau efectul lor antiaritmice poate fi redus în prezența dezechilibrelor electrolitice (de exemplu hipopotasemie, hipomagneziemie).

Metildopa: posibil hemoliză.

Colestiramină sau alte rășini schimbătoare de ioni administrate enteric: absorbție redusă a hidroclorotiazidei. Diureticele cu structură de sulfonamide trebuie administrate cu cel puțin o oră înainte sau la patru până la șase ore după aceste medicamente.

Relaxante musculare de tip curara: posibilă intensificare și prelungire a efectului de relaxare musculară.

Săruri de calciu și medicamente care cresc concentrația plasmatică a calciului: trebuie anticipată creșterea concentrației plasmatice a calciului în cazul administrării concomitente a hidroclorotiazidei; de aceea, este necesară monitorizarea atentă a concentrației plasmatice a calciului.

Carbamazepină: risc de hiponatremie datorită efectului aditiv cu hidroclorotiazida.

Substanțe de contrast care conțin iod: în caz de deshidratare indusă de diuretice, inclusiv hidroclorotiazidă, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special atunci când sunt utilizate doze importante de substanțe de contrast care conțin iod.

Penicilină: hidroclorotiazida este excretată în tubul distal și reduce excreția penicilinei.

Chinină: hidroclorotiazida reduce eliminarea de chinină.

4.6 Sarcina și alăptarea

TRITAZIDE nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4) și este contraindicat în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Confirmarea epidemiologică în ceea ce privește riscul de teratogenitate după expunerea la inhibitori ai ECA în primul trimestru de sarcină nu a fost convingătoare; totuși, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitor al ECA este considerată esențială, pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ.

Este cunoscut faptul că expunerea la inhibitori ai ECA/antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II) în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (funcție renală redusă, oligohidramnios, osificare întârziată a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi, de asemenea, pct. 5.3 „Date preclinice de siguranță”). Dacă a avut loc expunerea la un inhibitor al ECA în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcției renale și a craniului. Nou-născuții ai căror mame au utilizat inhibitori ai ECA trebuie atent monitorizați pentru hipotensiune arterială, oligurie și hiperpotasemie (vezi, de asemenea, pct. 4.3 și pct. 4.4).

În cazul expunerii prelungite în al treilea trimestru de sarcină, hidroclorotiazida poate determina ischemie feto-placentară și risc de retard de creștere. În plus, în cazul expunerii aproape de termen, au fost raportate

cazuri rare de hipoglicemie și trombocitopenie la nou-născuți. Hidroclorotiazida poate reduce volumul plasmatic, precum și debitul sanguin utero-placentar.

TRITAZIDE este contraindicat în timpul alăptării.

Ramiprilul și hidroclorotiazida sunt eliminate prin laptele matern într-o asemenea cantitate încât este posibilă apariția efectelor la sugar în condițiile în care femeilor care alăptează le sunt administrate doze terapeutice de ramipril și hidroclorotiazidă. Sunt disponibile informații insuficiente privind utilizarea ramiprilului în timpul alăptării și sunt de preferat medicamente antihipertensive alternative cu un profil de siguranță mai bine stabilit pentru folosirea în timpul alăptării, în special când este alăptat un nou-născut prematur sau la termen. Hidroclorotiazida este eliminată prin laptele matern. Utilizarea tiazidelor în timpul alăptării a fost asociată cu scăderea sau chiar oprirea secreției lactate la mamele care alăptează. Pot să apară hipersensibilitate la substanțele active derivate din sulfonamide, hipopotasemie și icter nuclear. Datorită potențialului ambelor substanțe active de a da reacții adverse grave la copiii alăptați la sân, decizia privind întreruperea alăptării sau întreruperea tratamentului trebuie luată ținând cont de importanța acestui tratament la mamă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Unele reacții adverse (de exemplu simptome de scădere a tensiunii arteriale, cum sunt amețelile) pot afecta capacitatea de reacție și concentrare a pacientului și, prin urmare, pot să constituie un risc în situații în care aceste capacități au importanță deosebită (de exemplu manipularea vehiculelor sau utilajelor).

Acestea pot să apară în special la începutul tratamentului sau atunci când se trece de la tratamentul cu alte medicamente la tratamentul cu TRITAZIDE. După prima doză sau după creșterea ulterioară a dozei, nu se recomandă conducerea de vehicule sau folosirea de utilaje timp de câteva ore.

4.8 Reacții adverse

Profilul de siguranță al ramipril + hidroclorotiazidă include reacții adverse ce apar în contextul hipotensiunii arteriale și/sau al depleției de volum datorată diurezei crescute. Substanța activă ramipril poate determina tuse uscată persistentă, în timp ce substanța activă hidroclorotiazidă poate altera metabolismul acidului uric, lipidelor și glucozei. Cele două substanțe active au efecte opuse asupra concentrației plasmatice a potasiului. Reacțiile adverse grave includ edem angioneurotic sau reacție anafilactică, insuficiență renală sau hepatică, pancreatită, reacții cutanate severe și neutropenie/agranulocitoză.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări cardiace</i>		Ischemie miocardică, inclusiv angină pectorală, tahicardie, aritmie, palpitații, edem periferic		Infarct miocardic
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>		Scăderea numărului de leucocite, scăderea numărului de hematii, scăderea hemoglobinei, anemie hemolitică, scăderea numărului		Insuficiența măduvei osoase, neutropenie inclusiv agranulocitoză, pancitopenie, eozinofilie Hemoconcentrație în contextul

		de trombocite		depleției de volum
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Cefalee, amețeli	Vertij, paretezii, tremor, tulburări de echilibru, senzație de arsură, disgeuzie, ageuzie		Ischemie cerebrală, inclusiv accident vascular cerebral ischemic și accident vascular cerebral ischemic tranzitor, deteriorarea abilităților psihomotorii, parosmie
<i>Tulburări oculare</i>		Tulburări vizuale, inclusiv vedere încețoșată, conjunctivită		Xantopsie, secreție lacrimală redusă datorită hidroclorotiazidei
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>		Tinitus		Tulburări de auz
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Tuse neproductivă iritativă, bronșită	Sinuzită, dispnee, congestie nazală		Bronhospasm, inclusiv astm bronșic agravat Alveolită alergică, edem pulmonar necardiogen datorită hidroclorotiazidei
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>		Inflamație gastro-intestinală, tulburări digestive, disconfort abdominal, dispepsie, gastrită, greață, constipație Gingivită datorită hidroclorotiazidei	Vărsături, stomatită aftoasă, glosită, diaree, durere abdominală superioară, gură uscată	Pancreatită (foarte rar au fost raportate cazuri cu evoluție letală la inhibitorii ECA), creșterea enzimelor pancreatice, edem angioneurotic la nivelul intestinului subțire Sialoadenită datorită hidroclorotiazidei
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>		Afectare renală inclusiv insuficiență renală acută, diureză crescută, creșterea uricemiei, creșterea creatininemiei		Agravarea proteinuriei preexistente Nefrită interstițială datorită hidroclorotiazidei
<i>Afecțiuni cutanate și ale</i>		Edem angioneurotic; în		Necroliză toxică epidermică,

<i>țesutului subcutanat</i>		cazuri excepționale, obstrucția căilor aeriene determinată de edem angioneurotic și care poate avea evoluție letală; dermatită psoriaziformă, hiperhidroză, erupții cutanate, în special, maculo-papulare, prurit, alopecie		sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, pemfigus, psoriazis agravat, dermatită exfoliativă, reacții de fotosensibilitate, onicoliză, exantem sau enantem pemfigoid sau lichenoid, urticarie Lupus eritematos sistemic datorită hidroclorotiazidei
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>		Mialgii		Artralгии, spasme musculare Oboseală musculară, rigiditate musculo-scheletică, tetanie datorită hidroclorotiazidei
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Diabet zaharat inadecvat controlat terapeutic, toleranță scăzută la glucoză, hiperglicemie, acid uric seric crescut, agravarea gutei, colesterol și/sau trigliceride serice crescute datorită hidroclorotiazidei	Anorexie, scăderea apetitului alimentar Hipopotasemie, sete datorită hidroclorotiazidei	Hiperpotasemie datorită ramiprilului	Hiponatremie Glicozurie, alcaloză metabolică, hipocloremie, hipomagneziemie, hipercalcemie, deshidratare datorită hidroclorotiazidei
<i>Tulburări vasculare</i>		Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, sincopă, înroșirea feței		Tromboză în contextul depleției severe de volum, stenoză vasculară, hipoperfuzie, fenomen Raynaud, vasculită
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Fatigabilitate, astenie	Durere toracică, pirexie		
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>				Reacții de tip anafilactic sau anafilactoid datorate ramiprilului sau

				reație anafilactică datorată hidroclorotiazidei, creșterea anticorpilor antinucleari
<i>Tulburări hepatobiliare</i>		Hepatită colestatică sau citolitică (evoluția letală a fost foarte rară), creșterea enzimelor hepatice și/sau bilirubinei conjugate Colecistită litiazică datorată hidroclorotiazidei		Insuficiență hepatică acută, icter colestatic, afectare hepatocelulară
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</i>		Impotență erectilă tranzitorie		Scăderea libidoului, ginecomastie
<i>Tulburări psihice</i>		Dispoziție depresivă, apatie, anxietate, nervozitate, neliniște, tulburări de somn, inclusiv somnolență		Confuzie, neliniște, tulburări de atenție

4.9 Supradozaj

Simptomele asociate supradozajului cu inhibitori ai ECA pot include vasodilatație periferică excesivă (cu hipotensiune arterială marcată, șoc), bradicardie, dezechilibre electrolitice, insuficiență renală, aritmii cardiace, afectarea stării de conștiență, inclusiv comă, convulsii, pareze și ileus paralytic.

La pacienții predispuși (de exemplu cu hiperplazie de prostată), supradozajul cu hidroclorotiazidă poate determina retenție acută de urină.

Pacientul trebuie atent monitorizat și tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Măsurile sugerate includ în primul rând detoxifiere (lavaj gastric, administrare de adsorbante) și măsuri de refacere a stabilității hemodinamice, inclusiv administrarea de agoniști alfa₁-adrenergici sau administrarea de angiotensină II (angiotensinamidă). Ramiprilatul, metabolitul activ al ramiprilului, este slab eliminat din circulația generală prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai ECA și diuretice, ramipril și diuretice, codul ATC: C09BA05

Mecanism de acțiune

Ramipril

Ramiprilatul, metabolitul activ al promedicamentului ramipril, inhibă enzima dipeptidilcarboxipeptidaza I (sinonime: enzima de conversie a angiotensinei, kininaza II). În plasmă și țesuturi, această enzimă catalizează conversia angiotensinei I în substanța vasoconstrictoare activă numită angiotensină II, precum și degradarea substanței vasodilatatoare active numită bradikinină. Formarea redusă a angiotensinei II și inhibarea degradării bradikininei determină vasodilatație.

Deoarece angiotensina II stimulează, de asemenea, eliberarea de aldosteron, ramiprilatul reduce secreția de aldosteron. Răspunsul mediu la monoterapia cu inhibitor al ECA a fost mai scăzut la pacienții hipertensivi de culoare (afro-caraibieni) (de obicei, populație hipertensivă hiporeninemică) comparativ cu pacienții care nu sunt de culoare.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul efectului antihipertensiv al diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Ea inhibă reabsorbția de sodiu și clor la nivelul tubului distal. Excreția renală crescută a acestor ioni este însoțită de diureză crescută (datorită legării osmotice a apei). Excreția magneziului și a potasiului este crescută, excreția acidului uric este scăzută. Mecanismele posibile ale activității antihipertensive a hidroclorotiazidei ar putea fi: echilibru modificat al sodiului, scăderea apei extracelulare și a volumului plasmatic, o modificare a rezistenței vasculare renale, precum și un răspuns redus la noradrenalină și angiotensină II.

Efecte farmacodinamice

Ramipril

Administrarea ramiprilului determină o reducere marcată a rezistenței arteriale periferice. În general, nu sunt modificări majore ale fluxului plasmatic renal și ale ratei filtrării glomerulare. Administrarea ramiprilului la pacienți cu hipertensiune arterială determină o reducere a tensiunii arteriale în clinostatism și ortostatism fără creșterea compensatorie a frecvenței cardiace.

La majoritatea pacienților, debutul efectului antihipertensiv pentru o singură doză are loc la 1 până la 2 ore după administrarea pe cale orală. Efectul maxim după o singură doză este, de obicei, atins la 3 până la 6 ore după administrarea pe cale orală. Efectul antihipertensiv pentru o singură doză durează, de obicei, 24 de ore. Efectul antihipertensiv maxim al tratamentului continuu cu ramipril apare, în general, după 3 până la 4 săptămâni. Este demonstrat că efectul antihipertensiv este susținut sub tratament pe termen lung cu durată de 2 ani.

Întreruperea bruscă a tratamentului cu ramipril nu determină o creștere de rebound rapidă și excesivă a tensiunii arteriale.

Hidroclorotiazidă

În cazul hidroclorotiazidei, debutul diurezei are loc la 2 ore și efectul maxim este la 4 ore, în timp ce acțiunea are o durată de 6 până la 12 ore.

Debutul efectului antihipertensiv are loc după 3 până la 4 zile și poate dura până la o săptămână după întreruperea tratamentului.

Efectul de scădere a tensiunii arteriale este însoțit de creșterea ușoară a fracției de filtrare, a rezistenței vasculare renale și a activității reninei plasmatice.

Administrarea concomitentă de ramipril și hidroclorotiazidă

În studiile clinice, asocierea a determinat o scădere mai mare a tensiunii arteriale comparativ cu fiecare dintre componente administrată în monoterapie. Coadministrarea ramipril cu hidroclorotiazidă tinde să anuleze pierderea de potasiu asociată cu aceste diuretice, posibil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Asocierea dintre un inhibitor al ECA și un diuretic tiazidic are un efect sinergic și, de asemenea, micșorează riscul de hipotasemie determinat de diuretic în monoterapie.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetică și metabolizare

Ramipril

Absorbție

După administrare pe cale orală, ramiprilul este rapid absorbit din tractul gastro-intestinal: concentrația plasmatică maximă a ramiprilului este atinsă în decurs de o oră. În funcție de cantitatea eliminată prin urină, mărimea absorbției este de cel puțin 56% și nu este semnificativ influențată de prezența alimentelor în tractul gastro-intestinal. Biodisponibilitatea metabolitului activ, ramiprilat, după administrarea orală a 2,5 mg și 5 mg ramipril este de 45%.

Concentrația plasmatică maximă a ramiprilatului, singurul metabolit activ al ramiprilului, este atinsă la 2-4 ore după administrarea ramiprilului. Concentrația plasmatică la starea de echilibru a ramiprilatului după administrare în doză unică zilnică de doze uzuale de ramipril este atinsă aproximativ în a patra zi de tratament.

Distribuție

Proporția legării de proteinele plasmatică este de aproximativ 73% pentru ramipril și de aproximativ 56% pentru ramiprilat.

Metabolizare

Ramiprilul este aproximativ complet metabolizat în ramiprilat și în esterul diketopiperazinic, acidul diketopiperazinic și metaboliții glucuronoconjuțați ai ramiprilului și ramiprilatului.

Eliminare

Eliminarea metaboliților este în principal renală.

Concentrația plasmatică a ramiprilatului descrește într-o manieră polifazică. Datorită legării sale saturabile, puternice la nivelul ECA și disocierii lente de enzimă, ramiprilatul are o fază de eliminare terminală prelungită la concentrații plasmatică foarte mici.

După administrarea repetată de doze zilnice unice de ramipril, timpul efectiv de înjumătățire a concentrațiilor de ramiprilat a fost de 13-17 ore pentru dozele de 5-10 mg și mai mare pentru dozele mai mici, de 1,25-2,5 mg. Această diferență este legată de capacitatea saturabilă a enzimei de a lega ramiprilatul.

O doză unică de ramipril administrată pe cale orală determină o concentrație nedetectabilă a ramiprilului și a metabolitului său în laptele matern. Cu toate acestea, efectul dozelor repetate nu este cunoscut.

Pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2)

Eliminarea renală a ramiprilatului este scăzută la pacienții cu funcție renală deteriorată și clearance-ul renal al ramiprilatului este direct proporțional cu clearance-ul creatininei. Aceasta determină concentrații plasmatică crescute de ramiprilat, care scad mult mai lent decât la subiecții cu funcție renală normală.

Pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)

La pacienții cu funcție hepatică deteriorată, metabolizarea ramiprilului în ramiprilat a fost întârziată datorită activității reduse a esterazelor hepatice și concentrațiile plasmatică de ramipril la acești pacienți au fost crescute. Cu toate acestea, la acești pacienți, concentrațiile plasmatică maxime de ramiprilat nu sunt diferite de cele observate la subiecții cu funcție hepatică normală.

Hidroclorotiazidă

Absorbție

După administrare pe cale orală, aproximativ 70% din hidroclorotiazidă este absorbită din tractul gastro-intestinal. Concentrația plasmatică maximă a hidroclorotiazidei este atinsă în decurs de 1,5 până la 5 ore.

Distribuție

Proporția legării de proteinele plasmatică este de aproximativ 40% pentru hidroclorotiazidă.

Metabolizare

Hidroclorotiazida este metabolizată într-o proporție neglijabilă la nivel hepatic.

Eliminare

Hidroclorotiazida este aproape complet (> 95%) eliminată prin rinichi sub formă neschimbată; 50 până la 70% dintr-o doză unică administrată pe cale orală este eliminată în decurs de 24 de ore. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de 5 până la 6 ore.

Pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2)

Eliminarea renală a hidroclorotiazidei este scăzută la pacienții cu funcție renală deteriorată și clearance-ul renal al hidroclorotiazidei este direct proporțional cu clearance-ul creatininei. Aceasta determină concentrații plasmatice crescute de hidroclorotiazidă, care scad mult mai lent decât la subiecții cu funcție renală normală.

Pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)

La pacienții cu ciroză hepatică, farmacocinetica hidroclorotiazidei nu a fost semnificativ modificată.

Farmacocinetica hidroclorotiazidei nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență cardiacă.

Ramipril și hidroclorotiazidă

Administrarea concomitentă de ramipril și hidroclorotiazidă nu influențează biodisponibilitatea lor. Această asociere medicamentoasă poate fi considerată ca fiind bioechivalentă cu medicamentele conținând componentele individual.

5.3 Date preclinice de siguranță

Asocierea ramipril și hidroclorotiazidă nu a determinat toxicitate acută la șobolani și șoareci până la 10000 mg/kg. Studiile efectuate la șobolani și maimuță cu administrarea de doze repetate au arătat numai tulburări ale echilibrului electrolitic.

Nu au fost efectuate studii cu această asociere privind mutagenitatea și carcinogenitatea, deoarece studiile efectuate cu fiecare componentă individual nu au arătat niciun risc.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolani și iepuri au arătat că această asociere este întrucâtva mai toxică decât fiecare dintre componente în parte, dar niciunul dintre studii nu a arătat un efect teratogen al acestei asocieri.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

[A se completa la nivel național]

6.2 Incompatibilități

[A se completa la nivel național]

6.3 Perioada de valabilitate

[A se completa la nivel național]

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

[A se completa la nivel național]

6.5 Natura și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}
{tel}
{fax}
{e-mail}

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[A se completa la nivel național]

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TRITAZIDE și numele asociate (vezi Anexa I) 2,5 mg/12,5 mg comprimate

TRITAZIDE și numele asociate (vezi Anexa I) 5 mg/12,5 mg comprimate

TRITAZIDE și numele asociate (vezi Anexa I) 5 mg/25 mg comprimate

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

ramipril/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Cale orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

{Tel}

{fax}

{e-mail}

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ
--

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TRITAZIDE și numele asociate (vezi Anexa I) 2,5 mg/12,5 mg comprimate

TRITAZIDE și numele asociate (vezi Anexa I) 5 mg/12,5 mg comprimate

TRITAZIDE și numele asociate (vezi Anexa I) 5 mg/25 mg comprimate

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

ramipril/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ
--

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele}

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

5. ALTE INFORMAȚII

PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

TRITAZIDE și numele asociate (vezi Anexa I) 2,5 mg/12,5 mg comprimate

TRITAZIDE și numele asociate (vezi Anexa I) 5 mg/12,5 mg comprimate

TRITAZIDE și numele asociate (vezi Anexa I) 5 mg/25 mg comprimate

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Ramipril/Hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este TRITAZIDE și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați TRITAZIDE
3. Cum să luați TRITAZIDE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează TRITAZIDE
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE TRITAZIDE ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

TRITAZIDE este o asociere de două medicamente numite ramipril și hidroclorotiazidă.

Ramiprilul aparține unei clase de medicamente numite „inhibitori ai ECA” (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei). El acționează prin:

- Scăderea producției, în organismul dumneavoastră, de substanțe care pot crește tensiunea arterială
- Relaxarea și dilatarea vaselor dumneavoastră de sânge
- Ușurarea muncii inimii de a pompa sânge în organismul dumneavoastră.

Hidroclorotiazida aparține unei clase de medicamente numite „diuretice tiazidice” sau medicamente care cresc eliminarea de urină. Ea acționează prin creșterea eliminării de apă (urină). Prin aceasta, scade tensiunea arterială.

TRITAZIDE este utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute. Cele două substanțe active acționează împreună pentru a scădea tensiunea dumneavoastră arterială. Ele sunt utilizate în asociere atunci când nu este suficient tratamentul numai cu una dintre ele.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI TRITAZIDE

Nu luați TRITAZIDE

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la ramipril, hidroclorotiazidă sau la oricare dintre celelalte componente ale TRITAZIDE (vezi pct. 6)
 - Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la medicamente similare cu TRITAZIDE (alți inhibitori ai ECA sau alte medicamente înrudite chimic cu sulfonamidele)
- Semnele unei reacții alergice pot include o erupție pe piele, probleme de respirație sau înghițire, umflare a buzelor, a feței, gâtului sau a limbii dumneavoastră.

- Dacă ați avut vreodată o reacție alergică gravă numită “edem angioneurotic”. Semnele pot include mâncărime, blânde (urticarie), pete roșii pe mâini, picioare și gât, umflarea gâtului și a limbii, umflare în jurul ochilor și buzelor, dificultăți de respirație și înghițire.
- Dacă faceți dializă sau orice alt tip de filtrare a sângelui. În funcție de aparatul utilizat, este posibil ca TRITAZIDE să nu fie potrivit pentru dumneavoastră.
- Dacă aveți afecțiuni severe ale ficatului
- Dacă aveți o cantitate anormală de săruri (calciu, potasiu, sodiu) în organismul dumneavoastră
- Dacă aveți afecțiuni ale rinichilor în care irigarea cu sânge a rinichilor este scăzută (stenoză de arteră renală)
- În **ultimele 6 luni de sarcină** (vezi mai jos pct. “Sarcina și alăptarea”)
- Dacă alăptați (vezi mai jos pct. “Sarcina și alăptarea”).

Nu luați TRITAZIDE dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua TRITAZIDE.

Aveți grijă deosebită când utilizați TRITAZIDE

Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua medicamentul dumneavoastră:

- Dacă aveți afecțiuni ale inimii, ficatului sau rinichilor
- Dacă ați pierdut multe lichide sau săruri din organism (stare de rău (vărsături), aveți diaree, transpirați mai mult decât de obicei, aveți o dietă săracă în sare, luați diuretice (medicamente care cresc eliminarea de apă) de mult timp sau faceți dializă)
- Dacă urmează să fiți supus unui tratament pentru a reduce reacția dumneavoastră alergică la înțepăturile de albină sau viespe (desensibilizare)
- Dacă urmează să vi se administreze un anestezic. Acesta vă poate fi administrat pentru o operație sau pentru orice lucrare stomatologică. Este posibil să fie nevoie să întrerupeți tratamentul cu TRITAZIDE cu o zi înainte de operație; cereți sfatul medicului dumneavoastră.
- Dacă aveți o cantitate mare de potasiu în sânge (observată la analize ale sângelui)
- Dacă aveți o boală de collagen, cum ar fi sclerodermia sau lupusul eritematos sistemic
- Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. TRITAZIDE nu este recomandat în primele 3 luni de sarcină și poate determina leziuni grave la făt după 3 luni de sarcină (vezi mai jos pct. ”Sarcina și alăptarea”).

Copii

TRITAZIDE nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece medicamentul nu a fost niciodată utilizat la această grupă de vârstă.

Dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua TRITAZIDE.

Folosirea TRITAZIDE cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală (inclusiv medicamente pe bază de plante medicinale). Aceasta deoarece TRITAZIDE poate influența modul în care acționează unele medicamente. De asemenea, unele medicamente pot influența modul în care acționează TRITAZIDE.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente. Ele pot face ca TRITAZIDE să nu acționeze suficient de bine:

- Medicamente utilizate pentru a ameliora durerea și inflamația (de exemplu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum sunt ibuprofenul sau indometacina și acidul acetilsalicilic)
- Medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale scăzute, șocului, insuficienței cardiace, astmului bronșic sau alergiilor, cum sunt efedrina, noradrenalina sau adrenalina. Va fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă verifice tensiunea arterială.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente. Ele pot crește riscul de apariție a reacțiilor adverse dacă le luați împreună cu TRITAZIDE:

- Medicamente utilizate pentru a ameliora durerea și inflamația (de exemplu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum sunt ibuprofenul sau indometacina și acidul acetilsalicilic)
- Medicamente care pot să scadă cantitatea de potasiu din sângele dumneavoastră. Acestea includ medicamente pentru constipație, diuretice (medicamente care cresc eliminarea de apă), amfotericina B (utilizată pentru tratamentul infecțiilor fungice) și ACTH (utilizat pentru a evalua dacă glandele dumneavoastră suprarenale funcționează bine)
- Medicamente pentru tratamentul cancerului (chimioterapie)
- Medicamente pentru probleme de inimă, inclusiv probleme legate de bătăile cardiace
- Medicamente utilizate pentru a împiedica rejetul de organ după un transplant, cum este ciclosporina
- Diuretice (medicamente care cresc eliminarea de urină), cum este furosemidul
- Medicamente care pot crește concentrația de potasiu în sânge, cum sunt spironolactona, triamterenul, amiloridul, sărurile de potasiu și heparina (utilizată pentru subțierea sângelui)
- Glucocorticoizi utilizați pentru a trata inflamația, cum este prednisolonul
- Suplimente de calciu
- Alopurinol (utilizat pentru a scădea concentrația de uric acid în sânge)
- Procainamidă (pentru tulburări de ritm cardiac)
- Colestiramină (pentru reducerea cantității de grăsimi din sângele dumneavoastră)
- Carbamazepină (pentru epilepsie).

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente. Acțiunea lor poate fi influențată de TRITAZIDE:

- Medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, cum sunt insulina și medicamentele administrate pe cale orală pentru a scădea zahărul din sânge. Verificați atent cantitatea de zahăr din sângele dumneavoastră în timpul tratamentului cu TRITAZIDE.
- Litiu (pentru afecțiuni psihice). TRITAZIDE poate crește cantitatea de litiu din sângele dumneavoastră. Va fi necesară verificarea atentă de către medicul dumneavoastră a cantității de litiu din sângele dumneavoastră.
- Medicamente utilizate pentru a relaxa mușchii dumneavoastră
- Chinină (pentru malarie)
- Medicamente care conțin iod, acestea pot fi utilizate când efectuați în spital o radiografie sau o tomografie computerizată
- Penicilină (pentru infecții)
- Medicamente administrate pe cale orală pentru a subția sângele (anticoagulante orale), cum este warfarina.

Dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua TRITAZIDE.

Teste

Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua medicamentul dumneavoastră:

- Dacă faceți o investigație pentru funcția paratiroidei. TRITAZIDE poate influența rezultatele investigației
- Dacă sunteți sportiv și faceți un test anti-doping. TRITAZIDE poate da un rezultat pozitiv.

Folosirea TRITAZIDE cu alimente și băuturi

- Consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu TRITAZIDE vă poate face să vă simțiți amețit sau buimăcit. Dacă sunteți îngrijorat în legătură cu ce cantitate de alcool etilic puteți consuma în timpul tratamentului cu TRITAZIDE, discutați despre acest lucru cu medicul dumneavoastră, deoarece medicamentele utilizate pentru scăderea tensiunii arteriale și alcoolul etilic pot avea efecte cumulative.
- TRITAZIDE poate fi luat cu sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă.

Nu trebuie să luați TRITAZIDE în primele 12 săptămâni de sarcină și nu trebuie să luați deloc aceste medicamente după săptămâna 13, deoarece utilizarea lor în timpul sarcinii poate avea efecte dăunătoare la nou-născut.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu TRITAZIDE, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Trecerea la un tratament alternativ corespunzător trebuie făcută înainte unei sarcini planificate.

Nu trebuie să luați TRITAZIDE dacă alăptați.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

În timpul tratamentului cu TRITAZIDE, vă puteți simți amețit. Acest lucru este mai probabil să se întâmple când începeți tratamentul cu TRITAZIDE sau când începeți să luați o doză mai mare. Dacă acest lucru se întâmplă, nu conduceți vehicule sau nu folosiți unelte sau utilaje.

3. CUM SĂ LUAȚI TRITAZIDE

Luați întotdeauna TRITAZIDE exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Utilizarea acestui medicament

- Înghițiți acest medicament la aceeași oră în fiecare zi, de obicei dimineața.
- Înghițiți comprimatele întregi, cu lichid.
- Nu zdrobiți sau mestecați comprimatele.

Cât de mult să luați

Tratamentul tensiunii arteriale crescute

Medicul dumneavoastră va adapta doza pe care o luați până când tensiunea dumneavoastră arterială este controlată.

Vârstnici

Medicul dumneavoastră va reduce doza inițială și va adapta mai lent tratamentul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult decât trebuie din TRITAZIDE

Adresați-vă imediat unui medic sau mergeți la cel mai apropiat serviciu de urgențe al unui spital. Nu conduceți un vehicul până la spital, rugați pe altcineva să meargă cu dumneavoastră sau sunați pentru o ambulanță. Luați cu dumneavoastră cutia medicamentului. Aceasta ajută medicul să știe ce ați luat.

Dacă uitați să luați TRITAZIDE

- Dacă omiteți o doză, luați doza următoare ca de obicei.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, TRITAZIDE poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Încetați să luați TRITAZIDE și contactați imediat un medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- Umflare a feței, buzelor sau a gâtului, ceea ce face dificilă respirația sau înghițirea, precum și mâncărime și erupții pe piele. Acesta poate fi semnul unei reacții alergice grave la TRITAZIDE.

- Reacții cutanate grave, inclusiv erupție pe piele, ulceratii la nivelul cavității bucale, agravarea unei afecțiuni preexistente la nivelul pielii, roșeață, vezicule sau descuamare a pielii (cum sunt sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică sau eritemul polimorf).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți:

- Bătăi cardiace rapide, bătăi cardiace puternice sau neregulate (palpitații), durere în piept, apăsare în piept sau probleme mai grave, inclusiv un infarct miocardic sau un accident vascular cerebral
- Scurtare a respirației, tuse, febră ce durează de 2-3 zile și vă este mai puțin foame. Acestea pot fi semnele unor probleme ale plămânilor, inclusiv inflamație.
- Apariția mai ușoară de vânătăi, sângerare mai îndelungată decât de obicei, orice semn de sângerare (de exemplu sângerare din gingii), erupție sub formă de pete purpurii pe piele sau dezvoltarea de infecții mai ușor decât de obicei, durere în gât și febră, senzație de oboseală, leșin, amețeli sau piele palidă. Acestea pot fi semnele unor probleme ale sângelui sau ale măduvei osoase.
- Durere violentă de stomac care poate ajunge în spate. Acesta poate fi un semn de pancreatită (inflamație a pancreasului).
- Febră, frisoane, oboseală, pierderea apetitului alimentar, durere de stomac, senzație de rău (greață), îngălbenire a pielii sau a ochilor (icter). Acestea pot fi semnele unor probleme ale ficatului, cum sunt hepatita (inflamație a ficatului) sau afectarea ficatului.

Alte reacții adverse includ:

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre următoarele reacții adverse devine gravă sau durează mai mult de câteva zile.

Frecvente (apar la mai puțin de 1 din 10 pacienți)

- Durere de cap, senzație de slăbiciune sau de oboseală
- Senzație de amețelă. Aceasta este mai probabil să apară la începutul tratamentului cu TRITAZIDE sau când începeți să luați o doză mai mare.
- Tuse seacă iritativă sau bronșită
- Analize ale sângelui care arată o concentrație mai mare de zahăr în sângele dumneavoastră decât este normal. Dacă știți că aveți diabet zaharat, acest medicament poate agrava diabetul dumneavoastră zaharat.
- Analize ale sângelui care arată o concentrație mai mare de acid uric în sângele dumneavoastră decât este normal
- Articulații umflate, roșii și dureroase

Mai puțin frecvente (apar la mai puțin de 1 din 100 de pacienți)

- Erupții pe piele cu sau fără suprafață proeminentă
- Înrășirea a feței, leșin, hipotensiune arterială (tensiune arterială anormal de mică), în special când stați în picioare sau când vă ridicați repede în picioare
- Tulburări de echilibru (vertij)
- Mâncărime și senzații neobișnuite la nivelul pielii, cum sunt amorțeli, furnicături, înțepături, arsură sau senzație de fiori la nivelul pielii (parestezii)
- Pierdere sau modificare a gustului
- Tulburări de somn
- Senzație de deprimare, anxietate, nervozitate mai accentuată decât de obicei sau neliniște
- Nas înfundat, inflamație a sinusurilor (sinuzită), scurtare a respirației
- Inflamație a gingiilor (gingivită), gură umflată
- Ochi umezi sau umflați, roșii, cu mâncărimi
- Zgomote în urechi
- Vedere încețoșată
- Căderea părului
- Dureri în piept
- Dureri musculare
- Constipație, dureri gastrice sau intestinale
- Indigestie sau greață
- Eliminarea unei cantități mai mari decât de obicei de apă (urină) peste zi

- Transpirații mai abundente decât de obicei
- Scădere sau pierdere a apetitului alimentar (anorexie)
- Bătăi cardiace neregulate sau mai rapide
- Mâini și picioare umflate. Acesta poate fi un semn că organismul dumneavoastră reține mai multă apă decât de obicei.
- Febră
- Incapacitate de a avea raporturi sexuale la bărbați
- Analize ale sângelui care arată o scădere a numărului de celule roșii sanguine, celule albe sanguine sau trombocite sau a concentrației de hemoglobină
- Analize ale sângelui care arată modificări ale funcției ficatului, pancreasului sau rinichilor
- Analize ale sângelui care arată o concentrație mai mică de potasiu în sânge decât este normal.

Foarte rare (apar la mai puțin de 1 din 10000 de pacienți)

- Vărsături, diaree sau arsuri în capul pieptului
- Limbă roșie și umflată sau gură uscată
- Analize ale sângelui care arată o concentrație mai mare de potasiu în sânge decât este normal

Alte reacții adverse raportate:

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre următoarele reacții adverse devine gravă sau durează mai mult de câteva zile.

- Dificultăți de concentrare, senzație de nesiguranță sau confuzie
- Degete de la mâini sau de la picioare având culoare modificată când vă este frig și apoi cu furnicături sau dureroase când încep să se încălzească (fenomen Raynaud)
- Mărirea sânilor la bărbați
- Cheaguri de sânge
- Tulburări de auz
- Lăcrimare mai redusă decât normal
- Perceperea obiectelor ca fiind colorate în galben
- Deshidratare
- Roșeață, durere și umflare la nivelul obrazilor (inflamația glandei salivare)
- Umflare a intestinului numită “edem angioneurotic intestinal”, care se manifestă prin simptome cum sunt durere abdominală, vărsături și diaree
- Sensibilitate mai mare decât de obicei la expunerea la soare
- Piele cu aspect sever de solzi sau care se cojește, mâncărime, erupție pe piele cu suprafață proeminentă sau alte reacții cutanate, cum sunt erupții pe piele la nivelul feței sau frunții
- Erupții pe piele sau vânătăi
- Aspect pătat al pielii și extremități reci
- Probleme ale unghiilor (de exemplu căderea sau separarea unghiilor de patul unghial)
- Rigiditate musculo-scheletică sau incapacitate de a vă mișca maxilarul (tetanie)
- Crampe musculare sau slăbiciune musculară
- Scăderea apetitului sexual la bărbați sau femei
- Sânge în urină. Acesta ar putea fi semnul unei afecțiuni renale (nefrită interstițială)
- Mai mult zahăr în urină decât este normal
- Un număr crescut al anumitor celule albe sanguine (eozinofilie) observat la analize ale sângelui
- Analize ale sângelui care arată prea puține celule în sângele dumneavoastră (pancitopenie)
- Analize ale sângelui care arată o modificare a sărurilor din sângele dumneavoastră, cum sunt sodiul, calciul, magneziul și clorul
- Reacții încetinite sau anormale
- Modificare a mirosului
- Dificultăți de respirație sau agravare a astmului bronșic.

Dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ TRITAZIDE

[A se completa la nivel național]

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține TRITAZIDE

[A se completa la nivel național]

Cum arată TRITAZIDE și conținutul ambalajului

Comprimate

[A se completa la nivel național]

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

{Tel}

{fax}

{e-mail}

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

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

Bulgaria:

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

Cipru:

Triatec Plus 5 mg/25 mg δισκία

Republica Cehă

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

Danemarca:

Triatec Comp 5 mg/25 mg tabletter

Estonia:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletid

Cardace Plus 5 mg/25 mg tabletid

Finlanda:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletit

Franța:

Cotriatec 5 mg/25 mg comprimés

Germania:

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

Grecia:

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

Ungaria:

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

Irlanda:

Tritazide tablets 2.5 mg/12.5 g

Italia:

Triatec HCT 2.5 mg/12.5 mg compresse, Triatec HCT 5 mg/25 mg compresse
Ramipril E Idrocloritiiazide sanofi-aventis 2.5 mg/12.5 mg compresse
Ramipril E Idrocloritiiazide 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

Olanda:

Tritazide 5 mg/25 mg tabletten

Polonia:

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

România:

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

Slovacia:

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

Slovenia:

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

Suedia:

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

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

[A se completa la nivel național]

Acest prospect nu conține toate informațiile despre medicamentul dumneavoastră. Dacă aveți orice întrebări sau dacă nu sunteți sigur despre orice lucru, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.