

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKÝCH FORIEM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK
V LIEKOC, SPÔSOBY PODÁVANIA, DRŽITELIA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V
ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Rakúsko	SANOFI-AVENTIS GMBH OSTERREICH SATURN Tower Leonard-Bernstein-Straße 10 A-1220 Vienna Rakúsko	Tritazide 25 mg/125 mg Tabletten Tritazide 5 mg/25 mg Tabletten	2,5 mg /12,5 mg 5 mg/25mg	Tableta	Perorálne
Rakúsko	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Rakúsko	HYPREN PLUS HYPREN PLUS FORTE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablety	Perorálne
Belgicko	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem Belgicko	TRITAZIDE 5 mg – 25 mg, tabletten	5mg /25mg	Tableta	Perorálne
Bulharsko	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main, Nemecko	TRITACE 2.5 PLUS	2.5 mg /12.5mg	Tableta	Perorálne
Bulharsko	SANOFI-AVENTIS BULGARIA EOOD Alexandar Stamboliyski blvd. 103 office building Sofia Tower, fl. 8, Sofia 1303 Bulharsko	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tableta	Perorálne
Cyprus	SANOFI-AVENTIS CYPRUS LTD 14, Charalambou Mouskou street 2015 – Nicosia Cyprus	TRIA TEC PLUS	5mg /25mg	Tableta	Perorálne
Česká republika	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 2590/33c 16000 Praha 6 Česká republika	TRITAZIDE 2.5/12.5mg TRITAZIDE 5/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tableta	Perorálne
Dánsko	sanofi-aventis Denmark A/S	TRIA TEC COMP	5mg/25mg	Tableta	Perorálne

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
	Slotsmarken 13 2970 Hørsholm Dánsko				
Estónsko	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH 65926 Frankfurt am Main Nemecko	CARDACE COMP	2.5 mg /12.5mg	Tableta	Perorálne
Estónsko	SANOFI-AVENTIS ESTONIA OÜ Pärnu mnt. 139 E/2 11317 Tallinn Estónsko	CARDACE PLUS	5 mg/25mg	Tableta	Perorálne
Fínsko	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Fínsko	CARDACE COMP	2.5 mg /12.5mg	Tableta	Perorálne
Francúzsko	SANOFI-AVENTIS France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris Francúzsko	COTRIATEC	5mg/12.5mg	Tableta	Perorálne
Nemecko	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Nemecko	Delix 2,5 plus Delix 5 plus	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tableta	Perorálne
Nemecko	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Nemecko	Ramilich comp 2.5 mg /12.5 mg Tabletten Ramilich comp 5 mg / 25 mg Tabletten	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tableta	Perorálne
Nemecko	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Nemecko	RamiWin comp 2.5 mg/12.5 mg Tabletten RamiWin comp 5 mg/25 mg Tabletten	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tableta	Perorálne
Nemecko	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel	Vesdil 2.5 Plus Vesdil 5 Plus	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tableta	Perorálne

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
	Nemecko				
Grécko	SANOFI-AVENTIS AEBE 348, Syggrou Avenue Building A 176-74 Kallithea Grécko	TRIAEC PLUS TRIAEC PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tableta	Perorálne
Maďarsko	SANOFI-AVENTIS PRIVATE CO LTD H-1045 Budapest Tó u. 1.-5. Maďarsko	TRITACE HCT 2.5/12.5 Tabletta TRITACE HCT 5/25 Tabletta	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tableta	Perorálne
Maďarsko	Zentiva HU Kft Népfürdő u.22 1138 Budapest Maďarsko	RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 5mg/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tableta	Perorálne
Island	-				
Írsko	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Írsko	TRITAZIDE Tablets 2.5mg/12.5mg	2.5 mg /12.5mg	Tableta	Perorálne
Taliansko	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Taliansko	TRIAEC HCT 2.5 TRIAEC HCT 5	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tableta	Perorálne
Taliansko	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Taliansko	RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 5mg/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tableta	Perorálne
Taliansko	AstraZeneca S.p.A Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (MI) Taliansko	UNIPRIL DIUR 2.5 mg + 12.5 mg compresse UNIPRILDIUR 5mg + 25 mg comprese	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tableta	Perorálne
Taliansko	POLIFARMA SPA	IDROQUARK	2.5 mg /12.5mg	Tableta	Perorálne

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
	Viale dell'Arte 69 00144 Roma Taliansko	IDROQUARK	5 mg/25mg		
Lotyšsko	-				
Litva	-				
Luxembursko	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem Belgicko	TRITAZIDE	5mg /25mg	Tableta	Perorálne
Malta	-				
Holandsko	SANOFI-AVENTIS NETHERLANDS B.V. Kampenringweg 45 D-E (toren D en E) NL-2803 PE Gouda Holandsko P.O. Box 2043 NL-2800 BD Gouda Holandsko	TRITAZIDE Tabletten 5mg/25mg	5mg/25mg	Tableta	Perorálne
Nórsko	-				
Poľsko	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main Nemecko	TRITACE 2.5 COMB TRITACE 5 COMB	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tableta	Perorálne
Portugalsko	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugalsko	RAMICOR D 2.5 RAMICOR D 5	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tableta	Perorálne
Portugalsko	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a.	TRIAEC COMPOSTO TRIAEC COMPOSTO	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tableta	Perorálne

<u>Členský štát</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Množstvo aktívnej</u> <u>látky</u>	<u>Farmaceutická</u> <u>forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
	Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugalsko	FORTE			
Rumunsko	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Nemecko	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tableta	Perorálne
Slovenská republika	SANOFI-AVENTIS SLOVAKIA s.r.o., Žilinská 7-9 81105 Bratislava Slovenská republika	TRITAZIDE TRITAZIDE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tableta	Perorálne
Slovinsko	SANOFI-AVENTIS D.O.O. Dunajska cesta 119 1000 Ljubljana Slovinsko	TRITAZIDE 2.5 5 mg/ 12,5 mg tablete TRITAZIDE 5 mg/ 25 mg tablete	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tableta	Perorálne
Španielsko	-				
Švédsko	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma Sweden	TRIAEC COMP MITE TRIAEC COMP	2.5 mg /12.5mg 5 mg /25mg	Tableta	Perorálne
Veľká Británia	-				

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNENÍ SÚHRNOV
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ OBALU A PÍSOMNEJ
INFORMÁCIE PRE POUŽÍVATEĽOV, PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA**

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU TRITAZIDE A SÚVISIACICH NÁZVOV (POZRI PRÍLOHU I)

Liek Tritazide obsahuje ramipril, nesulfhidylový inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín druhej generácie (ACE-I), a hydrochlórtiazid (HCTZ), tiazidové diuretikum. Liek Tritazide bol zaradený do zoznamu liekov na harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC), ktorý vypracovala CMD(h), v súlade s článkom 30 ods. 2 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení, pretože uvedený liek nemá rovnaký súhrn charakteristických vlastností v členských štátoch EÚ, na Islande a v Nórsku.

Kritické hodnotenie

Výbor CHMP posudzoval niekoľko oblastí nesúladu v informácii o lieku Tritazide a bola prijatá revidovaná informácia o lieku. Hlavné oblasti harmonizácie boli tieto:

4.1 Terapeutické indikácie

Táto kombinácia je indikovaná na liečbu hypertenzie vo všetkých členských štátoch, kde je liek povolený. Treba však poznamenať, že sa používajú výrazy ako esenciálna hypertenzia, arteriálna hypertenzia a arteriálna esenciálna hypertenzia. Výbor CHMP poukázal na to, že táto indikácia je obmedzená na esenciálnu hypertenziu a v uvedených indikáciách sa liek používa ako prídavná terapia v prípade, ak monoterapia zlyhala.

Kombinácia 2,5 mg /12,5 mg viedla k väčšiemu zníženiu krvného tlaku než liečba jednotlivými zložkami, a kombinácia 5 mg/25 mg znamenala lepšiu terapeutický účinok než zdvojnásobenie dávky ramiprilu na 10 mg.

Keďže neexistujú žiadne podstatné výhrady týkajúce sa bezpečnosti, účinnosti a klinických nežiaducich udalostí kombinácie ramiprilu/HCTZ u osôb neodpovedajúcich na samotné HCTZ a ramipril, výbor CHMP prijal dve nasledujúce zjednotené znenia pre indikácie:

- *liečba esenciálnej hypertenzie,*
- *táto kombinácia fixnej dávky je indikovaná u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným ramiprilom alebo samotným hydrochlórtiazidom.*

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Počiatková dávka je v oboch prípadoch rovnaká, ale existujú rozdiely vzhľadom na následnú titráciu (v parametroch frekvencie zvyšovania a maximálnej dennej dávky).

Keďže nie sú k dispozícii dostatočné údaje z klinických skúšaní hodnotiacich kroky titrácie pri kombinácii, bolo upravené dávkovanie. Výbor CHMP prijal toto zjednotené znenie:

„Dávka má byť individuálna podľa profilu pacienta (pozri časť 4.4) a kontroly tlaku krvi. Podávanie fixnej kombinácie ramiprilu a hydrochlórtiazidu sa obvykle odporúča po titracii dávkovania jednou z jednotlivých zložiek.

Liek TRITAZIDE a súvisiace názvy by sa mal začať podávať s najnižším dávkovaním, ktoré je k dispozícii. V prípade potreby sa dávka môže postupne zvyšovať až do dosiahnutia cieľového tlaku krvi; maximálne povolené dávky sú 10 mg ramiprilu a 25 mg hydrochlórtiazidu denne.“

4.3 Kontraindikácie

Väčšina kontraindikácií je spojená s použitím ramiprilu ako zložky lieku Tritazide. Tieto sú rozšírené o kontraindikácie HCTZ. Vyskytli však isté kontraindikácie HCTZ, uvedené v niektorých národných SPC, ktoré ale neboli navrhnuté do zjednoteného SPC. V národných SPC existovali aj ďalšie kontraindikácie, ako napr. akútna hypertenzia alebo primárny aldosteronizmus. Tieto sa však v Európe nepovažujú za kontraindikácie, ale skôr neindikácie.

Výbor CHMP prijal toto zjednotené znenie pre kontraindikácie:

-precitlivosť na účinnú látku alebo na iný inhibítor ACE (angiotenzín konvertujúceho enzýmu), hydrochlórtiazid, iné tiazidové diuretiká, sulfónamidy alebo ktorúkoľvek z pomocných látok lieku TRITAZIDE a súvisiace názvy (pozri časť 6.1),

- anamnéza dedičného alebo idiopatického angioedému,
- mimotelová liečba vedúca ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5),
- výrazná bilaterálna stenóza renálnych artérií alebo stenóza renálnych artérií prípade jednej funkčnej obličky,
- druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.4 a 4.6.)
- laktácia (pozri časť 4.6),
- ťažké poškodenie funkcie obličiek s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min u nedialyzovaných pacientov,
- klinicky významné poruchy elektrolytov, ktoré sa po liečbe liekom TRITAZIDE môžu zhoršiť (pozri časť 4.4),
- ťažké poškodenie funkcie pečene, hepatálna encefalopatia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Výbor CHMP zaradil pod tento bod upozornenie o primárnom hyperaldosteronizme, preto upravil nasledujúce zjednotené znenie takto: „Kombinácia ramipril + hydrochlórtiazid nepredstavuje vybranú liečbu primárneho hyperaldosteronizmu. Ak sa ramipril + hydrochlórtiazid použijú u pacienta s primárnym hyperaldosteronizmom, potom je potrebné dôkladné sledovanie hladiny draslíka v plazme.“

Výbor CHMP tiež poznamenal o dôležitosti vsunutia bodu týkajúceho sa kašľa spolu s upozornením predtým harmonizovaného ACE-I, a preto súhlasil s nasledujúcim znením textu:

„Pri použití inhibítorov ACE bol hlásený kašeľ. Charakteristickým znakom je, že tento kašeľ nie je produktívny, je pretrvávajúci a po ukončení liečby ustúpi. Kašeľ vyvolaný inhibítormi ACE sa má považovať za súčasť diferenčného diagnostikovania kašľa.“

Výbor CHMP tiež v rámci tohto bodu prijal zjednotené znenie týkajúce sa gravidity a laktácie (pozri SPC).

4.5 Interakcie

Zoznam liekov, ktoré reagujú, alebo môžu reagovať s liekom Tritazide, je prijateľný. Výbor CHMP v rámci tohto bodu prijal navrhované interakcie.

4.6 Gravidita a laktácia

Výbor CHMP odporučil kontraindikáciu len pre druhý a tretí trimester gravidity v súlade so znením PhVWP o používaní AEC-I počas gravidity. Spoločnosť však na základe údajov z registra používania ramiprilu počas gravidity mala námietky proti tomuto názoru a navrhla kontraindikáciu počas celej gravidity.

Text tohto upozornenia, ktorý bol schválený v rámci PhVWP, nepodporuje ani nenavrhuje používanie inhibítorov ACE počas prvého trimestra gravidity, ale ak je gravidita potvrdená, predpisujúci lekár musí čo najskôr ukončiť použitie inhibítorov ACE a v prípade potreby zameniť liek čo najskôr za iný liek proti hypertenzii. Táto zmena textu má zabezpečiť, aby sa nenavrchovalo okamžité umelé prerušenie tehotenstva, ktoré zatiaľ nie je opodstatnené vzhľadom na dostupné klinické skúsenosti.

Výbor CHMP na záver prijal a zjednotil znenie v súlade so znením PhVWP o používaní AEC-I počas gravidity. Výbor CHMP nakoniec prijal harmonizované znenie podľa odporúčaní PhVWP: „Tritazide sa neodporúča používať počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4) a je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3).“

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítormi ACE počas prvého trimestra gravidity neposkytli jednoznačné závery, ale slabé zvýšenie rizika sa nedá vylúčiť. Okrem prípadov, kedy je použitie inhibítorov ACE považované za zásadné, pacientky plánujúce otehotnieť by mali prejsť na inú liečbu proti hypertenzii, ktorá má etablovaný bezpečnostný profil na použitie v gravidite. Pri zistenom tehotenstve sa liečba inhibítormi ACE má okamžite ukončiť a v prípade potreby sa má začať s inou liečbou.

O expozícii terapii inhibítorom ACE/antagonistom receptora II angiotenzínu (AIIRA) počas druhého a tretieho trimestra gravidity je známe, že spôsobuje humánnu fetotoxicitu (zníženie funkcie obličiek, oligohydramnion, oneskorenie osifikácie lebky) a toxicitu novorodencov (zlyhanie obličiek, hypotenziu a hyperkaliémiu). (Pozri aj časť 5.3 „Predklinické bezpečnostné údaje“). Ak by sa expozícia inhibítora ACE vyskytla od druhého trimestra gravidity, odporúča sa kontrola funkcie obličiek a lebky ultrazvukom. Dojčatá, ktorých matky užívali inhibítory ACE, majú byť dôkladne sledované z hľadiska hypotenzie (pozri aj časť 4.3 a 4.4).“

ODÔVODNENIE ÚPRAV V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ OBALU A PÍŠOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Keďže

- predmetom konania bola harmonizácia súhrnov charakteristických vlastností, označení obalu a písomnej informácie pre používateľov,

- súhrny charakteristických vlastností, označenia lieku a písomná informácia pre používateľov, ktoré navrhli držiteľia povolenia na uvedenie na trh, boli hodnotené na základe predloženej dokumentácie a vedeckej rozpravy v rámci výboru,

výbor CHMP odporučil zmenu povolenia (povolení) na uvedenie na trh pre Tritazide a súvisiace názvy (pozri prílohu I), pre ktoré sa v prílohe III nachádza súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a informácia pre používateľov.

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

1 NÁZOV LIEKU

TRITAZIDE a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 2,5 mg/12,5 mg tablety

TRITAZIDE a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 5 mg/12,5 mg tablety

TRITAZIDE a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 5 mg/25 mg tablety

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

2 KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

[Má byť vyplnené národne]

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3 LIEKOVÁ FORMA

Tableta

[Má byť vyplnené národne]

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba hypertenzie.

Fixná kombinovaná dávka je indikovaná u pacientov, ktorých krvný tlak nie je možné spoľahlivo kontrolovať iba ramiprilom alebo iba hydrochlorotiazidom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Perorálne použitie

Odporúča sa, aby sa liek TRITAZIDE užíval denne, v rovnakom čase, najlepšie ráno.

TRITAZIDE možno užívať pred jedlom, pri jedle alebo po jedle, pretože príjem potravy neovplyvňuje jeho biologickú dostupnosť (pozri časť 5.2).

TRITAZIDE sa musí prehltnúť s tekutinou. Nesmie sa žuvať ani drviť.

Dospelí

Dávku je potrebné prispôsobiť individuálne podľa profilu pacienta (pozri časť 4.4) a na základe kontroly krvného tlaku. Podávanie fixnej kombinácie ramiprilu a hydrochlorotiazidu sa odporúča zvyčajne po titrácii dávky s jednou zo zložiek.

Liečba TRITAZIDE sa má začínať najnižšou odporúčanou dávkou. V prípade potreby je možné dávku postupne zvyšovať, až pokiaľ sa nedosiahne želaná úroveň krvného tlaku; maximálna povolená dávka je 10 mg ramiprilu a 25 mg hydrochlorotiazidu denne.

Špeciálne skupiny pacientov

Pacienti liečení diuretikami

U pacientov, ktorí sú súčasne liečení aj diuretikami, je potrebná zvýšená opatrnosť, keďže v začiatkoch liečby sa môže vyskytnúť hypotenzia. Pred začatím liečby Tritazidom je potrebné zvážiť zníženie dávky diuretik alebo prerušenie liečby diuretikami.

Pacienti so zhoršenou funkciou obličiek

Pri ťažkom poškodení obličiek je TRITAZIDE kontraindikovaný, pretože obsahuje hydrochlorotiazid (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Pacientom so zhoršenou funkciou obličiek môže byť

potrebné znížiť dávky lieku TRITAZIDE. Pacientom, ktorí majú klírens kreatinínu medzi 30 a 60 ml/min, má byť podávaná dávka s najnižšou fixnou kombináciou ramiprilu a hydrochlorotiazidu po podaní samostatnej dávky ramiprilu. Maximálna povolená dávka je 5 mg ramiprilu a 25 mg hydrochlorotiazidu denne.

Pacienti so zhoršenou funkciou pečene

U pacientov s miernym až stredným poškodením pečene sa musí liečba liekom TRITAZIDE začať iba pod dôsledným lekárskeym dohľadom a maximálna denná dávka je 2,5 mg ramiprilu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Pri ťažkom poškodení pečene je TRITAZIDE kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

Úvodná dávka musí byť nízka a následná titrácia dávky musí byť pozvoľnejšia pre väčšiu pravdepodobnosť výskytu nežiaducich účinkov, a to najmä u veľmi starých a telesne slabých pacientov.

Pediatrickí pacienti

Používanie lieku TRITAZIDE sa neodporúča u detí a adolescentov mladších ako 18 rokov kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti.

4.3 Kontraindikácie

- Hypersenzitivita na liečivo, alebo na ktorýkoľvek iný ACE (enzým konvertujúci angiotenzín) inhibitor, hydrochlorotiazid, iné tiazidové diuretiká, sulfónamidy alebo na ktorúkoľvek pomocnú látku lieku TRITAZIDE (pozri časť 6.1)
- Angioedém v anamnéze (hereditárny, idiopatický alebo angioedém pri predošlom užití ACE inhibítora alebo antagonistov receptora angiotenzínu II (AIIRA))
- Extrakorporálna liečba umožňujúca kontakt krvi s negatívne nabitým povrchom (pozri časť 4.5)
- Významná bilaterálna renálna arteriálna stenóza alebo renálna arteriálna stenóza v jedinej funkčnej obličke
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6)
- Laktácia (pozri časť 4.6)
- Ťažké poškodenie funkcie obličiek s klírensom kreatinínu menej ako 30 ml/min u nedialyzovaných pacientov
- Klinicky relevantné poruchy elektrolytov, ktoré liečba liekom TRITAZIDE môže zhoršiť (pozri časť 4.4)
- Ťažké poškodenie funkcie pečene, hepatická encefalopatia

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Špeciálne skupiny pacientov

Gravidita: počas gravidity sa nesmie začať liečba ACE inhibítormi ako napríklad ramipril alebo antagonistami receptora angiotenzínu II (AIIRA). Ak sa pokračovanie liečby ACE inhibítormi/ antagonistami AIIR nepovažuje vyslovene za nevyhnutné, musí sa liečba pacientok plánujúcich graviditu zmeniť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre používanie počas gravidity. Ak je gravidita diagnostikovaná, liečba ACE inhibítormi/ antagonistami AIIR sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, musí sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

- *Pacienti s mimoriadnym rizikom hypotenzie*

- *Pacienti s výrazne aktivovaným renín-angiotenzín-aldosterónovým systémom*

U pacientov s výrazne aktivovaným renín-angiotenzín-aldosterónovým systémom existuje riziko akútneho výrazného poklesu krvného tlaku a zhoršenia renálnej funkcie v dôsledku ACE inhibície, najmä ak sa ACE inhibítor alebo diuretikum ako sprievodná liečba podáva prvýkrát alebo ak sa podáva prvýkrát zvýšená dávka.

Predpokladať významnú aktiváciu renín-angiotenzín-aldosterónového systému a počítať s lekárskej dohľadom a v prípade potreby aj so sledovaním krvného tlaku je potrebné napríklad u týchto pacientov:

- pacienti s ťažkou hypertenziou
- pacienti s dekompenzovaným kongestívnym zlyhaním srdca
- pacienti s hemodynamicky relevantnou prekážkou v prítoku alebo odtoku krvi v ľavej komore (napr. stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne)
- pacienti s unilaterálnou renálnou arteriálnou stenózou, pričom druhá oblička je funkčná
- pacienti, ktorí majú alebo u ktorých môže vzniknúť nedostatok tekutín a solí (vrátane pacientov užívajúcich diuretiká)
- pacienti s cirhózou pečene a/alebo s ascitom
- pacienti podrobujúci sa veľkej operácii alebo počas anestézie látkami spôsobujúcimi hypotenziiu.

Vo všeobecnosti sa odporúča pred začatím liečby upraviť dehydratáciu, hypovolémiu alebo depléciu solí (u pacientov so srdcovým zlyhaním sa však úprava musí dôkladne zvážiť s ohľadom na riziko objemového preplnenia).

Operácia

Odporúča sa, aby sa liečba inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín ako napríklad ramiprilom, ukončila v prípadoch, kde je to možné, jeden deň pred operáciou.

- *Pacienti s rizikom srdcovej alebo mozgovej ischémie v prípade akútnej hypotenzie*

Úvodná fáza liečby si vyžaduje špeciálny lekárskej dohľad.

- *Primárny hyperaldosteronizmus*

Kombinácia ramiprilu a hydrochlorotiazidu nie je vhodná na liečbu primárneho hyperaldosteronizmu. Ak ramipril + hydrochlorotiazid užívajú pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom, je nutné monitorovať plazmatickú hladinu draslíka.

- *Starší pacienti*

Pozri časť 4.2

- *Pacienti s poruchami pečene*

Elektrolytické poruchy spôsobené diuretickou liečbou, vrátane liečby hydrochlorotiazidom, môžu u pacientov s poruchami pečene spôsobiť pečennú encefalopatiu.

Sledovanie renálnej funkcie

Pred začatím liečby a počas liečby, najmä v počiatočných týždňoch, sa musí sledovať renálna funkcia a prípadne upraviť dávkovanie. Dôkladné sledovanie je potrebné obzvlášť u pacientov so zhoršenou renálnou funkciou (pozri časť 4.2). Riziko zhoršenia renálnej funkcie je najmä u pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca alebo po transplantácii obličky.

Poruchy obličiek

U pacientov s poruchou obličiek môžu tiazidy urýchliť urémiu. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môžu rozvinúť kumulatívne efekty liečiva. Ak sa preukáže progredujúce zhoršenie funkcie obličiek, ktoré je indikované zvýšením hladiny nebielkovinového dusíka, je nutné dôkladne prehodnotiť liečbu a zvážiť vysadenie diuretickej liečby (pozri časť 4.3).

Elektrolytová nerovnováha

Podobne ako u ostatných pacientov, ktorí sú liečení diuretikami, je potrebné vykonávať pravidelné vyšetrenie elektrolytov v sére v príslušných intervaloch. Tiazidy, vrátane hydrochlorotiazidu, môžu spôsobiť nerovnováhu tekutín a elektrolytov (hypokaliémia, hyponatrémia a hypochloremická alkalóza). Aj keď môže pri užívaní tiazidových diuretik vzniknúť hypokaliémia, súbežná liečba ramiprilom môže hypokaliémiu spôsobenú diuretikami znížiť. Riziko hypokaliémie je najväčšie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s veľkou diurézou, u pacientov s nedostatočným príjmom elektrolytov a u pacientov so súbežnou liečbou kortikosteroidmi alebo ACTH (pozri časť 4.5). Prvé meranie plazmatickej hladiny draslíka sa má urobiť počas prvého týždňa po začatí liečby. Ak sa zistí nízka hladina draslíka, musí sa urobiť náprava.

Je možný výskyt dilučnej hyponatrémie. Zníženie hladiny sodíka môže byť na začiatku asymptomatické a preto je nevyhnutné pravidelné kontrolovanie hladiny sodíka. U starších pacientov a pacientov, ktorí majú cirhózu, musí byť kontrolovanie častejšie.

Bolo dokázané, že tiazidy zvyšujú vylučovanie magnézia v moči, čo môže viesť k hypomagneziémii.

Hyperkaliémia

U niektorých pacientov liečených ACE inhibítormi vrátane TRITAZIDE bola pozorovaná hyperkaliémia. K pacientom s rizikom výskytu hyperkalémie patria pacienti s renálnou insuficienciou, starší pacienti (> 70 rokov), pacienti s nekontrolovaným diabetom mellitus alebo pacienti užívajúci draselné soli, draslík šetriace diuretiká a ďalšie liečivá zvyšujúce hladinu draslíka v plazme alebo také stavy ako napríklad dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza. Ak sa považuje súčasné užívanie vyššie uvedených liekov za potrebné, odporúča sa pravidelné sledovanie sérového draslíka (pozri časť 4.5).

Hepatická encefalopatia

Poruchy elektrolytov spôsobené diuretickou liečbou vrátane liečby hydrochlorotiazidom môžu u pacientov s ochorením pečene spôsobiť hepatickú encefalopatiu. V prípade hepatickej encefalopatie musí byť liečba okamžite ukončená.

Hyperkalciémia

Hydrochlorotiazid stimuluje renálnu reabsorpciu kalcia a môže spôsobiť hyperkalciémiu. Môže tiež interferovať pri testovaní funkcie prištítnych teliesok.

Angioedém

U pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane ramiprilu, bol hlásený angioedém (pozri časť 4.8). V prípade výskytu angioedému je nutné liečbu liekom TRITAZIDE ukončiť.

Bezodkladne sa musí začať núdzová liečba. Pacient musí zostať na pozorovaní najmenej 12 až 24 hodín a prepustený môže byť až po úplnom vymiznutí príznakov.

U pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane TRITAZIDE, (pozri časť 4.8) bol hlásený intestinálny angioedém. Prejavil sa abdominálnou bolesťou (s nauzeou alebo vracaním alebo bez týchto príznakov).

Anafylaktické reakcie počas desenzibilizácie

Pravdepodobnosť a závažnosť anafylaktických a anafylaktoidných reakcií na jed hmyzu a ďalšie alergény sa následkom ACE inhibície zvyšuje. Pred desenzibilizáciou je potrebné zvážiť dočasné pozastavenie liečby liekom TRITAZIDE.

Neutropénia/agranulocytóza

Zriedkavo sa vyskytla neutropénia/agranulocytóza a taktiež bol hlásený útlm kostnej drene. Odporúča sa sledovať počet bielych krviniek, aby bolo možné odhaliť možnú leukopéniu. Častejšie sledovanie sa odporúča v začiatkovej fáze liečby a u pacientov so zhoršenou renálnou funkciou, ktorí majú súčasne kolagénové ochorenie (napr. lupus erythematosus alebo sklerodermiu) a u pacientov liečených inými liekmi, ktoré môžu spôsobovať zmeny krvného obrazu (pozri časti 4.5 a 4.8).

Etnické rozdiely

ACE inhibítory spôsobujú vyšší výskyt angioedému u pacientov čiernej pleti v porovnaní s pacientmi inej rasy.

Podobne ako iné ACE inhibítory, ramipril môže byť menej účinný pri znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej pleti ako u pacientov inej rasy, pravdepodobne z dôvodu vyššej prevalencie hypertenzie s nízkou hladinou renínu v černošskej populácii s hypertenziou.

Atléti

Hydrochlorotiazid môže spôsobiť pozitívny výsledok dopingového testu.

Metabolické a endokrinné účinky

Liečba Tiazidom môže znížiť glukózovú toleranciu. U diabetických pacientov môže byť nutné upraviť dávky inzulínu alebo perorálnych hypoglykemických prípravkov. Počas liečby tiazidmi sa môže prejaviť latentný diabetes mellitus.

Pri liečbe tiazidmi dochádza k zvýšeniu hladiny cholesterolu a triglyceridov. U niektorých pacientov môže liečba tiazidmi vyvolať hyperurikémiu alebo dnu.

Kašeľ

Pri užívaní ACE inhibítorov bol hlásený kašeľ. Charakteristicky je kašeľ neproduktívny, pretrvávajúci a po ukončení liečby vymizne. Kašeľ vyvolaný ACE inhibítorom je potrebné považovať ako odlišnú diagnózu kašľa.

Iné

U pacientov s alergickou anamnézou alebo anamnézou bronchiálnej astmy, ale aj bez daných anamnéz, sa môžu vyskytnúť reakcie z precitlivenosti. Pri užívaní tiazidov bola popísaná možnosť exacerbácie alebo aktivácie systémového lupus erythematosus.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kontraindikované kombinácie

Extrakorporálne liečby umožňujúce kontakt krvi s negatívne nabitými povrchmi ako je napríklad dialýza alebo hemofiltrácia s určitými vysokoprietokovými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a nízkodenzitnou lipoproteínovou aferézou so dextránsulfátom pre zvýšené riziko ťažkých anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Pri takejto liečbe sa vyžaduje, aby sa zvažilo použitie odlišného typu dialyzačnej membrány alebo lieku z inej skupiny antihypertenzív.

Opatrenia pri používaní

Draselné soli, heparín, draslík šetriace diuretiká a ďalšie liečivá zvyšujúce hladinu draslíka v plazme (vrátane antagonistov angiotenzínu II, trimetoprimu, takrolimu, ciklosporínu): Môže sa vyskytnúť hyperkaliémia, preto sa vyžaduje sledovanie hladiny sérového draslíka.

Antihypertenzíva (napr. diuretiká) a ďalšie lieky, ktoré môžu znižovať krvný tlak (napr. nitráty, tricyklické antidepresíva, anestetiká, akútny príjem alkoholu, baklofen, alfuzosín, doxazosín, prazosín, tamsulosín, terazosín): Predpokladá sa potenciácia rizika hypotenzie (pozri časť 4.2 o diuretikách).

Vazopresorické sympatomimetiká a ďalšie lieky (epinefrín), ktoré môžu znižovať antihypertenzívny účinok lieku TRITAZIDE: Odporúča sa sledovať krvný tlak.

Alopurinol, imunosupresíva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatiká a ďalšie lieky, ktoré môžu zmeniť počet krviniek: Zvýšená pravdepodobnosť hematologických reakcií (pozri časť 4.4).

Lítiové soli: Vylučovanie lítia môže byť ACE inhibítormi znížené a preto môže byť vyššia toxicita lítia. Hladina lítia sa musí monitorovať. Súbežné používanie tiazidových diuretík môže zvýšiť už zvýšené riziko lítiovej toxicity pri liečbe ACE inhibítormi. Preto sa neodporúča kombinácia ramiprilu a hydrochlorotiazidu s lítiom.

Antidiabetiká vrátane inzulínu: Môžu sa vyskytnúť hypoglykemické reakcie. Hydrochlorotiazid môže oslabiť účinok antidiabetík. Preto sa v počiatočnej fáze kombinovanej liečby odporúča pozorné sledovanie hladiny glukózy v krvi.

Nesteroidové protizápalové lieky a kyselina acetylsalicylová: Predpokladá sa zníženie antihypertenzívneho účinku TRITAZIDE. Navyše súčasná liečba ACE inhibítormi a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie a k zvýšeniu hladiny draslíka.

Perorálne antikoagulanty: súbežné užívanie hydrochlorotiazidu môže znížiť účinok antikoagulantov.

Kortikosteroidy, ACTH, amfotericín B, karbenoxolon, veľké množstvá sladkého dreva, laxatíva (v prípade dlhodobého užívania) a iné kaliuretické látky alebo látky znižujúce plazmatickú hladinu draslíka: zvýšené riziko hypokaliémie.

Digitalisové prípravky, liečivá, ktoré predlžujú QT interval a antiarytmiká: pri poruchách elektrolytov (napr. hypokaliémia, hypomagneziémia) môže byť zvýšená ich proarytmická toxicita alebo znížené antiarytmické účinky.

Metildopa: možná hemolýza.

Kolestyramín a iné enterálne iónové meniče: Znížené vstrebávanie hydrochlorotiazidu. Sulfónamidové diuretiká sa majú užívať minimálne jednu hodinu pred týmito liekmi alebo štyri až šesť hodín po.

Svalové relaxanty typu kurare: možné zosilnenie a predĺženie myorelaxačného účinku.

Kalciové soli a lieky zvyšujúce plazmatickú hladinu kalcia: v prípade súbežného podávania hydrochlorotiazidu je možné očakávať zvýšenie sérovej hladiny kalcia; preto sa vyžaduje pozorné sledovanie koncentrácie kalcia v sére.

Karbamazepín: riziko hyponatrémie vzhľadom na aditívny účinok s hydrochlorotiazidom.

Jód obsahujúci kontrastné médiá: v prípade dehydratácie, ktorá je zapríčinená užívaním diuretík, vrátane hydrochlorotiazidu, existuje zvýšené riziko akútnej poruchy obličiek, predovšetkým pri užívaní vysokých dávok jódu obsahujúceho kontrastné médiá.

Penicilín: hydrochlorotiazid sa vylučuje v distálnom tubule a redukuje vylučovanie penicilínu.

Chinín : hydrochlorotiazid znižuje vylučovanie chinínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Užívanie TRITAZIDE sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4) a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3).

Epidemiologický dôkaz vzhľadom na riziko teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, hoci malý nárast rizika nemožno vylúčiť. Ak sa pokračovanie liečby ACE inhibítormi nepovažuje vyslovene za esenciálne, musí sa liečba pacientok plánujúcich graviditu zmeniť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre používanie počas gravidity. Ak sa zistí gravidita, liečba ACE inhibítormi sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, musí sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia liečbou ACE inhibítorom/ antagonistom receptora angiotenzín II (AIIRA) počas druhého a tretieho trimestra spôsobuje u ľudí fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnion, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri taktiež 5.3 'Predklinické údaje o bezpečnosti'). Ak sa vyskytne expozícia ACE inhibítorom od druhého trimestra, odporúča sa kontrola funkcie obličiek a lebky ultrazvukom. Novorodenci, ktorých matky užívali ACE inhibítory, musia byť dôkladne sledovaní pre možnú hypotenziu, oligúriu alebo hyperkaliémiu (pozri taktiež časti 4.3 a 4.4).

V prípade dlhodobého užívania počas tretieho trimestra gravidity môže hydrochlorotiazid spôsobiť fetoplacentárnu ischémiu a existuje riziko spomalenia rastu. Ďalej boli popísané zriedkavé prípady hypoglykémie a trombocytopenie u novorodencov pri ich expozícii blízko termínu pôrodu. Hydrochlorotiazid môže znížiť plazmatický objem u matky a uteroplacentárny prietok krvi.

TRITAZIDE je počas dojčenia kontraindikovaný.

Ramipril a hydrochlorotiazid sa vylučujú do materského mlieka v takej miere, že účinky u dojčených detí sú porovnateľné, keď sa terapeutická dávka ramiprilu a hydrochlorotiazidu podáva dojčiacim ženám. Pre nedostatok informácií o používaní ramiprilu počas dojčenia sa ramipril neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia a to najmä v prípade novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa. Hydrochlorotiazid je vylučovaný do materského mlieka. Tiazidy môžu u dojčiacich žien spôsobiť pokles až potlačenie tvorby mlieka. Môžu sa vyskytnúť prípady precitlivenosti na sulfónamidové deriváty, hypokaliémia a nukleárny ikterus. Vzhľadom na možnosť výskytu závažných nežiaducich účinkov z obidvoch látok u dojčených detí, je nutné sa rozhodnúť, či bude prerušená laktácia alebo liečba, pričom sa berie do úvahy dôležitosť liečby pre matku.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Niektoré nežiaduce účinky (napr. príznaky zníženého krvného tlaku ako je závrat) môžu zhoršiť schopnosť pacienta sústrediť sa a reagovať a preto predstavujú riziko v situáciách, kedy sú tieto schopnosti obzvlášť dôležité (napr. vedenie vozidla alebo obsluha strojov). Môže sa to stať najmä na začiatku liečby alebo ak sa prechádza z iných liekov. Po užití prvej dávky alebo po prvom užití zvýšenej dávky sa odporúča niekoľko hodín ne viesť vozidlo ani neobsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnostný profil ramiprilu + hydrochlorotiazidu zahŕňa adverzné reakcie, ktoré sa vyskytujú v spojení s hypotenziou a/alebo odvodnením kvôli zvýšenej diuréze. Liečivo ramipril môže vyvolať pretrvávajúci suchý kašeľ, zatiaľ čo liečivo hydrochlorotiazid môže zhoršiť metabolizmus glukózy, lipidov a kyseliny močovej. Obe liečivá majú inverzné účinky na draslík v plazme. Medzi vážne nežiaduce účinky patria angioedém alebo anafylaktické reakcie, poruchy obličiek alebo pečene, pankreatitída, vážne kožné reakcie a neutropénia/agranulocytóza.

Frekvencia nežiaducich účinkov je definovaná na základe týchto pravidiel:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti:

	Časté	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<u>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</u>		Ischémia myokardu vrátane anginy pectoris, tachykardie, arytmie, palpitácií, periférneho edému		Infarkt myokardu
<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>		Znížený počet bielych krviniek, znížený počet červených krviniek, hemolytická anémia, pokles		Zlyhanie kostnej drene, neutropénia vrátane agranulocytózy, pancytopenie, eozinofílie, hemokoncentrácia

		hemoglobínu, znížený počet krvných doštičiek		v dôsledku straty tekutín
<u>Poruchy nervového systému</u>	Bolesť hlavy, závrat	Vertigo, parestézia, tremor, poruchy rovnováhy, pocit pálenia, dysgeúzia, ageúzia		Mozgová ischémia vrátane mozgovej porážky a tranzitórneho ischemického záchvatu, zhoršené psychomotorické schopnosti, parosmia
<u>Poruchy oka</u>		Poruchy videnia vrátane zahmleneného videnia, konjunktivitída		Xantopsia, znížená lakrimácia spôsobená hydrochlorotiazid om
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>		Tinnitus		Poruchy sluchu
<u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u>	Neproductívny dráždivý kašeľ, bronchitída	Sinusitída, dyspnoe, upchatý nos		Bronchospazmus, vrátane zhoršenia astmy, alveolitída, nekardiogénny pľúcny edém spôsobené hydrochlorotiazid om
<u>Poruchy gastrointestináln eho traktu</u>		Zápal gastrointestináln eho traktu, poruchy chute, abdominálna nepohoda, dyspepsia, gastritída, nauzea, zápcha Gingivitída spôsobená hydrochlorotiazid om	Vracanie, aftózna stomatitída, zápal jazyka, hnačka, bolesť v hornej časti brucha, sucho v ústach	Pankreatitída (pri ACE inhibítoroch boli veľmi výnimočne hlásené prípady fatálneho konca), zvýšené pankreatické enzýmy, angioedém tenkého čreva Sialoadenitída spôsobená hydrochlorotiazid om
<u>Poruchy obličiek a močových ciest</u>		Zhoršenie funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek, zvýšené vyučovanie moču, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi		Zhoršenie preexistujúcej proteinúrie Intersticiálna nefritída spôsobená hydrochlorotiazid om

<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>		Angioedém: veľmi výnimočne môže byť obštrukcia dýchacích ciest následkom angioedému fatálna; psoriatická dermatitída, hyperhidróza, vyrážka, zvyčajne makulopapulárna, pruritus, alopecia		Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, pemfigus, zhoršená psoriáza, exfoliatívna dermatitída, fotosenzitívne reakcie, onycholýza, pemfigoidný alebo lichenoidný exantém, urtikária Systémový lupus erythematosus spôsobený hydrochlorotiazidom
<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</u>		Myalgia		Artralgia, svalový spazmus Svalová slabosť, muskuloskeletálna stuhnutosť, tetania spôsobené hydrochlorotiazidom
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>	Neadekvátne kontrolovaný diabetes mellitus, zhoršená znášanlivosť glukózy, zvýšená hladina cukru v krvi, zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi, zhoršenie dny, zvýšenie hladiny cholesterolu a/alebo triglyceridov v krvi spôsobené hydrochlorotiazidom	Anorexia, znížená chuť do jedla Znížená hladina draslíku v krvi, pocit smädu spôsobené hydrochlorotiazidom	Zvýšená hladina draslíku v krvi spôsobená ramiprilom	Znížená hladina sodíka v krvi Glykosúria, metabolická alkalóza, hypochlorémia, hypomagnezémia, hyperkalémia, dehydratácia spôsobené hydrochlorotiazidom
<u>Poruchy ciev</u>		Hypotenzia, znížený ortostatický krvný tlak, synkopa,		Trombóza spôsobená závažným odvodnením,

		sčervenanie		vaskulárna stenóza, hypoperfúzia, Raynaudov fenomén, vaskulitída
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u>	Únava, asténia	Bolesť na hrudníku, pyrexia		
<u>Poruchy imunitného systému</u>				Anafylaktické alebo anafylaktoidné reakcie buď na ramipril alebo anafylaktické reakcie na hydrochlorotiazid, zvýšené antinukleárne protilátky
<u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u>		Cholestatická alebo cytolytická hepatitída (veľmi výnimočne s fatálnym koncom), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a/alebo konjugovaného bilirubínu Cholecystitída spôsobená hydrochlorotiazidom		Akútne zlyhanie pečene, cholestatická žltáčka, hepatocelulárne poškodenie
<u>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</u>		Prechodná erektilná impotencia		Znížené libido, gynecomastia
<u>Psychické poruchy</u>		Zhoršená nálada, apatia, úzkosť, nervozita, poruchy spánku vrátane somnolencie		Stav zmätenosti, nepokoj, poruchy pozornosti

4.9 Predávkovanie

K príznakom spojeným s predávkovaním ACE inhibítormi môže patriť výrazná periférna vazodilatácia (s výraznou hypotenziou, šokom), bradykardia, poruchy elektrolytov, zlyhanie obličiek, srdcová arytmia, poruchy vedomia vrátane kómy, cerebrálne kŕče, paréza a paralytický ileus.

U pacientov s predispozíciou (napr. s prostatickou hyperpláziou) môže predávkovanie hydrochlorotiazidom vyvolať akútne zadržiavanie moču.

Pacient musí byť dôkladne monitorovaný a liečba musí byť symptomatická a podporná. Navrhnuté opatrenia zahŕňajú primárnu detoxifikáciu (výplach žalúdka, podanie adsorbentov) a opatrenia na obnovenie hemodynamickej stability, vrátane podania alfa-1 adrenergných agonistov alebo podania angiotenzínu II (angiotenzínamid). Ramiprilát, aktívny metabolit ramiprilu, sa hemodialýzou z celkového obehu odstraňuje zle.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ramipril a diuretiká, ATC kód C09BA05.

Spôsob účinku

Ramipril

Ramiprilát, účinný metabolit neaktívnej formy tzv. „prodrug“ ramiprilu, inhibuje enzým dipeptidylkarboxypeptidázu I (synonymá: enzým konvertujúci angiotenzín; kinináza II). V plazme a v tkanive tento enzým katalyzuje konverziu angiotenzínu I na aktívnu vazokonštrikčnú látku angiotenzín II a taktiež odbúravanie aktívneho vazodilatátora bradykinínu. Znížená tvorba angiotenzínu II a inhibícia odbúravania bradykinínu spôsobuje vazodilatáciu.

Nakoľko angiotenzín II stimuluje aj uvoľňovanie aldosterónu, ramiprilát spôsobuje redukciu sekrécie aldosterónu. Priemerná odpoveď na monoterapiu ACE inhibítorom bola nižšia u pacientov čiernej pleti (afro-karibská populácia) s hypertenziou (obvykle ide o populáciu s nízko-renínovou hypertenziou) ako u pacientov inej farby pleti.

Hydrochlorotiazid

Hydrochlorotiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidových diuretik nie je celkom známy. Inhibuje reabsorpciu sodíka a chloridu v distálnom tubule. Zvýšené renálne vylučovanie týchto iónov sprevádza zvýšený odtok moču (zapríčinený osmotickým viazaním vody). Zvyšuje sa exkrécia draslíka a horčíka, poklesne vylučovanie kyseliny močovej. Možný mechanizmus antihypertenzívneho účinku hydrochlorotiazidu : modifikovaná rovnováha sodíka, redukcia extracelulárnej vody a objemu plazmy, zmena renálno-vaskulárnej rezistencie, ako aj znížená odozva na norepinefrín a angiotenzín II.

Farmakodynamické účinky

Ramipril

Užívanie ramiprilu spôsobuje výraznú redukciu periférnej arteriálnej rezistencie. Veľké zmeny prietoku plazmy obličkami a rýchlosti glomerulárnej filtrácie obvykle nenastávajú. Podávanie ramiprilu hypertenzívnym pacientom vedie k zníženiu krvného tlaku v horizontálnej polohe a v stojí bez kompenzačného zrýchlenia tepu.

U väčšiny pacientov sa prejaví začiatok antihypertenzívneho účinku jednotlivej dávky v rozpätí jednej až dvoch hodín po perorálnom užití. Vrchol účinku jednotlivej dávky sa obvykle dosahuje za 3 až 6 hodín po perorálnom užití. Antihypertenzívny účinok jednotlivej dávky trvá obvykle 24 hodín. Maximálny antihypertenzívny účinok pokračujúcej liečby ramiprilom sa obvykle prejaví po 3 až 4 týždňoch. Ukázalo sa, že antihypertenzívny účinok sa udržiava počas dlhodobej liečby trvajúcej 2 roky.

Náhle vysadenie ramiprilu nemá za následok rýchle a výrazné opätovné zvýšenie krvného tlaku.

Hydrochlorotiazid

Vylučovanie vody a elektrolytov začína približne 2 hodiny po užití, dosahuje maximum za 4 hodiny a trvá 6 až 12 hodín.

Nástup antihypertenzívneho účinku sa dostaví za 3 až 4 dni a môže trvať ešte jeden týždeň po prerušení liečby.

Zníženie krvného tlaku sprevádza mierny vzostup filtračnej frakcie, renálno-vaskulárnej rezistencie a plazmovej renínovej aktivity.

Súčasné užívanie ramiprilu a hydrochlorotiazidu

V klinických štúdiách viedla táto kombinácia k väčšiemu zníženiu krvného tlaku ako v prípadoch, keď boli dané liečivá podávané samostatne. Súčasné užívanie ramiprilu a hydrochlorotiazidu má sklon k reverzii strát draslíka, ktoré sú spojené s diuretikami a to pravdepodobne blokádou systému renín-angiotenzín-aldosterón. Kombinácia ACE inhibítora s tiazidovým diuretikom vytvára synergický efekt a tiež znižuje riziko hypokalémie, ktoré spôsobuje samostatne podávané diuretikum.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika a metabolizmus

Ramipril

Absorpcia

Ramipril sa po perorálnom podaní rýchlo vstrebáva z gastrointestinálneho traktu: maximálna plazmatická koncentrácia ramiprilu sa dosahuje v priebehu jednej hodiny. Z dôvodu urinárnej regenerácie je rozsah absorpcie najmenej 56 % a absorpcia nie je významne ovplyvnená prítomnosťou potravy v gastrointestinálnom trakte. Biologická dostupnosť aktívneho metabolitu ramiprilátu je po perorálnom podaní 2,5 mg a 5 mg ramiprilu 45 %. Maximálna plazmatická koncentrácia ramiprilátu, jediného aktívneho metabolitu ramiprilu, sa dosahuje 2-4 hodiny po užití ramiprilu. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie ramiprilátu po užití obvyklých dávok ramiprilu raz denne sa dosahuje približne na štvrtý deň liečby.

Distribúcia

Väzbovosť ramiprilu na bielkoviny v sére je približne 73 % a v prípade ramiprilátu je to približne 56 %.

Metabolizmus

Ramipril sa takmer úplne metabolizuje na ramiprilát a ester diketopiperazínu, kyselinu diketopiperazínovú a glukuronidy ramiprilu a ramiprilátu.

Eliminácia

Metabolity sa primárne vylučujú obličkami. Pokles plazmatickej koncentrácie ramiprilátu je viacfázový. Pre svoj silný účinok, nasýtitelnú väzbu na ACE a slabú disociáciu z enzýmu má ramiprilát predĺženú terminálnu eliminačnú fázu s veľmi nízkou plazmatickou koncentráciou. Po viacnásobných dávkach ramiprilu podávaných raz za deň bol účinný polčas koncentrácie ramiprilátu 13-17 hodín po dávkach 5-10 mg a dlhší po nižších dávkach 1,25-2,5 mg. Tento rozdiel súvisí so saturovateľnou kapacitou enzýmu viazať ramiprilát. Jednorazová perorálna dávka ramiprilu má za následok, že v materskom mlieku je takmer nemerateľná hladina ramiprilu a jeho metabolitu. Avšak účinok viacerých dávok nie je známy.

Pacienti so zhoršenou funkciou obličiek (pozri časť 4.2)

U pacientov so zhoršenou funkciou obličiek je renálna exkrécia ramiprilátu znížená a renálny klírens ramiprilátu proporčne súvisí s klírensom kreatinínu. Toto má za následok zvýšenú plazmatickú koncentráciu ramiprilátu, ktorá klesá pomalšie ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

Pacienti so zhoršenou funkciou pečene (pozri časť 4.2)

U pacientov so zhoršenou funkciou pečene je metabolizovanie ramiprilu na ramiprilát oneskorené kvôli zníženej aktivite pečenej esterase a plazmatická hladina ramiprilu u týchto pacientov je zvýšená. Maximálna koncentrácia ramiprilátu u týchto pacientov však nie je odlišná v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene.

Hydrochlorotiazid

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa z gastrointestinálneho traktu absorbuje približne 70 % hydrochlorotiazidu. Maximálna koncentrácia hydrochlorotiazidu sa dosiahne 1,5 až 5 hodín.

Distribúcia

Približne 40% hydrochlorotiazidu sa viaže na plazmové proteíny.

Metabolizmus

Hydrochlorotiazid je v pečeni metabolizovaný v zanedbateľnej miere.

Eliminácia

Hydrochlorotiazid sa vylučuje takmer úplne (viac než 95%) renálnou cestou v nezmenenej podobe. Po perorálnom podaní jednotlivej dávky sa 50 až 70% vylúči do 24 hodín. Polčas eliminácie je 5 až 6 hodín.

Pacienti so zhoršenou funkciou obličiek (pozri časť 4.2)

Renálne vylučovanie hydrochlorotiazidu je u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek znížené a renálny klírens hydrochlorotiazidu proporčne súvisí s klírensom kreatinínu. Tento fakt spôsobuje vysokú koncentráciu hydrochlorotiazidu v sére, ktorá klesá pomalšie ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

Pacienti so zhoršenou funkciou pečene (pozri časť 4.2)

Pri cirhóze pečene sa nezaznamenali žiadne relevantné zmeny vo farmakokinetike hydrochlorotiazidu. Farmakokinetické štúdie u pacientov so zlyhaním srdca nie sú k dispozícii.

Ramipril a hydrochlorotiazid

Súbežné podávanie ramiprilu a hydrochlorotiazidu nemá žiadny vplyv na biologickú dostupnosť jednotlivých zložiek. Kombinovaná tableta sa môže považovať za bioekvivalentnú s liekmi obsahujúcimi každú zložku samotnú.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U potkanov a myší nepreukazuje podávanie kombinácie ramiprilu a hydrochlorotiazidu žiadnu akútnu toxickú aktivitu až do dávky 10 000 mg/kg. Opakovanými štúdiami na potkanoch a opiciach boli zistené iba zmeny hodnôt plazmatických elektrolytov.

Neboli vykonané žiadne štúdie s kombináciou liečiv na mutagenicitu a karcinogenicitu, nakoľko samostatne podávané látky nevykazujú žiadne riziko.

Reprodukčné štúdie na potkanoch a zajacoch odhalili, že kombinácia liečiv je o trochu viac toxická ako samostatne podávané látky, no žiadna zo štúdií nepreukázala teratogénny účinok použitej kombinácie liečiv.

6 FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

[Má byť vyplnené národne]

6.2 Inkompatibility

[Má byť vyplnené národne]

6.3 Čas použiteľnosti

[Má byť vyplnené národne]

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

[Má byť vyplnené národne]

6.5 Druh obalu a obsah balenia

[Má byť vyplnené národne]

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetky nepoužívané lieky alebo odpad vzniknutý z liekov majú byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami.

7 DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I – Má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8 REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

9 DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10 DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne]

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

TRITAZIDE a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 2,5 mg/12,5 mg tablety

TRITAZIDE a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 5 mg/12,5 mg tablety

TRITAZIDE a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 5 mg/25 mg tablety

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

ramipril/hydrochlorotiazid

2. <LIEČIVO> <LIEČIVÁ>

[Má byť vyplnené národne]

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

[Má byť vyplnené národne]

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

[Má byť vyplnené národne]

5. SPÔSOB A <CESTA> <CESTY> PODANIA

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE <UPOZORNENIE> <UPOZORNENIA>, AK JE TO POTREBNÉ

Liek môže ovplyvniť pozornosť!

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

[Má byť vyplnené národne]

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Názov a Adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

[Má byť vyplnené národne]

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

TRITAZIDE a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 2,5 mg/12,5 mg tablety

TRITAZIDE a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 5 mg/12,5 mg tablety

TRITAZIDE a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 5 mg/25 mg tablety

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

ramipril/hydrochlorotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Názov}

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. Šarže:

5. INÉ

PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

TRITAZIDE a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 2,5 mg/12,5 mg tablety

TRITAZIDE a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 5 mg/12,5 mg tablety

TRITAZIDE a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 5 mg/25 mg tablety

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Ramipril/Hydrochlorotiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať tento liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je TRITAZIDE a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete TRITAZIDE
3. Ako užívať TRITAZIDE
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať TRITAZIDE
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE TRITAZIDE A NA ČO SA POUŽÍVA

TRITAZIDE je kombináciou dvoch liekov, ktoré sa nazývajú ramipril a hydrochlorotiazid.

Ramipril patrí do skupiny liekov nazývaných „ACE inhibítory” (inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu). Jeho pôsobením sa:

- Zníži vo Vašom tele tvorbu látky, ktorá zvyšuje Váš krvný tlak
- Uvoľní a rozšíri Vaše cievy
- Vášmu srdcu bude jednoduchšie rozvádzať krv do Vášho tela.

Hydrochlorotiazid patrí do skupiny liekov nazývaných „tiazidové diuretiká”. Jeho pôsobením sa zvyšuje objem vody (moču), ktorú Vaše telo produkuje. To znižuje Váš krvný tlak.

TRITAZIDE sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku. Obe liečivá pôsobia na zníženie Vášho tlaku. Spolu sa používajú vtedy, ak liečba iba jedným z nich nebola účinná.

2. SKÔR AKO UŽIJETE TRITAZIDE

Neužívajte TRITAZIDE:

- ak ste alergický (precitlivený) na ramipril alebo ktorúkoľvek inú zložku lieku TRITAZIDE (pozri časť 6)
- ak ste alergický (precitlivený) na lieky podobné lieku TRITAZIDE (iné ACE inhibítory alebo sulfónamidové deriváty)
Príznakom alergickej reakcie môže byť vyrážka, ťažkosti s prehĺtaním alebo s dýchaním, opuch pier, tváre, hrdla alebo jazyka

- ak ste mali niekedy ťažkú alergickú reakciu, ktorá sa nazýva „angioedém”. Príznakom môže byť svrbenie, žihľavka (urtikária), červené škvrny na rukách, nohách alebo na hrdle, opuch hrdla a jazyka, opuch okolo očí a pier, ťažkosti s dýchaním a prehltaním.
- ak chodíte na dialýzu alebo na iný druh filtrácie krvi. Liečba liekom TRITAZIDE nemusí byť pre Vás vhodná a závisí to od toho, aký prístroj sa používa
- ak máte vážne problémy s pečeňou
- ak máte v krvi abnormálne množstvo solí (vápnik, draslík, sodík)
- ak máte problémy s obličkami, pri ktorých je znížené zásobovanie obličiek krvou (renálna arteriálna stenóza)
- počas **posledných 6 mesiacov tehotenstva** (pozri časť pod názvom “Tehotenstvo a dojčenie”)
- ak dojčíte (pozri časť pod názvom „Tehotenstvo a dojčenie”)

Ak sa čokoľvek z vyššie uvedeného vzťahuje na Vás, neužívajte TRITAZIDE. Ak nie ste si istý, opýtajte sa svojho lekára skôr, ako začnete užívať TRITAZIDE.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní TRITAZIDE

Skôr ako začnete užívať tento liek, overte si u svojho lekára:

- či máte problém v spojitosti so srdcom, pečeňou alebo obličkami
- či nemáte veľký úbytok solí alebo tekutín v tele (spôsobený ochorením (vracanie), hnačkou, väčším výdajom potu ako obvykle, diétou s obmedzeným príjmom soli, dlhodobým užívaním diuretík alebo dialýzou)
- či nebudete musieť podstúpiť liečbu na zníženie alergie na uštipnutie včelou alebo osou (desenzibilizácia)
- či Vám nebude v dohľadnom čase podané anestetikum. Podáva sa kvôli operácii alebo zubnému zákroku. Môže byť potrebné ukončiť liečbu liekom TRITAZIDE jeden deň predtým; poraďte sa so svojím lekárom.
- či nemáte v krvi vysoké množstvo draslíka (preukáže sa to výsledkami krvných testov)
- či nemáte cievne ochorenie ako je sklerodermia alebo systémový lupus erythematosus.
- Ak si myslíte, že ste tehotná (alebo by ste mohli otehotnieť), musíte to povedať svojmu lekárovi. Počas prvých troch mesiacov tehotenstva sa užívanie lieku TRITACE neodporúča a jeho užívanie v období po 3 mesiacoch tehotenstva môže spôsobiť ťažké poškodenie Vášho dieťaťa, pozri časť “Tehotenstvo a dojčenie”.

Deti

TRITAZIDE sa neodporúča používať u detí a dospelých mladších ako 18 rokov, pretože nie sú žiadne informácie pre túto skupinu pacientov.

Ak sa čokoľvek z vyššie uvedeného vzťahuje na Vás (alebo nie ste si istý) opýtajte sa svojho lekára skôr, ako začnete užívať TRITAZIDE.

Užívanie lieku TRITAZIDE s inými liekmi

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis (vrátane rastlinných liekov), oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to kvôli tomu, že TRITAZIDE môže ovplyvniť spôsob účinku iných liekov. A taktiež niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob účinku lieku TRITAZIDE.

Ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi. Môžu totiž oslabiť účinok lieku TRITAZIDE:

- Lieky, ktoré sa používajú na úľavu od bolesti a proti zápalu (napr. nesteroidové protizápalové lieky (NSAIDs) ako je ibuprofén alebo indometacín a kyselina acetylsalicylová)
- Lieky, ktoré sa používajú na liečbu nízkeho krvného tlaku, šoku, srdcového zlyhania, astmy alebo alergií, ako je napríklad efedrín, noradrenalín alebo adrenalin. Lekár bude musieť skontrolovať Váš krvný tlak.

Ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi. Ak sa užívajú súčasne s liekom TRITAZIDE, môžu zvýšiť pravdepodobnosť výskytu vedľajších účinkov:

- Lieky, ktoré sa používajú na úľavu od bolesti a proti zápalu (napr. nesteroidové protizápalové lieky (NSAIDs) ako je ibuprofén alebo indometacín a aspirín)
- Lieky, ktoré znižujú množstvo draslíka v krvi. Patria sem lieky proti zápche, diuretiká, amfotericín B (používaný pri hubových infekciách) a ACTH (používa sa pri vyšetrení funkcie nadobličkových žliaz)
- Protinádorové lieky (chemoterapia)
- Lieky na srdce, vrátane tých, ktoré liečia problémy so arytmiou
- Lieky, ktoré bránia organizmu odmietanie orgánov po transplantácii, napríklad cyklosporín
- Diuretiká, ako napríklad furosemid
- Lieky, ktoré Vám môžu zvýšiť množstvo draslíka v krvi, napríklad spironolaktón, triamterén, amilorid, draselné soli a heparín (na riedenie krvi)
- Steroidové lieky proti zápalu ako je napríklad prednizolón
- Alopurinol (používa sa na zníženie hladiny kyseliny močovej v krvi)
- Prokaínamid (používa sa pri problémoch s rytmom srdca)
- Kolestyramín (používa sa na zníženie hladiny tukov v krvi)
- Karbamazepín (používa sa na liečbu epilepsie).

Ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi. TRITAZIDE môže mať vplyv na ich účinok.

- Lieky na liečbu cukrovky ako sú napríklad perorálne (ústami podávané) lieky znižujúce hladinu cukru v krvi a inzulín. TRITAZIDE môže znížiť množstvo cukru v krvi. Dôkladne si sledujte hladinu cukru v krvi počas užívania TRITAZIDE.
- Lítium (používa sa pri problémoch s duševným zdravím). TRITAZIDE Vám môže zvýšiť množstvo lítia v krvi. Lekár Vám musí dôkladne sledovať hladinu lítia v krvi.
- Lieky na uvoľnenie svalov
- Chinín (používa sa na liečbu malárie)
- Lieky obsahujúce jód. Môžu sa používať, ak ste v nemocnici vyšetrovaní röntgenom alebo skenerom
- Penicilín (používa sa pri liečbe infekcií)
- Lieky na riedenie krvi, ktoré užívate ústami (perorálne antikoagulanty), ako napríklad warfarín.

Ak sa čokoľvek z vyššie uvedeného vzťahuje na Vás (alebo ak nie ste si istý), povedzte to svojmu lekárovi skôr, ako začnete užívať TRITAZIDE.

Testy

Konzultujte užívanie lieku so svojim lekárom alebo lekárnikom:

- Ak máte podstúpiť vyšetrenie prištítnych teliesok. TRITAZIDE môže ovplyvniť výsledky vyšetrenia.
- Ak ste športovec a máte podstúpiť dopingový test. TRITAZIDE môže spôsobiť pozitívny výsledok.

Užívanie lieku TRITAZIDE s jedlom a alkoholom

- Konzumácia alkoholu počas liečby liekom TRITAZIDE môže spôsobiť, že budete pociťovať závrat alebo sa Vám bude točiť hlava. Ak potrebujete vedieť, koľko alkoholu môžete skonzumovať v období, kedy užívate TRITAZIDE, porozprávajte sa o tom so svojim lekárom, keďže alkohol môže znásobiť účinok liekov znižujúcich krvný tlak.
- TRITAZIDE sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak si myslíte, že ste tehotná (alebo by ste mohli otehotnieť), musíte to povedať svojmu lekárovi. Počas prvých 12 týždňov tehotenstva nemáte užívať TRITAZIDE a po 13. týždni tehotenstva ho nesmiete užívať vôbec, pretože jeho užívanie počas tehotenstva môže byť pre Vaše dieťa škodlivé. Ak otehotníte počas liečby liekom TRITAZIDE, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Prechod na inú vhodnú alternatívnu liečbu sa má urobiť ešte pred plánovaným otehotnením.

V období dojčenia TRITAZIDE nemáte užívať.
Skôr ako užíjete akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Počas užívania TRITAZIDE môžete pociťovať závrat. Je to viac pravdepodobné na začiatku liečby liekom TRITAZIDE alebo ak začínate užívať vyššiu dávku. Ak sa Vám to stane, nevedzte vozidlo ani napoužívať žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje.

3. AKO UŽÍVAŤ TRITAZIDE

Vždy užíajte TRITAZIDE presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Užívanie tohto lieku

- Užíajte tento liek ústami a každý deň v rovnakom čase, zvyčajne ráno.
- Tabletu prehltajte celú a zapite tekutinou.
- Tablety nedrviť ani nežuť.

Aké množstvo lieku treba užívať

Liečba vysokého krvného tlaku

Lekár Vám bude dennú dávku upravovať, kým nebude Váš krvný tlak pod kontrolou.

Starší pacienti

Lekár Vám počiatočnú dávku zníži a liečbu Vám bude upravovať pomalšie.

Ak užíjete viac TRITAZIDE, ako máte

Povedzte to svojmu lekárovi alebo choďte priamo na pohotovosť do najbližšej nemocnice. Cestou do nemocnice nevedzte vozidlo, požiadajte o odvoz inú osobu alebo si zavolajte sanitku. Vezmite si so sebou balenie lieku. Je to kvôli tomu, aby lekár vedel, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť TRITAZIDE

- Ak vynecháte dávku, užite až tú dávku, ktorá má nasledovať a to v obvyklom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj TRITAZIDE môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Prestaňte užívať TRITAZIDE a choďte priamo k lekárovi, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vážnych vedľajších účinkov, nakoľko je možné, že naliehavo potrebujete pomoc lekára:

- Opuch tváre, pier alebo hrdla, čo spôsobuje ťažkosti s prehĺtaním alebo s dýchaním, ako aj svrbenie a vyrážka. Môžu to byť príznaky ťažkej alergickej reakcie na TRITAZIDE.
- Ťažké kožné reakcie, ku ktorým patrí vyrážka, vredy v ústach, zhoršenie existujúceho kožného ochorenia, sčervenanie, pľuzgiere alebo odlupovanie kože (ako je Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza alebo multiformný erytém).

Hneď informujte svojho lekára, keď spozorujete:

- Zrýchlený tep srdca, nepravidelný alebo zosilnený tep srdca (palpitácie), bolesť na hrudníku, tlak na hrudníku alebo ťažšie problémy vrátane srdcového záchvatu a mozgovej príhody

- Sťažené dýchanie, kašeľ a horúčku trvajúce 2 až 3 dni a znížený pocit hladu. Môžu to byť príznaky pľúcnych problémov vrátane zápalu.
- Ľahko sa tvoriace podliatiny, krvácanie trvajúce dlhší čas ako zvyčajne, akékoľvek krvácanie (napr. krvácanie z ďasien), škvrny skladajúce sa z fialových bodiek alebo častejší výskyt infekcií ako zvyčajne, bolesť hrdla a horúčku, pocit únavy, mdloby, závrat alebo bledosť pokožky. Môžu to byť príznaky problémov s krvou alebo kostnou dreňou.
- Silnú bolesť žalúdka, ktorá môže vystreľovať do chrbta. Môže to byť príznak pankreatitídy (zápal pankreasu).
- Horúčku, zimnicu, únavu, stratu chuti do jedla, bolesť žalúdka, pocit na vracanie, zožltnutie pokožky alebo očí (žltáčka). Môžu to byť príznaky problémov s pečeňou ako je napríklad hepatitída (zápal pečene) alebo poškodenie pečene.

K ďalším vedľajším účinkom patria:

Ak sa niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov zhorší alebo trvá dlhšie ako niekoľko dní, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.

Časté (prejavujú sa menej ako u 1 z 10 pacientov)

- Bolesť hlavy alebo pocit slabosti a únavy
- Pocit závratu. Výskyt je pravdepodobnejší na začiatku liečby liekom TRITAZIDE alebo keď začnete užívať vyššiu dávku
- Suchý, dráždivý kašeľ alebo zápal priedušiek
- Krvné testy preukázali viac cukru v krvi ako zvyčajne. Ak máte cukrovku, môže sa týmto zhoršiť
- Krvné testy preukázali viac kyseliny močovej alebo tukov v krvi ako zvyčajne
- Boľstivé, sčervenané a opuchnuté kĺby

Menej časté (prejavujú sa menej ako u 1 zo 100 pacientov)

- Kožná vyrážka, ktorá môže byť aj vyvýšená
- Sčervenanie, mdloby, hypotenzia (abnormálne nízky krvný tlak), najmä keď sa rýchlo postavíte alebo si rýchlo sadnete
- Problémy s rovnováhou (vertigo)
- Svrbenie alebo nezvyčajný pocit na koži ako napríklad necitlivosť, brnenie, pichanie, pálenie alebo mravčenie (parestézia)
- Strata chuti alebo zmenené vnímanie chuti
- Poruchy spánku
- Pocit depresie, úzkosti, väčšej nervozity alebo chvenia ako zvyčajne
- Upchatý nos, zápal prínosových dutín (sinusitída), sťažené dýchanie
- Zápal ďasien (gingivitída), opuchnuté ústa
- Červené, svrbíace, opuchnuté alebo slziace oči
- Zvonenie v ušiach
- Rozmazané videnie
- Vypadávanie vlasov
- Bolesť na hrudníku
- Bolesť svalov
- Zápcha, bolesť žalúdka alebo čriev
- Trávacie ťažkosti alebo pocit na vracanie
- Vylučovanie väčšieho množstva tekutiny cez deň (moču) ako zvyčajne
- Zvýšené potenie ako zvyčajne alebo pocit smädu
- Strata alebo zníženie chuti do jedla (anorexia), znížený pocit hladu
- Zrýchlený alebo nepravidelný tep srdca
- Opuchnuté ruky a nohy. Môže to byť príznakom toho, že Vaše telo zadržiava väčšie množstvo vody ako obvykle
- Horúčka
- Sexuálna neschopnosť u mužov

- Krvné testy preukázali znížený počet červených krviniek, bielych krviniek alebo krvných doštičiek v hemoglobíne
- Krvné testy preukázali zmeny funkcie pečene, pankreasu alebo obličiek
- Krvné testy preukázali zníženú hladinu draslíka v krvi ako zvyčajne

Veľmi zriedkavé (prejavujú sa menej ako u 1 z 10 000 pacientov)

- Vracanie, hnačka alebo pálenie záhy
- Červený, opuchnutý jazyk alebo sucho v ústach
- Krvné testy preukázali zvýšenú hladinu draslíka v krvi ako zvyčajne

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré boli hlásené:

Ak niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov prechádza do ťažšieho stavu alebo trvá dlhšie ako niekoľko dní, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.

- Ťažkosti so sústredením sa, pocity nepokoja alebo zmätenosti
- Prsty a palce menia svoju farbu, keď sú studené a potom, keď sa opäť oteplia, brnia alebo sú bolestivé. Môže to byť Raynaudov fenomén
- Zväčšenie prsníkov u mužov
- Krvné zrazeniny
- Poruchy sluchu
- Vaše oči sú suchšie ako zvyčajne
- Videnie na žltó
- Dehydratácia
- Opuch, bolesť a sčervenanie líca (zápal slinnej žľazy)
- Opuch čreva, ktorý sa nazýva „intestinálny angioedém“, ktorý sa prejavuje ako bolesť brucha, vracanie a hnačka
- Zvýšená citlivosť na slnko ako zvyčajne
- Silné popraskanie alebo odlupovanie kože, svrbiaca, hrčovitá vyrážka alebo iné kožné reakcie ako červená vyrážka na tvári alebo na čele
- Kožná vyrážka alebo modriny
- Škvry na koži a chladné končatiny
- Problémy s nechťami (napríklad uvoľnenie alebo oddeľovanie nechťov z lôžka)
- Stuhnuté svaly a kosti alebo neschopnosť pohnúť sánkou (tetánia)
- Svalová slabosť alebo kŕče
- Znížená sexuálna túžba u žien a u mužov
- Krv v moči. Môže to byť príznak problémov s obličkami (intersticiálna nefritída)
- Zvýšená hladina cukru v moči
- Zvýšený počet určitého druhu bielych krviniek (eozinofília) zistený krvným testom
- Krvné testy preukázali príliš málo krviniek v krvi (pancytopénia)
- Krvné testy preukázali v krvi nižšiu hladinu solí ako sodík, vápnik, horčík a chloridov
- Spomalené alebo zhoršené reakcie
- Zmeny vnímania vône
- Ťažkosti pri dýchaní alebo zhoršenie astmy

Ak ste spozorovali akýkoľvek iný vedľajší účinok, ktorý nie je uvedený v tejto písomnej informácii pre používateľov, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ TRITAZIDE

[Má byť vyplnené národne]

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo TRITAZIDE obsahuje

[Má byť vyplnené národne]

Ako vyzerá TRITAZIDE a obsah balenia

Tablety

[Má byť vyplnené národne]

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Názov a Adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

Rakúsko:

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

Belgicko:

Tritazide 5 mg/25 mg tabletten/comprimés/Tabletten

Bulharsko:

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

Cyprus:

Triatec Plus 5 mg/25 mg δισκία

Česká republika

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

Dánsko:

Triatec Comp 5 mg/25 mg tabletter

Estónsko:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletid

Cardace Plus 5 mg/25 mg tabletid

Fínsko:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletit

Francúzsko:

Cotriatec 5 mg/25 mg comprimés

Nemecko:

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

Grécko:

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

Maďarsko:

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

Írsko:

Tritazide tablets 2.5 mg/12.5 g

Taliansko:

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

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

Ramipril E Idrocloritiazide sanofi-aventis 5 mg/25 mg compresse

Unipril Diur 2.5 mg/12.5 mg compresse, Unipril Diur 5 mg/25 mg compresse

Idroquark 2.5 mg/12.5 mg compresse, Idroquark 5 mg/25 mg compresse

Luxemburgsko:

Tritazide 5/25 mg tabletten/comprimés/Tabletten

Holandsko:

Tritazide 5 mg/25 mg tabletten

Poľsko:

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

Portugalsko:

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

Rumunsko:

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

Slovenská republika:

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

Slovinsko:

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

Švédsko:

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v:

[Má byť vyplnené národne]

Táto písomná informácia pre používateľov neobsahuje všetky informácie o Vašom lieku. Ak máte akékoľvek otázky alebo v niečom nie ste si istý, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.