

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, PREDLAGATELJEV IN IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
V DRŽAVAH ČLANICAH**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Avstrija	SANOFI-AVENTIS GMBH OSTERREICH SATURN Tower Leonard-Bernstein-Straße 10 A-1220 Dunaj Avstrija	Tritazide 25 mg/125 mg Tabletten Tritazide 5 mg/25 mg Tabletten	2,5 mg /12,5 mg 5 mg/25mg	tableta	peroralna uporaba
Avstrija	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Dunaj Avstrija	HYPREN PLUS HYPREN PLUS FORTE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	tablete	peroralna uporaba
Belgija	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem Belgija	TRITAZIDE 5 mg – 25 mg, tabletten	5mg /25mg	tableta	peroralna uporaba
Bolgarija	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main, Nemčija	TRITACE 2.5 PLUS	2.5 mg /12.5mg	tableta	peroralna uporaba
Bolgarija	SANOFI-AVENTIS BULGARIA EOOD Alexandar Stamboliyski blvd. 103 office building Sofia Tower, fl. 8, Sofia 1303 Bolgarija	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	tableta	peroralna uporaba
Ciper	SANOFI-AVENTIS CYPRUS LTD 14, Charalambou Mouskou street 2015 – Nicosia Ciper	TRIATEC PLUS	5mg /25mg	tableta	peroralna uporaba
Češka	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 2590/33c 16000 Praha 6	TRITAZIDE 2.5/12.5mg TRITAZIDE 5/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	tableta	peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
	Češka				
Danska	sanofi-aventis Denmark A/S Slotsmarken 13 2970 Hørsholm Danska	TRIATEC COMP	5mg/25mg	tableta	peroralna uporaba
Estonija	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH 65926 Frankfurt am Main Nemčija	CARDACE COMP	2.5 mg /12.5mg	tableta	peroralna uporaba
Estonija	SANOFI-AVENTIS ESTONIA OÜ Pärnu mnt. 139 E/2 11317 Talin Estonija	CARDACE PLUS	5 mg/25mg	tableta	peroralna uporaba
Finska	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Finska	CARDACE COMP	2.5 mg /12.5mg	tableta	peroralna uporaba
Francija	SANOFI-AVENTIS France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Pariz Francija	COTRIATEC	5mg/12.5mg	tableta	peroralna uporaba
Nemčija	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Nemčija	Delix 2,5 plus Delix 5 plus	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	tableta	peroralna uporaba
Nemčija	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Nemčija	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	peroralna uporaba
Nemčija	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich	RamiWin comp 2.5 mg/12.5 mg Tabletten RamiWin comp 5 mg/25 mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	tableta	peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
	Nemčija	Tabletten			
Nemčija	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Nemčija	Vesdil 2.5 Plus Vesdil 5 Plus	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	tableta	peroralna uporaba
Grčija	SANOFI-AVENTIS AEBE 348, Syggrou Avenue Building A 176-74 Kallithea Grčija	TRIAEC PLUS TRIAEC PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	tableta	peroralna uporaba
Madžarska	SANOFI-AVENTIS PRIVATE CO LTD H-1045 Budapest Tó u. 1.-5. Madžarska	TRITACE HCT 2.5/12.5 Tabletta TRITACE HCT 5/25 Tabletta	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	tableta	peroralna uporaba
Madžarska	Zentiva HU Kft Népfürdő u.22 1138 Budapest Madžarska	RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 5mg/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	tableta	peroralna uporaba
Islandija	-				
Irska	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irska	TRITAZIDE Tablets 2.5mg/12.5mg	2.5 mg /12.5mg	tableta	peroralna uporaba
Italija	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Italija	TRIAEC HCT 2.5 TRIAEC HCT 5	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	tableta	peroralna uporaba
Italija	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Italija	RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	tableta	peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
		SANOFI-AVENTIS 5mg/25mg			
Italija	AstraZeneca S.p.A Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (MI) Italija	UNIPRIL DIUR 2.5 mg + 12.5 mg compresse UNIPRILDIUR 5mg + 25 mg compresse	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	tableta	peroralna uporaba
Italija	POLIFARMA SPA Viale dell'Arte 69 00144 Rim Italija	IDROQUARK IDROQUARK	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	tableta	peroralna uporaba
Latvija	-				
Litva	-				
Luksemburg	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem Belgija	TRITAZIDE	5mg /25mg	tableta	peroralna uporaba
Malta	-				
Nizozemska	SANOFI-AVENTIS NETHERLANDS B.V. Kampenringweg 45 D-E (toren D en E) NL-2803 PE Gouda Nizozemska P.O. Box 2043 NL-2800 BD Gouda Nizozemska	TRITAZIDE Tabletten 5mg/25mg	5mg/25mg	tableta	peroralna uporaba
Norveška	-				
Poljska	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main Nemčija	TRITACE 2.5 COMB TRITACE 5 COMB	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	tableta	peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Portugalska	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugalska	RAMICOR D 2.5 RAMICOR D 5	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	tableta	peroralna uporaba
Portugalska	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugalska	TRIAEC COMPOSTO TRIAEC COMPOSTO FORTE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	tableta	peroralna uporaba
Romunija	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Nemčija	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	tableta	peroralna uporaba
Slovaška	SANOFI-AVENTIS SLOVAKIA s.r.o., Žilinská 7-9 81105 Bratislava Slovaška	TRITAZIDE TRITAZIDE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	tableta	peroralna uporaba
Slovenija	SANOFI-AVENTIS D.O.O. Dunajska cesta 119 1000 Ljubljana Slovenija	TRITAZIDE 2.5 5 mg/ 12,5 mg tablete TRITAZIDE 5 mg/ 25 mg tablete	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	tableta	peroralna uporaba
Španija	-				
Švedska	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma Švedska	TRIAEC COMP MITE TRIAEC COMP	2.5 mg /12.5mg 5 mg /25mg	tableta	peroralna uporaba
Velika Britanija	-				

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO, KI JIH JE
PREDSTAVILA EMEA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA TRITAZIDE IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Zdravilo Tritazide vsebuje ramipril, nesulfhidrilni zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE-I) druge generacije, in tiazidni diuretik hidroklorotiazid (HCTZ). Zdravilo Tritazide je bilo vključeno na seznam zdravil za uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila (SPC), ki ga je pripravil CMD(h), v skladu s členom 30(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, saj zgoraj navedeno zdravilo nima enakega povzetka glavnih značilnosti zdravila v državah članicah EU, na Islandiji in Norveškem.

Kritično vrednotenje

CHMP je preučil številna področja neskladnosti glede informacij o zdravilu za zdravilo Tritazide in sprejel popravljene informacije o zdravilu. Uskladiti je bilo treba predvsem naslednja poglavja:

4.1 Terapevtske indikacije

Kombinacija je indicirana za zdravljenje hipertenzije v vseh državah članicah, v katerih je zdravilo odobreno, pri čemer velja opozoriti, da se uporablja tudi za zdravljenje esencialne hipertenzije, arterijske hipertenzije in arterijske esencialne hipertenzije. CHMP je opozoril, da je ta indikacija omejena na zdravljenje esencialne hipertenzije in da gre pri drugih indikacijah za dopolnilno zdravljenje, kadar posamično monoterapija ni bila uspešna.

Kombinacija 2,5 mg/12,5 mg je povzročila večje znižanje krvnega tlaka kot zdravljenje s posameznimi učinkovinami, prav tako je imela kombinacija 5 mg/25 mg boljši terapevtski učinek kot podvojitev odmerka ramiprila na 10 mg.

Ker ni opaziti večje zaskrbljenosti glede varnosti, učinkovitosti in kliničnih neželenih učinkov za kombinacijo ramipril/HCTZ pri bolnikih, ki se ne odzivajo na samostojno zdravljenje s HCTZ ali ramiprilom, je CHMP sprejel naslednji usklajeni besedili za indikacije:

- *Zdravljenje esencialne hipertenzije*
- *Ta kombinacija učinkovin v fiksni odmerku je indicirana pri bolnikih, pri katerih krvnega tlaka ni mogoče ustrezno uravnati samo z ramiprilom ali hidroklorotiazidom.*

4.2 Odmerjanje in način uporabe

V večini primerov je začetni odmerek enak, razlike so pri nadaljnjem titriranju (pri pogostosti povečevanja odmerka in največjem dnevnem odmerku).

Zaradi nezadostne količine podatkov iz preiskav o korakih pri titraciji s kombinacijo je dopolnjeno poglavje o odmerjanju. CHMP je sprejel usklajeno besedilo:

„Odmerek je treba prilagoditi vsakemu bolniku posebej glede na njegov profil (glejte poglavje 4.4) in uravnavanje krvnega tlaka. Dajanje fiksne odmerka ramiprila in hidroklorotiazida se običajno priporoča po titriranju odmerka z eno od posameznih učinkovin.

Dajanje zdravila TRITAZIDE in z njim povezanih imen je treba začeti z najmanjšim razpoložljivim odmerkom. Po potrebi je odmerek mogoče postopoma povečevati, tako da se doseže želeni krvni tlak; največji dovoljeni odmerek ramiprila je 10 mg, hidroklorotiazida pa 25 mg dnevno.“

4.3 Kontraindikacije

Večina kontraindikacij je povezanih z uporabo ramiprila kot sestavine zdravila Tritazide. Dopolnjujejo jih kontraindikacije HCTZ. Nekatere kontraindikacije HCTZ so navedene v nekaterih lokalnih povzetkih glavnih značilnosti zdravila in niso predlagane v usklajenem povzetku glavnih značilnosti zdravila. V lokalnih povzetkih glavnih značilnosti zdravila so navedene tudi druge kontraindikacije, na primer akutna hipertenzija ali primarni aldosteronizem, ki v Evropi ne veljajo za kontraindikacije, temveč za neindikacije.

CHMP je sprejel usklajeno besedilo za kontraindikacije:

- *Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali druge zaviralce ACE (angiotenzinske konvertaze), hidroklorotiazid, druge tiazidne diuretike, sulfonamide ali druge pomožne snovi zdravila TRITAZIDE in z njim povezanih imen (glejte poglavje 6.1)*

- Anamneza dednega ali idiopatskega angioedema
- Zunanje zdravljenje, pri katerem gre za stik krvi z negativno nabitimi površinami (glejte poglavje 4.5)
- Močna obojestranska stenoza ledvične arterije ali stenoza ledvične arterije pri samo eni delujoči ledvici
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6)
- Dojenje (glejte poglavje 4.6)
- Močno okrnjeno delovanje ledvic z očistkom kreatinina pod 30 ml/min pri bolnikih, ki niso na dializi
- Klinično pomembne elektrolitske motnje, ki lahko negativno vplivajo na prihodnje zdravljenje z zdravilom TRITAZIDE (glejte poglavje 4.4)
- Močna okrnitev delovanja jeter, jetrna encefalopatija

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

CHMP je v to poglavje vključil opozorilo o primarnem hiperaldosteronizmu, zato je sprejel naslednje usklajeno besedilo: „Kombinacija ramiprila in hidroklorotiazida ne predstavlja izbirnega zdravljenja primarnega hiperaldosteronizma. Pri uporabi kombinacije ramiprila in hidroklorotiazida pri bolniku s primarnim hiperaldosteronizmom je treba skrbno spremljanje ravni kalija v plazmi.“

CHMP je poudaril tudi, da je v skladu z opozorilom iz predhodno usklajenega besedila za ACE-I treba dodati odstavek o kašlju, zato je sprejel naslednje besedilo:

„Pri uporabi zaviralcev ACE so poročali o kašlju. Značilen je suh, trdovraten kašelj, ki izzveni po prenehanju zdravljenja. Kašelj, ki nastane zaradi uporabe zaviralcev ACE, je treba obravnavati kot del diferencialne diagnoze kašlja.“

CHMP je v to poglavje vključil tudi usklajeno besedilo o nosečnosti in dojenju (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Seznam zdravil, ki medsebojno delujejo ali lahko medsebojno delujejo z zdravilom Tritazide, je sprejemljiv. CHMP je v to poglavje vključil predlagana medsebojna delovanja z drugimi zdravili.

4.6 Nosečnost in dojenje

CHMP je priporočil kontraindikacijo le za drugo in tretje trimesečje nosečnosti v skladu z besedilom skupine PhVWP o uporabi ACE-I med nosečnostjo. Vendar se podjetje ni strinjalo s tem stališčem in je predlagalo kontraindikacijo za celotno trajanje nosečnosti, in sicer na podlagi podatkov, pridobljenih iz registra uporabe ramiprila med nosečnostjo.

Besedilo tega opozorila, ki ga je sprejela skupina PhVWP, ne priporoča ali predlaga uporabe zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti, nasprotno, ko je nosečnost ugotovljena, mora zdravnik, ki predpisuje zdravilo, prenehati predpisovati zaviralce ACE in jih po potrebi čim prej zamenjati z drugim zdravilom proti hipertenziji. Namen te spremembe je zagotoviti, da v besedilu ne bi bil predlagan takojšen umetni splav, saj to ni utemeljeno z dosedanjimi kliničnimi izkušnjami.

CHMP je sprejel usklajeno besedilo v skladu z besedilom skupine PhVWP o uporabi ACE-I med nosečnostjo. CHMP je sprejel usklajeno besedilo v skladu s priporočili skupine PhVWP: „Zdravilo Tritazide v prvem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.4) ni priporočljivo, v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3) pa je kontraindicirano.“

Epidemiološki dokazi o tveganju teratogenosti zaradi izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso prepričljivi, vendar kljub temu ni mogoče izključiti majhnega povečanja tveganja. Bolnice, ki nameravajo zanositi, morajo zdravilo zamenjati z alternativnim zdravilom proti hipertenziji, ki ima dokazan varnostni profil za uporabo med nosečnostjo, razen če je nadaljnje zdravljenje z zaviralcem ACE nujno. Ko je nosečnost potrjena, je treba zdravljenje z zaviralci ACE nemudoma ustaviti in po potrebi pričeti drugačno zdravljenje.

Izpostavljenost zdravilom z zaviralcem ACE/antagonistom receptorjev angiotenzina II (AIIRA) v drugem in tretjem trimesečju dokazano povzroča humano fetotoksičnost (okrnjeno delovanje ledvic, oligohidramniji, zakasnjena okostenitev lobanje) in neonatalno toksičnost (odpoved ledvic, hipotenzija,

hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3 Predklinični podatki o varnosti). Če je bila oseba izpostavljena zaviralcu ACE v drugem trimesečju nosečnosti, je priporočljivo izvesti pregled delovanja ledvic in lobanje z ultrazvokom. Pri dojenčkih, katerih matere so jemale zaviralce ACE, je treba skrbno spremljati morebitni pojav hipotenzije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4)“.

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO

Ob upoštevanju, da:

– je bil namen napotitve uskladitev povzetkov glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo,

– so bili povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki so jih predlagali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, ocenjeni na podlagi predložene dokumentacije in znanstvene razprave znotraj Odbora,

je CHMP priporočil dopolnitev dovoljenj(a) za promet, za katera so povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo določeni v Dodatku III za zdravilo Tritazide in z njim povezana imena (glejte Dodatek I).

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

1 IME ZDRAVILA

TRITAZIDE in povezana imena (glejte Dodatek I) 2.5 mg/12.5 mg tablete

TRITAZIDE in povezana imena (glejte Dodatek I) 5 mg/12.5 mg tablete

TRITAZIDE in povezana imena (glejte Dodatek I) 5 mg/25 mg tablete

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

[Izpolni država članica]

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

[Izpolni država članica]

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hipertenzije.

Ta kombinacija fiksnih odmerkov je indicirana pri bolnikih, ki krvnega tlaka nimajo ustrezno urejenega samo z ramiprilom ali samo s hidroklorotiazidom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Peroralna uporaba

Zdravilo TRITAZIDE je priporočljivo jemati enkrat na dan, vsak dan ob istem času, po navadi zjutraj. TRITAZIDE je mogoče vzeti pred obroki, med njimi ali po njih, ker uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost (glejte poglavje 5.2).

TRITAZIDE je treba zaužiti s tekočino. Zdravila se ne sme zgristi ali zdrobiti.

Odrasli

Odmerek je treba prilagoditi posameznemu bolniku glede na njegove značilnosti (glejte poglavje 4.4) in urejenost krvnega tlaka. Uporaba fiksne kombinacije ramiprila in hidroklorotiazida je po navadi priporočljiva po titriranju odmerjanja z eno od posameznih sestavin.

Zdravljenje s TRITAZIDE je treba začeti z najmanjšim odmerkom, ki je na voljo. Če je treba, je mogoče odmerek postopoma povečevati, da se doseže ciljni krvni tlak; največji dovoljeni odmerek je 10 mg ramiprila in 25 hidroklorotiazida na dan.

Posebne populacije

Bolniki, ki dobivajo diuretike

Bolnikom, ki sočasno dobivajo diuretike, se lahko po uvedbi tega zdravila pojavi hipotenzija, zato je potrebna previdnost. Pred začetkom zdravljenja s TRITAZIDE je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka diuretika ali prenehanju njegove uporabe.

Bolniki z okvaro ledvic

TRITAZIDE je zaradi hidroklorotiazida kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic lahko potrebujejo manjše odmerke TRITAZIDE. Bolniki z očistkom kreatinina med 30 in 60 ml/min smejo dobiti le najmanjši odmerek kombinacije ramiprila in hidroklorotiazida, in sicer po uporabi samega ramiprila. Največji dovoljeni odmerek je 5 mg ramiprila in 25 hidroklorotiazida na dan.

Bolniki z okvaro jeter

Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter je treba zdravljenje s TRITAZIDE uvesti pod natančnim zdravniškim nadzorom; največji dnevni odmerek za takšne bolnike je 2,5 mg ramiprila in 12,5 mg hidroklorotiazida.

TRITAZIDE je kontraindiciran v primeru hude okvare jeter (glejte poglavje 4.3).

Starejši

Začetni odmerek mora biti manjši, nadaljnja titracija pa bolj postopna, ker obstaja večja možnost neželenih učinkov, zlasti pri zelo starih in slabotnih bolnikih.

Pediatrična populacija

TRITAZIDE ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti, ker o njegovi varnosti in učinkovitosti v tej skupini ni dovolj podatkov.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerikoli zaviralec ACE (angiotenzinske konvertaze), hidroklorotiazid, druge tiazidne diuretike, sulfonamide ali katerokoli sestavino TRITAZIDE (glejte poglavje 6.1).
- Anamneza angioedema (hereditarnega, idiopatičnega ali angioedema zaradi zaviralcev ACE ali AIIRA v preteklosti).
- Zunanje zdravljenja, ki povzročijo stik krvi z negativno nabitimi površinami (glejte poglavje 4.5).
- Pomembna obojestranska stenoza ledvičnih arterij ali stenoza ledvične arterije edine delujoče ledvice.
- 2. in 3. trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Huda okvara delovanja ledvic z očistkom kreatinina pod 30 ml/min pri nedializiranih bolnikih.
- Klinično pomembne elektrolitske motnje, ki se lahko poslabšajo po zdravljenju s TRITAZIDE (glejte poglavje 4.4).
- Hudo okvarjeno delovanje jeter, hepatična encefalopatija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebne populacije

Nosečnost: Med nosečnostjo se ne sme uvesti zaviralcev ACE, kakršen je ramipril, ali antagonistov receptorjev angiotenzina II (AIIRA). Če nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE/AIIRA ni nujno, je treba bolnice, ki načrtujejo nosečnost, prevesti na druga antihipertenzivna zdravila, katerih varnostne značilnosti med nosečnostjo so ugotovljene. Zdravljenje z zaviralci ACE/AIIRA je treba prekiniti takoj po ugotovitvi nosečnosti in uvesti drugo zdravljenje, če je primerno (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

- *Bolniki s posebnim tveganjem za hipotenzijo*

- Bolniki z močno aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron

Pri bolnikih z močno aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron obstaja tveganje akutnega, izrazitega padca krvnega tlaka in poslabšanja delovanja ledvic zaradi zavrtja ACE, zlasti če je zaviralec ACE ali sočasni diuretik uporabljen prvič ali prvič v večjem odmerku.

Pomembno aktivacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron je treba pričakovati npr. pri bolniki s:

- hudo hipertenzijo
- dekompenziranim kongestivnim srčnim popuščanjem

- hemodinamsko pomembno motnjo vtoka v levi prekat ali iztoka iz njega (npr. stenoza aortne ali mitralne zaklopke)
- z enostransko stenoza ledvične arterije in drugo funkcionalno ledvico
- s pomanjkanjem soli ali možnostjo za pomanjkanje soli (vključno z bolniki, ki dobivajo diuretike)
- cirozo jeter in/ali ascitesom
- velikimi operacijami ali med anestezijo z anestetiki, ki povzročijo hipotenzijo.

Praviloma je treba pred začetkom zdravljenja odpraviti dehidracijo, hipovolemijo ali pomanjkanje soli (vendar je treba pri bolnikih s srčnim popuščanjem ukrepe za odpravo teh motenj pazljivo pretehtati v primerjavi s tveganjem za volumsko preobremenitev).

Operacije

Če je mogoče, je treba zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze, kakršen je ramipril, prekiniti en dan pred operacijo.

- *Bolniki s tveganjem za ishemijo srca ali možganov v primeru akutne hipotenzije*

Med uvodnim obdobjem zdravljenja je potreben poseben zdravniški nadzor.

- *Primarni hiperaldosteronizem*

Kombinacija ramiprila in hidroklorotiazida ni zdravilo izbire za primarni hiperaldosteronizem. Če je kombinacija ramiprila in hidroklorotiazida uporabljena pri bolniku s primarnim hiperaldosteronizmom, je treba natančno kontrolirati koncentracijo kalija v plazmi.

- *Starejši bolniki*

Glejte poglavje 4.2

- *Bolniki z boleznijo jeter*

Pri bolnikih z boleznijo jeter lahko elektrolitske motnje zaradi zdravljenja z diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, povzročijo hepatično encefalopatijo.

Kontroliranje delovanja ledvic

Pred zdravljenjem in med njim je treba spremljati delovanje ledvic in odmerke ustrezno prilagoditi, zlasti v prvih tednih zdravljenja. Bolniki z okvaro ledvic potrebujejo posebej natančno spremljanje (glejte poglavje 4.2). Obstaja tveganje za okvaro delovanja ledvic, zlasti pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem ali po presaditvi ledvice.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z boleznijo ledvic lahko tiazidi sprožijo uremijo. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic se lahko pojavijo kumulativni učinki zdravilne učinkovine. Če se pojavi napredujoča okvara ledvic (ki se kaže z naraščanjem nebeljakovinskega dušika), je treba zdravljenje znova natančno pretehtati. V poštev pride prenehanje zdravljenja z diuretikom (glejte poglavje 4.3).

Neravnovesje elektrolitov

V ustreznih presledkih je treba občasno kontrolirati elektrolite v serumu, tako kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike. Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povzročijo neravnovesje tekočine ali elektrolitov (hipokaliemijo, hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo). Med uporabo tiazidnih diuretikov se sicer lahko pojavi hipokaliemija, vendar lahko sočasno zdravljenje z ramiprilom zmanjša z diuretiki izzvano hipokaliemijo. Tveganje za hipokaliemijo je največje pri bolnikih s cirozo jeter, bolnikih, ki se jim pojavi hitra diureza, bolnikih, ki ne uživajo dovolj elektrolitov, in tistih, ki sočasno dobivajo kortikosteroide ali ACTH (glejte poglavje 4.5). Prvo meritev koncentracije kalija v plazmi je treba opraviti prvi teden po začetku zdravljenja. Če se izkaže, da je koncentracija kalija nizka, jo je treba korigirati.

Pojavi se lahko dilucijska hiponatriemija. Zmanjšanje koncentracije natrija je lahko uvodoma asimptomatsko, zato so nujne redne kontrole. Kontrole morajo biti pogostejše pri starejših bolnikih in bolnikih s cirozo.

Tiazidi povečajo izločanje magnezija v urin; posledica je lahko hipomagnezija.

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno s TRITAZIDE, so zabeležili hiperkaliemijo. Med bolniki, ki jih ogroža hiperkaliemija, so tisti z insuficienco ledvic, starejši bolniki (> 70 let), bolniki z neurejeno sladkorno boleznijo, uporabniki kalijevih soli, diuretikov, ki ohranjajo kalij, in drugih zdravil, ki zvišujejo kalij v plazmi, in bolniki z motnjami, kakršne so npr. dehidracija, akutno srčno popuščanje, metabolična acidoza. Če presodite, da je sočasna uporaba naštetih zdravil primerna, so priporočljive redne kontrole kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Hepatična encefalopatija

Pri bolnikih z boleznijo jeter lahko elektrolitske motnje zaradi zdravljenja z diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, povzročijo hepatično encefalopatijo. V primeru hepatične encefalopatije je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Hiperkalciemija

Hidroklorotiazid stimulira reabsorpcijo kalcija v ledvicah in lahko povzroči hiperkalciemijo. Zmoti lahko preiskave delovanja obščitnic.

Angioedem

Med zdravljenjem z zaviralci ACE, vključno z ramiprilom, je bil opisan angioedem (glejte poglavje 4.8).

V primeru angioedema je treba nehati uporabljati TRITAZIDE.

Nemudoma je treba uvesti nujno zdravljenje. Bolnika je treba opazovati vsaj 12 do 24 ur in ga odpustiti šele po popolnem izginotju simptomov.

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno s TRITAZIDE, je bil opisan intestinalni angioedem (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so imeli bolečine v trebuhu (z navzeo in bruhanjem ali brez njiju).

Anafilaktične reakcije med desenzibilizacijo

Med zavrtjem ACE se verjetnost in izrazitost anafilaktičnih in anafilaktoidnih reakcij na strupe žuželk in druge alergene povečata. Pred desenzibilizacijo pride v poštev prehodno prenehanje uporabe TRITAZIDE.

Nevtropenija/agranulocitoza

Redko so zabeležili nevtropenijo/agranulocitozo, opisana je bila tudi depresija kostnega mozga. Priporočljivo je kontrolirati belo krvno sliko, da bi odkrili morebitno levkopenijo. Pogostejše kontrole so priporočljive v uvodnem obdobju zdravljenja, pa tudi pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, sočasno kolagensko boleznijo (npr. eritematoznim lupusom ali sklerodermo) ter pri vseh bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki lahko spremenijo krvno sliko (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Etnične razlike

Zaviralci ACE angioedem pogosteje povzročijo pri bolnikih-črncih kot nečrncih.

Tako kot drugi zaviralci ACE lahko tudi ramipril manj učinkovito zniža krvni tlak pri bolnikih-črncih kot nečrncih, morda zaradi večje prevalece hipertenzije z majhno koncentracijo renina pri črni hipertenzivni populaciji.

Športniki

Hidroklorotiazid lahko povzroči pozitiven rezultat analize na protidopinškem testu.

Presnovni in endokrini učinki

Zdravljenje s tiazidi lahko poslabša toleranco za glukozo. Pri sladkornih bolnikih utegne biti potrebna prilagoditev odmerkov insulina ali peroralnih antidiabetikov. Prikrita sladkorna bolezen lahko postane med zdravljenjem s tiazidi očitna.

Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki je opisano zvišanje koncentracije holesterola in trigliceridov. Pri določenih bolnikih, ki dobivajo tiazide, se lahko pojavi hiperurikemija ali se razvije protin.

Kašelj

Med uporabo zaviralcev ACE je opisan kašelj. Značilno je, da je ta kašelj neproduktiven, trdovraten in izgine po prekinitvi terapije. V diferencialni diagnostiki kašlja je treba upoštevati kašelj zaradi zaviralca ACE.

Drugo

Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo tako pri bolnikih z anamnezo alergije ali bronhialne astme kot pri bolnikih brez takšne anamneze. Opisano je možno poslabšanje ali aktiviranje sistemskega eritematoznega lupusa.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kontraindicirane kombinacije

Zunajtelesna zdravljenja, med katerimi pride kri v stik z negativno nabitimi površinami, npr. dializa ali hemofiltracija z določenimi visokopretočnimi membranami (npr. poliakrilonitrilnimi membranami) in afereza lipoproteina majhne gostote z dekstranovim sulfatom, zaradi večjega tveganja za hude anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.3). Če je takšno zdravljenje potrebno, je treba uporabiti drugačno vrsto dializne membrane ali drugo skupino antihipertenzivov.

Opozorila za uporabo

Kalijeve soli, heparin, diuretiki, ki ohranjajo kalij, in druga zdravila, ki zvišujejo kalij v plazmi, (vključno z antagonisti angiotenzina II, trimetoprimom, takrolimusom, ciklosporinom): Pojavi se lahko hiperkaliemija, zato je treba natančno kontrolirati kalij v serumu.

Antihipertenzivna zdravila (npr. diuretiki) in druge snovi, ki lahko znižajo krvni tlak (npr. nitrati, triciklični antidepresivi, anestetiki, akutno pitje alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): Pričakovati je treba večje tveganje hipotenzije (glejte poglavje 4.2 za diuretike).

Vazopresorski simpatikomimetiki in druge snovi (adrenalin), ki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek ramiprila: Priporočljivo je nadziranje krvnega tlaka.

Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatiki in druge snovi lahko spremenijo krvno sliko. Večja verjetnost hematoloških reakcij (glejte poglavje 4.4).

Soli litija: Zaviralci ACE lahko zmanjšajo izločanje litija, zato se lahko toksični učinki litija povečajo. Koncentracijo litija je treba kontrolirati. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko poveča tveganje za toksične učinke litija in stopnjuje že tako večje tveganje za toksične učinke litija ob zaviralcih ACE. Kombinacija ramiprila in hidroklorotiazida z litijem zato ni priporočljiva.

Antidiabetična zdravila, vključno z insulinom: Pojavi se lahko hipoglikemična reakcija. Hidroklorotiazid lahko oslabi učinek zdravil proti sladkorni bolezni. Zato je v uvodnem obdobju sočasne uporabe priporočljivo posebno natančno kontroliranje glukoze v krvi.

Nesteroidna protivnetna zdravila in acetilsalicilna kislina: Pričakovati je mogoče zmanjšanje antihipertenzivnega učinka TRITAZIDE. Poleg tega lahko sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili poveča tveganje poslabšanja delovanja ledvic in zvišanje kalija v krvi.

Peroralni antikoagulansi: Antikoagulantni učinek se lahko zaradi sočasne uporabe hidroklorotiazida zmanjša.

Kortikosteroidi, ACTH, amfotericin B, karbenoksolon, velika količina likviricije, odvajala (v primeru dolgotrajne uporabe) ter druga zdravila, ki delujejo kaliuretično ali zmanjšujejo koncentracijo kalija v plazmi: Večje tveganje hipokaliemije.

Pripravki digitalisa, zdravilne učinkovine, ki podaljšujejo interval QT, in antiaritmiki: Proaritmčni toksični učinki se lahko v primeru elektrolitskih motenj (npr. hipokaliemije, hipomagneziemije) povečajo ali se zmanjša njihov antiaritmčni učinek.

Metildopa: možna je hemoliza.

Holestiramin in drugi enteralno uporabljeni ionski izmenjevalci: Manjša absorpcija hidroklorotiazida. Sulfonamidne diuretike je treba vzeti vsaj eno uro pred temi zdravili ali od štiri do šest ur po teh zdravilih.

Mišični relaksanti kurarinske vrste: možno povečanje in podaljšanje relaksantnega učinka na mišice.

Kalcijeve soli in zdravila, ki povečujejo koncentracijo kalcija v plazmi: V primeru sočasne uporabe hidroklorotiazida je treba pričakovati povečanje koncentracija kalcija v serumu, zato je treba kalcij v serumu natančno kontrolirati.

Karbamazepin: Tveganje hiponatriemije zaradi aditivnega učinka hidroklorotiazida.

Kontrastna sredstva, ki vsebujejo jod: V primeru dehidracije zaradi diuretikov (vključno s hidroklorotiazidom) obstaja večje tveganje akutne okvare ledvic, zlasti med uporabo večje količine kontrastnih sredstev, ki vsebujejo jod.

Penicilin: Hidroklorotiazid se izloča v distalnem tubulu in zmanjša izločanje penicilina.

Kinin : Hidroklorotiazid zmanjša izločanje kinina.

4.6 Nosečnost in dojenje

TRITAZIDE ni priporočljiv v prvem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.4) in je kontraindiciran v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Epidemiološke ugotovitve o tveganju za teratogene učinke po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso dokončne, vendar majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Če nadaljnje zdravljenje z zaviralcem ACE ni povsem nujno, je treba bolnice, ki načrtujejo nosečnost, prevesti na druga antihipertenzivna zdravila, katerih varnostne značilnosti med nosečnostjo so ugotovljene. Če se izkaže, da je bolnica zanosila, je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in uvesti drugo terapijo, če je primerno.

Znano je, da zaviralci ACE/antagonisti receptorjev angiotenzina II (AIIRA) v drugem in tretjem trimesečju pri človeku delujejo toksično na plod (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramniji, zapoznela osifikacija lobanje) in novorojenčka (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3, "Predklinični podatki o varnosti"). Če od drugega trimesečja nosečnosti naprej pride do izpostavljenosti zaviralcu ACE, je priporočljivo z ultrazvokom preveriti delovanje ledvic in lobanjo. Novorojenčke mater, ki so jemale zaviralce ACE, je treba natančno nadzirati glede hipotenzije, oligurije in hiperkaliemije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid lahko med dolgotrajno izpostavljenostjo v tretjem trimesečju nosečnosti povzroči fetoplacentno ishemijo in tveganje za upočasnitev rasti. Poleg tega so ob izpostavljenosti blizu termina poroda poročali o redkih primerih hipoglikemije in trombocitopenije pri novorojenčkih. Hidroklorotiazid lahko zmanjša volumen plazme in krvni pretok skozi maternico in placentno.

TRITAZIDE je kontraindiciran med obdobjem dojenja.

Ramipril in hidroklorotiazid se v materinem mleku izločata v tolikšni meri, da so med uporabo terapevtskih odmerkov ramiprila in hidroklorotiazida pri doječi ženski verjetni učinki na dojenčka. O uporabi ramiprila med obdobjem dojenja ni dovolj podatkov. Uporabiti je treba druga zdravila, katerih varnostne značilnosti med dojenjem so bolj ugotovljene. To še posebej velja pri dojenju novorojenčkov ali nedonošenčkov. Hidroklorotiazid se pri človeku izloča v materinem mleku. Uporaba tiazidov pri doječih materah med obdobjem dojenja je bila povezana z zmanjšanjem ali celo

ustavitvijo izločanja mleka. Pojavijo se lahko preobčutljivost na zdravilne učinkovine, izpeljane iz sulfonamidov, hipokaliemija in jedrni ikterus. Ker imata lahko obe zdravilni učinkovini resne neželene učinke na dojene otroke, se je treba odločiti, ali naj ženska prekine dojenje ali zdravljenje; pri tem je treba upoštevati pomen tega zdravljenja za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Nekateri neželeni učinki (npr. nekateri simptomi znižanega krvnega tlaka, kot sta omotica) lahko oslabijo zmožnost koncentracije in reagiranja in so torej nevarni v okoliščinah, v katerih so te zmožnosti posebej pomembne (npr. pri upravljanju vozil ali strojev).

To se lahko zgodi zlasti na začetku zdravljenja ali po prehodu z drugih zdravil. Več ur po prvem odmerku ali poznejših povečanjih odmerka ni priporočljivo, da bolnik vozi ali upravlja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Kar zadeva varnostne značilnosti, se med uporabo kombinacije ramiprila in hidroklorotiazida pojavljajo neželeni učinki, povezani s hipotenzijo in/ali pomanjkanjem tekočine zaradi večje diureze. Zdravilna učinkovina ramipril lahko povzroči trdovraten suh kašelj, zdravilna učinkovina hidroklorotiazid pa poslabšanje presnove glukoze, lipidov in sečne kisline. Zdravilni učinkovini imata nasprotujoč si učinek na kalij v plazmi. Med resnimi neželenimi učinki so angioedem ali anafilaktična reakcija, okvara ledvic ali jeter, pankreatitis, hude kožne reakcije in nevtropenija/agranulocitoza.

Neželeni učinki so opredeljeni po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

	Pogosti	Občasni	Zelo redki	Ni znano
<u>Srčne bolezni</u>		ishemija miokarda, vključno z angino pectoris, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edemi		miokardni infarkt
<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>		zmanjšanje števila levkocitov, zmanjšanje števila eritrocitov, znižanje hemoglobina, hemolitična anemija, zmanjšanje števila trombocitov		odpoved kostnega mozga, nevtropenija, vključno z agranulocitozo, pancitopenija, eozinofilija, hemokoncentracija zaradi pomanjkanja tekočine
<u>Bolezni živčevja</u>	glavobol, omotica	vrtočlavica, parestezije, tremor, motnja ravnotežja, pekoč občutek, dizgevizija, agevizija		cerebralna ishemija, vključno z ishemično možgansko kapjo in tranzitorno ishemično atako, okvara psihomotoričnih sposobnosti, parozmija

<u>Očesne bolezni</u>		motnja vida, vključno z zamegljenim vidom, konjunktivitis		ksantopsija, manjše solzenje zaradi hidroklorotiazida
<u>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</u>		tinitus		okvara sluha
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>	neproductiven dražeč kašelj, bronhitis	sinuzitis, dispneja, zamašenost nosu		bronhospazem, vključno s poslabšanjem astme, alergijski alveolitis, nekardiogeni pljučni edem zaradi hidroklorotiazida
<u>Bolezni prebavil</u>		vnetje prebavil, prebavne motnje, nelagodje v trebuhi, dispepsija, gastritis, navzea, zaprtje gingivitis zaradi hidroklorotiazida	bruhanje, aftozni stomatitis, glositis, driska, bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta	pankreatitis (zelo izjemoma so bili ob zaviralcih ACE opisani primeri s smrtnim izidom), zvišanje pankreatičnih encimov, angioedem tankega črevesa sialoadenitis zaradi hidroklorotiazida
<u>Bolezni sečil</u>		okvara ledvic, vključno z akutno odpovedjo ledvic, večje izločanje urina, zvišanje sečnine v krvi, zvišanje kreatinina v krvi		poslabšanje obstoječe proteinurije intersticijski nefritis zaradi hidroklorotiazida
<u>Bolezni kože in podkožja</u>		angioedem: zelo izjemoma se lahko zožitev dihal zaradi angioedema konča s smrtjo, psoriaziformni dermatitis, hiperhidroza, izpuščaji, zlasti makulo-papulozen, srbenje, alopecija		toksična epidermalna nekroliza, Stevens- Johnsonov sindrom, multiformni eritem, pemfigus, poslabšanje psoriaze, eksfoliativni dermatitis, fotosenzibilnostna reakcija, oniholiza, pemfigoiden ali lihenoiden eksantem ali enantem, urtikarija

				Sistemiški eritematozni lupus zaradi hidroklorotiazida
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>		mialgija		artralgija, spazmi mišic šibkost mišic, mišično-skeletna togost, tetanija zaradi hidroklorotiazida
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>	neustrezna urejenost sladkorne bolezni, zmanjšanje tolerance za glukozo, zvišanje glukoze v krvi, zvišanje sečne kisline v krvi, poslabšanje protina, zvišanje holesterola in/ali trigliceridov v krvi zaradi hidroklorotiazida	anoreksija, zmanjšanje teka znižanje kalija v krvi, žeja zaradi hidroklorotiazida	zvišanje kalija v krvi zaradi ramiprila	znižanje natrija v krvi glikozurija, metabolična alkaloz, hipokloremija, hipomagneziemija, hiperkalcemija, dehidracija zaradi hidroklorotiazida
<u>Žilne bolezni</u>		hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa, zardevanje		tromboza ob hudem pomanjkanju tekočine, žilna stenoza, hipoperfuzija, Raynaudov pojav, vaskulitis
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>	utrujenost, astenija	bolečina v prsih, pireksija		
<u>Bolezni imunskega sistema</u>				anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije na ramipril ali anafilaktična reakcija na hidroklorotiazid, zvišanje protijedrnih protiteles
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>		holestatski ali citolitični hepatitis (zelo redko s smrtnim izidom), zvišanje jetrnih encimov in/ali konjugiranega bilirubina		akutna odpoved jeter, holestatska zlatenica, okvara jetrnih celic

		kalkulozni holecistitis zaradi hidroklorotiazida		
<u>Motnje reprodukcije in dojk</u>		Prehodna erektilna disfunkcija		manjši libido, ginekomastija
<u>Psihiatrične motnje</u>		depresivno razpoloženje, apatija, anksioznost, živčnost, motnje spanja, vključno z zaspanostjo,		stanje zmedenosti, nemir, motnje pozornosti

4.9 Preveliko odmerjanje

Med simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev ACE so lahko čezmerna periferna vazodilatacija (z izrazito hipotenzijo, šokom), bradikardija, elektrolitske motnje, odpoved ledvic, motnje srčnega ritma, okvare zavesti, vključno s komo, cerebralne konvulzije, pareze in paralitični ileus.

Pri predisponiranih bolnikih (npr. tistih s hiperplazijo prostate) lahko preveliko odmerjanje hidroklorotiazida izzove akuten zastoj urina.

Bolnika je treba natančno nadzirati; zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno. Med priporočljivimi ukrepi so primarna detoksifikacija (izpiranje želodca, uporaba adsorbensov) in ukrepi za obnovitev hemodinamske stabilnosti, vključno z uporabo adrenergičnih agonistov alfa 1 ali angiotenzina II (angiotenzinamid). Ramiprilat, aktivni presnovek ramiprila, se s hemodializo slabo odstrani iz splošnega obtoka.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze in diuretiki. Oznaka ATC: C09BA05

Mehanizem delovanja

Ramipril

Ramiprilat, aktivni presnovek ramiprila, zavira encim dipeptidilkarboksipeptidazo I (sinonima: angiotenzinska konvertaza, kininaza II). Ta encim v plazmi in tkivih katalizira pretvorbo angiotenzina I v aktivno vazokonstriktorsko snov angiotenzin II ter razgradnjo vazodilatatorja bradikinina. Zmanjšano nastajanje angiotenzina II in zavrtje razgradnje bradikinina povzročita vazodilatacijo.

Ker angiotenzin II stimulira tudi sproščanje aldosterona, ramiprilat zmanjša sproščanje aldosterona. Povprečni odziv na monoterapijo z zaviralci ACE je bil manjši pri črnih (osebah afro-karibskega porekla) hipertenzivnih bolnikih (po navadi nizkoreninska hipertenzivna populacija) kot pri bolnikih nečrncih.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je tiaziden diuretik. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja tiazidnih diuretikov ni povsem znan. Inhibira reabsorpcijo natrija in klorida v distalnih tubulih. Povečano ledvično izločanje teh ionov spremlja povečano izločanje urina (zaradi osmotske vezave vode). Izločanje kalija in magnezija se poveča, izločanje sečne kisline pa se zmanjša. Možni mehanizmi antihipertenzivnega

delovanja hidroklorotiazida bi lahko bili: spremenjeno ravnovesje natrija, zmanjšanje volumna zunajcelične vode in plazme, spremembe žilne upornosti v ledvicah ali zmanjšan odziv na noradrenalin in angiotenzin II.

Farmakodinamični učinki

Ramipril

Uporaba ramiprila izrazito zmanjša periferni arterijski upor. Praviloma ni klinično pomembnih sprememb ledvičnega pretoka plazme in hitrosti glomerularne filtracije. Uporaba ramiprila pri bolnikih s hipertenzijo zniža krvni tlak v leže in stoje, brez kompenzacijskega povečanja srčne frekvence.

Antihipertenzivni učinek posamičnega odmerka se pri večini bolnikov pojavi približno 1 do 2 uri po peroralni uporabi. Največji učinek posamičnega odmerka je po navadi dosežen v 3 do 6 urah po peroralni uporabi. Antihipertenzivni učinek posamičnega odmerka po navadi traja 24 ur.

Največji antihipertenzivni učinek trajnega zdravljenja z ramiprilom je praviloma opazen po 3 do 4 tednih. Ugotovljeno je, da se antihipertenzivni učinek ohrani med dolgotrajnim zdravljenjem, ki traja 2 leti.

Nenadna prekinitev ramiprila ne povzroči hitrega in čezmernega preobratnega zvišanja krvnega tlaka.

Hidroklorotiazid

S hidroklorotiazidom se začetek diureze pojavi po 2 urah, učinek je največji po približno 4 urah, delovanje pa traja približno 6 do 12 ur.

Začetek antihipertenzivnega delovanja se pojavi po 3 do 4 dneh in lahko traja do en teden po prekinitvi zdravljenja.

Učinek na znižanje krvnega tlaka spremlja rahlo povečanje filtracijske frakcije, ledvične žilne upornosti in aktivnosti renina v plazmi.

Sočasna uporaba ramiprila in hidroklorotiazida

V kliničnih preskušanjih je kombinacija znižala krvni tlak bolj kot vsako od obeh zdravil posamezno. Sočasna uporaba ramiprila in hidroklorotiazid do neke mere odpravlja izgubljanje kalija, ki spremlja tiazidne diuretike – verjetno zaradi blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Kombinacija zaviralca ACE in tiazidnega diuretika povzroči sinergističen učinek in tudi zmanjša tveganje hipokaliemije, ki jo povzroči diuretik sam.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika in presnova

Ramipril

Absorpcija

Po peroralni uporabi se ramipril hitro absorbira iz prebavil: največjo koncentracijo v plazmi doseže v eni uri. Na podlagi pojavljanja v urinu je delež absorpcije vsaj 56 %. Prisotnost hrane v prebavilih nanj ne vpliva bistveno. Biološka uporabnost aktivnega presnovka ramiprilata je po peroralni uporabi 2,5 mg in 5 mg ramiprila 45 %.

Največja koncentracija ramiprilata, edinega aktivnega presnovka ramiprila, v plazmi je dosežena od 2 do 4 ure po zaužitju ramiprila. Po uporabi običajnih odmerkov in odmerjanju enkrat na dan doseže ramiprilat koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja v plazmi približno četrti dan zdravljenja z ramiprilom.

Porazdelitev

Vezava ramiprila na beljakovine v serumu je približno 73 % in ramiprilata približno 56 %.

Presnova

Ramipril se skoraj povsem presnovi v ramiprilat ter v diketopiperazinski ester, diketopiperazinsko kislino in glukuronida ramiprila in ramiprilata.

Odstranjevanje

Izločanje presnovkov je predvsem skozi ledvice. Koncentracija ramiprilata v plazmi se zmanjšuje v več fazah. Zaradi močne, saturabilne vezave na ACE in počasne disociacije z encima ima ramiprilat podaljšano terminalno eliminacijsko fazo pri zelo majhni koncentraciji v plazmi. Efektivni razpolovni čas koncentracije ramiprilata po večkratni uporabi ramiprila enkrat na dan je pri odmerkih od 5 do 10 mg ramiprila od 13 do 17 ur, pri manjših odmerkih (od 1,25 do 2,5 mg) pa je daljši. Razlika je povezana s saturabilno kapaciteto encima za vezavo ramiprilata. Posamičen peroralen odmerek ramiprila je povzročil nemerljivo koncentracija ramiprila in njegovih presnovkov v materinem mleku. Toda učinek večkratnih odmerkov ni znan.

Bolniki z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2).

Ledvično izločanje ramiprilata je zmanjšano pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in ledvični očistek ramiprilata je sorazmeren očistku kreatinina. Posledica je večja koncentracija ramiprilata v plazmi, ki se zmanjšuje počasneje kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic.

Bolniki z okvaro jeter (glejte poglavje 4.2)

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je presnova ramiprila v ramiprilat upočasnjena zaradi manjše aktivnosti jetrnih esteraz in koncentracija ramiprila v plazmi teh bolnikov je povečana. Vendar se največja koncentracija ramiprilata pri teh bolnikih ne razlikuje od tiste pri osebah z normalnim delovanjem jeter.

Hidroklorotiazid

Absorpcija

Po peroralni uporabi se približno 70 % hidroklorotiazida absorbira iz prebavil. Največjo koncentracijo v plazmi doseže hidroklorotiazid v 1,5 do 5 urah.

Porazdelitev

Vezava hidroklorotiazida na beljakovine v plazmi je 40 %.

Presnova

Presnova hidroklorotiazida v jetrih je zanemarljiva.

Eliminacija

Hidroklorotiazid se skoraj popolnoma (> 95 %) odstrani v nespremenjeni obliki skozi ledvice. V 24 urah se izloči od 50 do 70 % posamičnega peroralnega odmerka. Eliminacijski razpolovni čas je od 5 do 6 ur.

Bolniki z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2)

Ledvično izločanje hidroklorotiazida je zmanjšano pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in ledvični očistek hidroklorotiazida je sorazmeren očistku kreatinina. Posledica je večja koncentracija hidroklorotiazid v plazmi, ki se zmanjšuje počasneje kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic.

Bolniki z okvaro jeter (glejte poglavje 4.2)

Pri bolnikih s cirozo jeter se farmakokinetika hidroklorotiazida ni bistveno spremenila. Farmakokinetika hidroklorotiazida ni raziskana pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

Ramipril in hidroklorotiazid

Sočasna uporaba ramiprila in hidroklorotiazida ne vpliva na njuno biološko uporabnost. Kombinirano zdravilo lahko obravnavamo kot bioekvivalentno zdraviloma, ki vsebujeta posamezni sestavini.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri podganah in miših kombinacija ramiprila in hidroklorotiazida ni imela akutnih toksičnih učinkov do 10.000 mg/kg. S študijami uporabe ponavljajočih se odmerkov pri podganah in opicah so odkrili le motnje v ravnovesju elektrolitov.

Študij mutagenosti in kancerogenosti kombinacije obeh učinkovin niso bile izvedene, ker študije posameznih učinkovin niso odkrile tveganja.

Študije vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih so pokazale, da je kombinacija nekoliko bolj toksična kot vsaka sestavina zase, vendar nobena teh študij ni pokazala, da bi imela kombinacija teratogen učinek.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

[Izpolni država članica]

6.2 Inkompatibilnosti

[Izpolni država članica]

6.3 Rok uporabnosti

[Izpolni država članica]

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

[Izpolni država članica]

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

[Izpolni država članica]

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

{Ime in naslov}

{tel.}

{faks}

{e-pošta}

8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

TRITAZIDE in povezana imena (glejte Dodatek I) 2.5 mg/12.5 mg tablete

TRITAZIDE in povezana imena (glejte Dodatek I) 5 mg/12.5 mg tablete

TRITAZIDE in povezana imena (glejte Dodatek I) 5 mg/25 mg tablete

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

ramipril/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

[Izpolni država članica]

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

[Izpolni država članica]

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

[Izpolni država članica]

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
--

[Izpolni država članica]

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

{Ime in naslov}

{tel.}

{faks}

{e-pošta}

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET)

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

[Izpolni država članica]

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[Izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

TRITAZIDE in povezana imena (glejte Dodatek I) 2.5 mg/12.5 mg tablete

TRITAZIDE in povezana imena (glejte Dodatek I) 5 mg/12.5 mg tablete

TRITAZIDE in povezana imena (glejte Dodatek I) 5 mg/25 mg tablete

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

ramipril/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

{Ime}

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

TRITAZIDE in povezana imena (glejte Dodatek I) 2.5 mg/12.5 mg tablete
TRITAZIDE in povezana imena (glejte Dodatek I) 5 mg/12.5 mg tablete
TRITAZIDE in povezana imena (glejte Dodatek I) 5 mg/25 mg tablete
[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

ramipril/hidroklorotiazid

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje

1. Kaj je zdravilo TRITAZIDE in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo TRITAZIDE
3. Kako jemati zdravilo TRITAZIDE
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila TRITAZIDE
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO TRITAZIDE IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo TRITAZIDE je kombinacija dveh zdravil: ramiprila in hidroklorotiazida.

Ramipril spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo zaviralci ACE (zaviralci angiotenzinske konvertaze). Deluje tako, da:

- v telesu zmanjša nastajanje določenih snovi, ki zvišujejo krvni tlak
- sprosti in razširi žile
- srcu olajša črpanje krvi po telesu.

Hidroklorotiazid spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo tiazidni diuretiki (ali "tablete za odvajanje vode"). Deluje tako, da poveča nastajanje urina. Tako znižuje krvni tlak.

Zdravilo TRITAZIDE se uporablja za zdravljenje visokega krvnega tlaka. Obe zdravilni učinkovini delujeta skupaj in znižata krvni tlak. Skupaj se uporabljata, če zdravljenje z eno samo od njiju ni učinkovito.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO TRITAZIDE

Ne jemljite zdravila TRITAZIDE:

- če ste alergični (preobčutljivi) na ramipril, hidroklorotiazid ali katerikoli sestavino zdravila TRITAZIDE (glejte poglavje 6).
- če ste alergični (preobčutljivi) na zdravila, podobna zdravilu TRITAZIDE (druge zaviralce ACE ali zdravila iz sulfonamidne družine). Med znaki alergijske reakcije so lahko izpuščaj, težave s požiranjem ali dihanjem, oteklost ustnic, obraza, žrela ali jezika.
- če ste kdaj imeli resno alergijsko reakcijo, imenovano "angioedem". Med njenimi znaki so srbenje, koprivnica (urtikarija), rdeče spremembe na rokah, stopalih in žrelu, oteklost žrela in jezika, oteklost okrog oči in ustnic, težko dihanje in težko požiranje.

- če se zdravite z dializo ali kakšno drugo vrsto filtracije krvi. Odvisno od naprave, ki se za to uporablja, je mogoče, da zdravilo TRITAZIDE ni primerno za vas.
- če imate hude težave z jetri.
- če imate nenormalno količino soli (kalcija, kalija, natrija) v krvi.
- če imate težave z ledvicami, pri katerih je prekrvitev ledvic zmanjšana (zožitev ledvične arterije).
- v **zadnjih 6 mesecih nosečnosti** (glejte spodaj poglavje "Nosečnost in dojenje").
- če dojite (glejte spodaj, poglavje "Nosečnost in dojenje").

Ne vzemite zdravila TRITAZIDE, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete zdravilo TRITAZIDE.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila TRITAZIDE

Preden vzamete to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave s srcem, jetri ali ledvicami.
- če ste izgubili veliko telesnih soli ali tekočin (zaradi bruhanja, driske, močnejšega znojenja kot po navadi, uživanja diete z malo soli, dolgotrajnega jemanja diuretikov (tablet za odvajanje vode) ali dialize).
- če imate predvideno zdravljenje za odpravljanje alergije na pike čebel ali os (desenzibilizacijo).
- če boste dobili anestetik. Dobite ga lahko za operacijo ali kakšen zobozdravstven poseg. Morda boste morali en dan pred tem nehati jemati zdravilo TRITAZIDE; posvetujte se o tem s svojim zdravnikom.
- če imate v krvi veliko kalija (to pokaže preiskava krvi).
- če imate kolagensko žilno bolezen, npr. sklerodermo ali sistemski eritematozni lupus.
- Zdravniku morate povedati, če se vam zdi, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravila TRITAZIDE ni priporočljivo uporabljati v prvih 3 mesecih nosečnosti, uporaba po 3. mesecu nosečnosti pa lahko otroku resno škoduje (glejte spodaj, poglavje "Nosečnost in dojenje").

Otroci

Zdravilo TRITAZIDE ni priporočljivo za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let. Zdravilo namreč v teh starostnih skupinah še ni bilo nikoli uporabljeno.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete zdravilo TRITAZIDE.

Jemanje z drugimi zdravili

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta, vključno z zeliščnimi pripravki. Zdravilo TRITAZIDE namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Tudi nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila TRITAZIDE.

Zdravnika morate obvestiti, če jemljete katero od naslednjih zdravil. Naslednja zdravila lahko poslabšajo delovanje zdravila TRITAZIDE:

- zdravila za lajšanje bolečin in vnetja (npr. nesteroidna protivnetna zdravila, kakršna so ibuprofen, indometacin ali acetilsalicilna kislina).
- zdravila za zdravljenje nizkega krvnega tlaka, šoka, srčnega popuščanja, astme ali alergij, npr. efedrin, noradrenalin ali adrenalin. Zdravnik vam bo moral kontrolirati krvni tlak.

Zdravnika morate obvestiti, če jemljete katero od naslednjih zdravil. Povečajo lahko možnost neželenih učinkov, če jih jemljete skupaj z zdravilom TRITAZIDE:

- zdravila za lajšanje bolečin in vnetja (npr. nesteroidna protivnetna zdravila, kakršna so ibuprofen, indometacin ali acetilsalicilna kislina).
- zdravila, ki lahko zmanjšajo količino kalija v krvi. Med takšnimi so zdravila proti zaprtju, diuretiki (zdravila za odvajanje vode), amfotericin B (uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb) in ACTH (uporablja se za preverjanje, ali nadledvične žleze dobro delujejo).
- zdravila proti raku (kemoterapija).

- zdravila za težave s srcem, vključno z motnjami srčnega ritma.
- zdravila za preprečitev zavrnitve organov po presaditvi (npr. ciklosporin).
- diuretike (tablete za odvajanje vode, npr. furosemid).
- zdravila, ki lahko povečajo količino kalija v krvi (npr. spironolakton, triamteren, amilorid, kalijeve soli in heparin (uporablja se za redčenje krvi)).
- steroidna zdravila proti vnetju (npr. prednizolon).
- dodatki kalcija.
- alopurinol (uporablja se za zniževanje sečne kisline v krvi).
- prokainamid (proti motnjam srčnega ritma).
- olestiramin (za znižanje maščob v krvi).
- karbamazepin (za epilepsijo).

Zdravnika morate obvestiti, če jemljete katero od naslednjih zdravil. Jemanje zdravila TRITAZIDE lahko vpliva na delovanje naslednjih zdravil:

- zdravila proti sladkorni bolezni (npr. peroralna zdravila za zniževanje glukoze in insulin). Zdravilo TRITAZIDE lahko zniža krvni sladkor. Med jemanjem zdravila TRITAZIDE morate natančno kontrolirati krvni sladkor.
- litij (za duševne motnje). Zdravilo TRITAZIDE lahko poveča količino litija v krvi. Zdravnik vam bo moral natančno kontrolirati količino litija.
- zdravila za sproščanje mišic.
- kinin (za malarijo).
- zdravila, ki vsebujejo jod; takšna zdravila se uporabljajo pri nekaterih rentgenskih slikanjih v bolnišnici.
- penicilin (za okužbe).
- peroralna zdravila za redčenje krvi (peroralni antikoagulansi), npr. varfarin.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete zdravilo TRITAZIDE.

Preiskave

Predn vzamete to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate preiskavo delovanja obščitničnih žlez. Zdravilo TRITAZIDE lahko vpliva na rezultate te preiskave.
- če ste športnik, ki mora opraviti protidopinški preizkus. Zdravilo TRITAZIDE lahko povzroči pozitiven rezultat.

Jemanje zdravila TRITAZIDE s hrano in alkoholom

- Pitje alkoholnih pijač hkrati z jemanjem zdravila TRITAZIDE lahko povzroči omotico ali vrtoglavost. Če vas skrbi glede tega, koliko lahko popijete med jemanjem zdravila TRITAZIDE, se posvetujte z zdravnikom. Učinki zdravil za zniževanje krvnega tlaka in alkohola se lahko seštevajo.
- Zdravilo TRITAZIDE lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Zdravniku morate povedati, če se vam zdi, da ste noseči (ali bi lahko zanosili).

Zdravila TRITAZIDE ni dobro jemati v prvih 12 tednih nosečnosti, od 13. tedna naprej pa ga sploh ne smete jemati, ker lahko njegova uporaba med nosečnostjo škoduje otroku.

Če med zdravljenjem z zdravilom TRITAZIDE zanosite, morate to takoj povedati zdravniku. Pred načrtovano nosečnostjo je treba vnaprej opraviti prehod na ustrezno drugačno zdravljenje.

Zdravila TRITAZIDE ne smete jemati, če dojite.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med jemanjem zdravila TRITAZIDE se vam lahko pojavi omotica. Verjetnost omotice je večja, ko začnete jemati zdravilo TRITAZIDE ali začnete jemati večji odmerek. Če se vam to zgodi, ne vozite in ne uporabljajte orodij oziroma strojev.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO TRITAZIDE

Pri jemanju zdravila TRITAZIDE natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Jemanje tega zdravila

- Zdravilo zaužijte vsak dan ob istem času, po navadi zjutraj.
- Tablete vzemite s tekočino.
- Tablet ne smete zdrobiti ali zgristi.

Koliko zdravila morate vzeti

Zdravljenje visokega krvnega tlaka

Zdravnik vam bo prilagajal količino zdravila, dokler vaš krvni tlak ne bo urejen.

Starejši

Zdravnik bo zmanjšal začetni odmerek in bo bolj počasi prilagajal vaše zdravljenje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila TRITAZIDE, kot bi smeli

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice. Ne vozite v bolnišnico sami! Pelje naj vas nekdo drug ali pokličite reševalce. S seboj vzemite ovojnino zdravila. Tako bo zdravnik lahko vedel, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo TRITAZIDE

- Če ste pozabili vzeti odmerek, vzemite običajen odmerek, ko je čas za naslednjega.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo TRITAZIDE neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, nehajte jemati zdravilo TRITAZIDE in nemudoma pojdite k zdravniku. Morda boste potrebovali nujno zdravniško pomoč.

- Oteklost obraza, ustnic ali žrela, ki otežijo požiranje ali dihanje, ali srbenje in izpuščaj. To je lahko znak hude alergijske reakcije na zdravilo TRITAZIDE.
- Med hudimi kožnimi reakcijami so izpuščaj, razjede v ustih, poslabšanje že obstoječe bolezni kože, pordelost, mehurji ali odstopanje kože (npr. Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza ali multififormni eritem).

Zdravnika morate nemudoma obvestiti, če se vam pojavijo:

- hitrejšje bitje srca, neenakomerno ali močno bitje srca (palpitacije), bolečine v prsih, tiščanje v prsih ali resnejše težave, vključno srčnim infarktom in možgansko kapjo.
- kratka sapa, kašelj, ki traja od 2 do 3 dni, in občutek manjše lakote. To so lahko znaki težav s pljuči, vključno z vnetjem.
- večja nagnjenost k podplutbam, dolgotrajnejše krvavitve kot po navadi, kakršnekoli krvavitve (npr. krvavitev iz dlesni), vijoličaste pege na koži ali večja nagnjenost k okužbam kot po navadi, vnetje žrela in zvišana telesna temperatura, utrujenost, omedlevica, omotica ali bledica. To so lahko znaki težav s kostnim mozgom.
- huda bolečina v želodcu, ki lahko sega v hrbet. To je lahko znak pankreatitisa (vnetja trebušne slinavke).

- zvišana telesna temperatura, utrujenost, izguba teka, bolečine v želodcu, siljenje na bruhanje, porumenelost kože ali očesnih beločnic (zlatenica). To so lahko znaki težav z jetri, npr. hepatitisa (vnetja jeter) ali okvare jeter.

Med drugimi neželenimi učinki so:

Zdravniku ali farmacevtu morate povedati, če kateri od teh neželenih učinkov postane resen ali traja dlje kot le nekaj dni.

Pogosti (pojavi se pri manj kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol, občutek šibkosti ali utrujenosti
- omotica. Verjetnost omotice je večja, ko začnete jemati zdravilo TRITAZIDE ali začnete jemati večji odmerek.
- suh, dražeč kašelj ali bronhitis
- preiskave krvi, ki kažejo več sladkorja v krvi, kot po navadi. Če imate sladkorno bolezen, vam to lahko sladkorno bolezen poslabša.
- preiskave krvi, ki kažejo več sečne kisline ali maščob v krvi, kot po navadi
- boleči, rdeči in otekli sklepi.

Občasni (pojavi se pri manj kot 1 od 100 bolnikov)

- izpuščaj na koži, z dvignjenim predelom ali brez njega
- zardevanje, omedlevica, hipotenzija (nenormalno nizek krvni tlak), zlasti če hitro vstanete iz ležečega ali sedečega položaja
- težave z ravnotežjem (vrtoglavica)
- srbenje in neobičajne zaznave na koži, npr. omrtvelost, mravljinčenje, zbadanje, pekoč ali gomazeč občutek na koži (parestezije)
- poslabšanje okušanja ali spremenjeno zaznavanje okusov
- težave s spanjem
- potrtost, tesnoba, izrazitejša živčnost ali drhtavost kot po navadi
- zamašenost nosu, vnetje obnosnih votlin (sinuzitis), kratka sapa
- vnetje dlesni (gingivitis), oteklost ust
- rdeče, srbeče, otekline ali solzeče se oči
- zvonjenje v ušesih
- zamegljen vid
- izpadanje las
- bolečine v prsih
- bolečine v mišicah
- zaprtje, bolečine v želodcu ali trebuhu
- težave z želodcem ali siljenje na bruhanje
- odvajanje več vode (urina) čez dan kot po navadi
- močnejše znojenje kot po navadi ali občutek žeje
- izguba ali zmanjšanje teka (neješčnost), manjši občutek lakote
- hitrejša ali neredno bitje srca
- oteklost rok ali nog. To je lahko znak, da se v telesu zadržuje več vode kot po navadi
- zvišana telesna temperatura
- spolna nezmožnost pri moških
- spremembe izvidov preiskav krvi, ki kažejo zmanjšanje števila eritrocitov, levkocitov ali trombocitov ali zmanjšanje količine hemoglobina
- spremembe izvidov preiskav krvi, ki kažejo delovanje jeter, trebušne slinavke ali ledvic
- preiskave krvi, ki kažejo manj kalija v krvi, kot po navadi.

Zelo redki (pojavi se pri manj kot 1 do 10.000 bolnikov)

- siljenje na bruhanje, driska ali zgaga
- rdeč, otekel jezik ali suha usta
- preiskave krvi, ki kažejo več kalija v krvi, kot po navadi

Drugi opisani neželeni učinki so:

Zdravniku ali farmacevtu morate povedati, če kateri od teh neželenih učinkov postane resen ali traja dlje kot le nekaj dni.

- težave z zbranostjo, nemir ali zmedenost
- prsti na rokah in nogah spremenijo barvo, kadar ste na hladu, potem pa mravljinčijo ali bolijo, ko se ogrejejo. To je lahko Raynaudov pojav.
- povečanje prsi pri moških
- krvni strdki
- motnje sluha
- manj solzenja kot po navadi
- rumena obarvanost stvari
- dehidracija
- oteklost, bolečine in pordelost lica (vnetje žleze slinavke)
- oteklost črevesa, ki jo imenujemo "intestinalni angioedem" in se kaže s simptomi, kot so bolečine v trebuhu, bruhanje in driska
- večja občutljivost za sončno svetlobo, kot po navadi
- hudo luščenje ali lupljenje kože, srbeč in bulast izpuščaj ali druge reakcije na koži, npr. rdeč izpuščaj na obrazu ali čelu
- izpuščaj na koži ali podplutbe
- pege na koži in hladni udi
- težave z nohti (npr. zrahljanje ali odstopanje nohtov z nohtne posteljice)
- mišično-skeletna togost ali nezmožnost za premikanje čeljusti (tetanija)
- šibkost ali krči v mišicah
- zmanjšano spolno poželenje pri moških ali ženskah
- kri v urinu. To je lahko znak težav z ledvicami (intersticijski nefritis).
- več sladkorja v urinu, kot po navadi
- povečano število določenih belih krvnih celic (eozinofilija) na preiskavah krvi
- preiskave krvi, ki kažejo premalo krvnih celic v krvi (pancitopenija)
- preiskave krvi pokažejo spremenjeno količino soli, kot so natrij, kalcij, magnezij in klorid v krvi
- počasno ali prizadeto reagiranje
- spremembe vonja stvari
- težko dihanje ali poslabšanje astme

Če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA TRITAZIDE

[Izpolni država članica]

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo TRITAZIDE

[Izpolni država članica]

Izgled zdravila TRITAZIDE in vsebina pakiranja

tablete

[Izpolni država članica]

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

{Ime in naslov}
{tel.}
{faks}
{e-pošta}

To zdravilo je odobreno v državah članicah EGP pod naslednjimi imeni:

Avstrija:

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

Belgija:

Tritazide 5 mg/25 mg tabletten/comprimés/Tabletten

Bolgarija:

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

Ciper:

Triatec Plus 5 mg/25 mg δισκία

Češka

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

Danska:

Triatec Comp 5 mg/25 mg tabletter

Estonija:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletid
Cardace Plus 5 mg/25 mg tabletid

Finska:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletit

Francija:

Cotriatec 5 mg/25 mg comprimés

Nemčija:

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

Grčija:

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

Madžarska:

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

Irska:

Tritazide tablets 2.5 mg/12.5 g

Italija:

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

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

Nizozemska:
Tritazide 5 mg/25 mg tabletten

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

Portugalska:
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

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

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

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

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

Navodilo je bilo odobreno: {MM/LLLL}
[Izpolni država članica]

To navodilo ne vsebuje vseh informacij o vašem zdravilu. Če imate dodatna vprašanja ali ste glede česa negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.