

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM(ER), STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLETS SAMT SÖKANDE OCH INNEHAVARE
AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERN**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Österrike	SANOFI-AVENTIS GMBH OSTERREICH SATURN Tower Leonard-Bernstein-Straße 10 A-1220 Vienna Österrike	Tritazide 25 mg/125 mg Tabletten Tritazide 5 mg/25 mg Tabletten	2,5 mg /12,5 mg 5 mg/25mg	Tablett	Oral användning
Österrike	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Österrike	HYPREN PLUS HYPREN PLUS FORTE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tabletter	Oral användning
Belgien	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem Belgien	TRITAZIDE 5 mg – 25 mg, tabletten	5mg /25mg	Tablett	Oral användning
Bulgarien	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main, Tyskland	TRITACE 2.5 PLUS	2.5 mg /12.5mg	Tablett	Oral användning
Bulgarien	SANOFI-AVENTIS BULGARIA EOOD Alexandar Stamboliyski blvd. 103 office building Sofia Tower, fl. 8, Sofia 1303 Bulgarien	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablett	Oral användning
Cypern	SANOFI-AVENTIS CYPRUS LTD 14, Charalambou Mouskou street 2015 – Nicosia Cypern	TRIATEC PLUS	5mg /25mg	Tablett	Oral användning
Tjeckien	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 2590/33c 16000 Praha 6 Tjeckien	TRITAZIDE 2.5/12.5mg TRITAZIDE 5/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablett	Oral användning
Danmark	sanofi-aventis Denmark A/S	TRIATEC COMP	5mg/25mg	Tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
	Slotsmarken 13 2970 Hørsholm Danmark				
Estland	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH 65926 Frankfurt am Main Tyskland	CARDACE COMP	2.5 mg /12.5mg	Tablett	Oral användning
Estland	SANOFI-AVENTIS ESTONIA OÜ Pärnu mnt. 139 E/2 11317 Tallinn Estland	CARDACE PLUS	5 mg/25mg	Tablett	Oral användning
Finland	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Finland	CARDACE COMP	2.5 mg /12.5mg	Tablett	Oral användning
Frankrike	SANOFI-AVENTIS France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris Frankrike	COTRIATEC	5mg/12.5mg	Tablett	Oral användning
Tyskland	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Tyskland	Delix 2,5 plus Delix 5 plus	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablett	Oral användning
Tyskland	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Tyskland	Ramilich comp 2.5 mg /12.5 mg Tabletten Ramilich comp 5 mg / 25 mg Tabletten	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablett	Oral användning
Tyskland	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Tyskland	RamiWin comp 2.5 mg/12.5 mg Tabletten RamiWin comp 5 mg/25 mg Tabletten	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablett	Oral användning
Tyskland	AstraZeneca GmbH	Vesdil 2.5 Plus	2.5 mg /12.5mg	Tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Tyskland	Vesdil 5 Plus	5 mg/25mg		
Grekland	SANOFI-AVENTIS AEBE 348, Syggrou Avenue Building A 176-74 Kallithea Grekland	TRIAEC PLUS TRIAEC PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablett	Oral användning
Ungern	SANOFI-AVENTIS PRIVATE CO LTD H-1045 Budapest Tó u. 1.-5. Ungern	TRITACE HCT 2.5/12.5 Tabletta TRITACE HCT 5/25 Tabletta	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablett	Oral användning
Ungern	Zentiva HU Kft Népfürdő u.22 1138 Budapest Ungern	RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 5mg/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablett	Oral användning
Island	-				
Irland	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irland	TRITAZIDE Tablets 2.5mg/12.5mg	2.5 mg /12.5mg	Tablett	Oral användning
Italien	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Italien	TRIAEC HCT 2.5 TRIAEC HCT 5	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablett	Oral användning
Italien	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Italien	RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 5mg/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Italien	AstraZeneca S.p.A Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (MI) Italien	UNIPRIL DIUR 2.5 mg + 12.5 mg compresse UNIPRILDIUR 5mg + 25 mg comprese	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablett	Oral användning
Italien	POLIFARMA SPA Viale dell'Arte 69 00144 Roma Italien	IDROQUARK IDROQUARK	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablett	Oral användning
Lettland	-				
Litauen	-				
Luxemburg	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem Belgien	TRITAZIDE	5mg /25mg	Tablett	Oral användning
Malta	-				
Nederländerna	SANOFI-AVENTIS NETHERLANDS B.V. Kampenringweg 45 D-E (toren D en E) NL-2803 PE Gouda Nederländerna P.O. Box 2043 NL-2800 BD Gouda Nederländerna	TRITAZIDE Tabletten 5mg/25mg	5mg/25mg	Tablett	Oral användning
Norge	-				
Polen	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main Tyskland	TRITACE 2.5 COMB TRITACE 5 COMB	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablett	Oral användning
Portugal	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos,	RAMICOR D 2.5	2.5 mg /12.5mg	Tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
	s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	RAMICOR D 5	5 mg/25mg		
Portugal	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	TRIAEC COMPOSTO TRIAEC COMPOSTO FORTE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablett	Oral användning
Rumänien	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Tyskland	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablett	Oral användning
Slovakien	SANOFI-AVENTIS SLOVAKIA s.r.o., Žilinská 7-9 81105 Bratislava Slovakien	TRITAZIDE TRITAZIDE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablett	Oral användning
Slovenien	SANOFI-AVENTIS D.O.O. Dunajska cesta 119 1000 Ljubljana Slovenien	TRITAZIDE 2.5 5 mg/ 12,5 mg tablete TRITAZIDE 5 mg/ 25 mg tablete	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Tablett	Oral användning
Spanien	-				
Sverige	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma Sverige	TRIAEC COMP MITE TRIAEC COMP	2.5 mg /12.5mg 5 mg /25mg	Tablett	Oral användning
Storbritannien	-				

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉERNA, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV TRITAZIDE MED SYNONYMER (SE BILAGA I)

Tritazide innehåller ramipril, en andra generationens angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) utan sulfhydryl, och hydroklortiazid (HCTZ), ett tiaziddiuretikum. Tritazide inkluderades i den lista över produkter för harmonisering av produktresumé, vilken gjordes upp av CMD(h), i enlighet med artikel 30.2 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse, eftersom ovan nämnda läkemedel inte har samma produktresumé i EU-medlemsstaterna, Island och Norge.

Kritisk utvärdering

Ett antal områden med bristande samstämmighet i produktinformationen för Tritazide har utvärderats av CHMP och en reviderad produktinformation har antagits. De huvudområden som harmoniserades var följande:

4.1 Terapeutiska indikationer

Kombinationen är indicerad för behandling av hypertoni i alla medlemsstater där den är godkänd, även om det noteras att ord såsom essentiell hypertoni, arteriell hypertoni och arteriell essentiell hypertoni används. CHMP påpekade att denna indikation är begränsad till essentiell hypertoni och indikationernas position är tilläggsbehandling när varje monoterapi har misslyckats.

Kombinationen 2,5 mg/12,5 mg medförde en större sänkning av blodtrycket än behandling med enskilda komponenter, och kombinationen 5 mg/25 mg gav en bättre terapeutisk effekt än en fördubbling av ramiprildosen till 10 mg.

Med tanke på att inga större problem kan fastställas när det gäller säkerhet, effekt och kliniska biverkningar av kombinationen ramipril/HCTZ hos patienter som inte svarat på enbart HCTZ och ramipril, antog CHMP följande två harmoniserade formuleringar för indikationerna:

- *Behandling av essentiell hypertoni.*
- *Denna fasta doskombination är indicerad för patienter vars blodtryck inte kan kontrolleras tillräckligt med enbart ramipril eller enbart hydroklortiazid.*

4.2 Dosering och administreringssätt

I de flesta fall är begynnelsesdosen densamma, men det finns skillnader beträffande efterföljande titrering (både när det gäller ökningsfrekvens och maximal daglig dos).

Med tanke på bristen på prövningsdata som utvärderar titreringssteg med kombinationen har doseringen ändrats. CHMP antog den harmoniserade formuleringen

”Dosen bör anpassas individuellt efter patientens tillstånd (se avsnitt 4.4) och blodtryckssvar.

Administrering av den fasta kombinationen ramipril och hydroklortiazid rekommenderas vanligtvis efter dositering av var och en av de enskilda komponenterna.

Behandling med TRITAZIDE med synonymer bör inledas med lägsta tillgängliga dos. Vid behov kan dosen successivt ökas för att uppnå önskat blodtryck. Högsta tillåtna doser är 10 mg ramipril och 25 mg hydroklortiazid dagligen.”

4.3 Kontraindikationer

Flertalet kontraindikationer har samband med användning av ramipril som komponent i Tritazide. De har utökats med kontraindikationerna för HCTZ. Det fanns dock några kontraindikationer för HCTZ angivna i några lokala produktresuméer och de föreslås inte i den harmoniserade produktresumén. Det fanns andra kontraindikationer i lokala produktresuméer, såsom akut hypertoni eller primär aldosteronism, men de är inte kontraindikationer utan snarare icke-indikationer i Europa.

CHMP antog den harmoniserade formuleringen för kontraindikationerna:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra ACE (angiotensinkonvertas)-hämmare, hydroklortiazid, andra tiaziddiuretika, sulfonamider eller mot något hjälpämne i TRITAZIDE med synonymer (se avsnitt 6.1).
- Anamnes på ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Extrakorporeala behandlingar som medför blodkontakt med negativt laddade ytor (se avsnitt 4.5).
- Signifikant bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos i en ensam fungerande njure.
- Graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Kraftigt nedsatt njurfunktion med en kreatininclearance under 30 ml/min hos patienter som inte får dialys.
- Kliniskt relevanta elektrolytrubbningar kan förvärras efter behandling med TRITAZIDE (se avsnitt 4.4).
- Kraftigt nedsatt leverfunktion, leverencefalopati.

4.4 Varningar och försiktighet

I detta avsnitt inkluderade CHMP en varning om primär hyperaldosteronism och antog därför följande harmoniserade formulering: *”Kombinationen ramipril + hydroklortiazid utgör inte en förstahandsbehandling för primär hyperaldosteronism. Om ramipril + hydroklortiazid används hos en patient med primär hyperaldosteronism krävs en noggrann övervakning av kaliumnivån i plasma.”*

CHMP noterade även vikten av att införa ett stycke rörande hosta i överensstämmelse med varningen för tidigare harmoniserade ACE-hämmare och enades därför om följande:

”Hosta har rapporterats under behandling med ACE-hämmare. Karakteristiskt är hostan icke-produktiv, ihållande och upphör efter utsättning av behandlingen. ACE-hämmarinducerad hosta bör beaktas som en differentialdiagnos vid hosta.”

CHMP antog även en harmoniserad formulering beträffande graviditet och amning i detta avsnitt (se produktresumé).

4.5 Interaktioner

Förteckningen över produkter som interagerar med Tritazide är acceptabel. CHMP antog de föreslagna interaktionerna i detta avsnitt.

4.6 Graviditet och amning

CHMP rekommenderade en kontraindikation endast för graviditetens andra och tredje trimester i överensstämmelse med PhVWP:s formulering för användning av ACE-hämmare under graviditet. Företaget protesterade dock mot denna uppfattning och föreslog en kontraindikation för hela graviditeten, baserat på data från graviditetsregistret för ramipril.

Den text som PhVWP enades om när det gäller denna varning uppmuntrar eller föreslår inte användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester, utan när graviditeten upptäcks måste forskrivaren avbryta användningen av ACE-hämmare och om det är nödvändigt byta till ett annat antihypertonimedel så snart som möjligt. Denna ändring av texten är avsedd att säkerställa att den inte föreslår en omedelbar artificiell abort, som inte motiveras av den kliniska erfarenhet som hittills har insamlats.

Slutligen antog CHMP en harmoniserad formulering i överensstämmelse med PhVWP:s formulering angående användning av ACE-hämmare under graviditet. CHMP antog en harmoniserad formulering i enlighet med PhVWP:s rekommendationer: *”Tritazide rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4) och är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3).*

Det har inte framkommit några avgörande epidemiologiska bevis beträffande risken för teratogenicitet efter exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester, men en liten

ökad risk kan dock inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig ska patienter som planerar graviditet byta till alternativa antihypertonibehandlingar som har fastställd säkerhetsprofil för användning under graviditet. Om graviditet upptäcks bör behandling med ACE-hämmare omedelbart avbrytas och, om det är lämpligt, alternativ behandling påbörjas. Det är känt att exponering för ACE-hämmare/angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA) under andra och tredje trimestern har toxiska effekter på människofoster (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, retarderad skullförbening) och hos nyfödda (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se även 5.3 "Prekliniska säkerhetsuppgifter"). Om exponering för ACE-hämmare har skett från graviditetens andra trimester, rekommenderas ultraljudsundersökning av njurfunktion och skalle. Spädbarn, vars mödrar har använt ACE-hämmare, bör observeras noga med avseende på hypotoni (se även avsnitt 4.3 och 4.4)."

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

CHMP har rekommenderat ändring av godkännande(n) för försäljning av Tritazide med synonymer, för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln finns i bilaga III (se bilaga I), av följande skäl:

- Hänskjutningen gällde harmonisering av produktresuméer, märkning och bipacksedel.
- Produktresuméer, märkning och bipacksedel enligt förslag från innehavarna av godkännande för försäljning har bedömts utifrån inlämnad dokumentation och vetenskaplig diskussion inom kommittén.

BILAGA III

**PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

1 LÄKEMEDLETS NAMN

TRITAZIDE och associerade namn (se bilaga I) 2,5 mg/12,5 mg tabletter

TRITAZIDE och associerade namn (se bilaga I) 5 mg/12,5 mg tabletter

TRITAZIDE och associerade namn (se bilaga I) 5 mg/25 mg tabletter

[Se bilaga I. – Kompletteras nationellt]

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

[Kompletteras nationellt]

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Tablett

[Kompletteras nationellt]

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av hypertoni. Denna fasta kombination kan användas då behandling med ramipril eller hydroklortiazid i monoterapi ej givit tillräcklig effekt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Oral användning.

Det rekommenderas att TRITAZIDE tas en gång per dag, vid samma tidpunkt, vanligtvis på morgonen.

TRITAZIDE kan tas före, till eller efter måltider eftersom födointag inte påverkar biotillgängligheten (se avsnitt 5.2).

TRITAZIDE skall sväljas med vätska. Tabletterna får ej tuggas eller krossas.

Vuxna

Dosen bör anpassas individuellt i överensstämmelse med patientprofilen (se avsnitt 4.4) och blodtryckskontrollen. Administrering av fasta kombinationer av ramipril och hydroklortiazid rekommenderas vanligtvis efter dositering med ett av de individuella läkemedlen.

Behandling med TRITAZIDE bör inledas med lägsta möjliga dosering. Om nödvändigt kan doseringen ökas successivt för att nå målblodtrycket; maximalt tillåtna doser är 10 mg ramipril och 25 mg hydroklortiazid dagligen.

Särskilda patientgrupper

Diuretikabehandlade patienter

Eftersom hypotension kan förekomma i början av behandlingen hos patienter som samtidigt behandlas med diuretika, rekommenderas försiktighet. Det ska övervägas att minska diuretikadosen eller att sätta ut diuretikan innan behandling med TRITAZIDE tabletter påbörjas.

Patienter med nedsatt njurfunktion

TRITAZIDE är kontraindicerat vid kraftigt nedsatt njurfunktion på grund av hydroklortiazid-innehållet (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt njurfunktion kan behöva reducerade doser av TRITAZIDE. Patienter med kreatininclearance-nivåer mellan 30 och 60 ml/min ska endast behandlas med den lägsta fasta doskombinationen av ramipril och hydroklortiazid efter administrering av ramipril ensamt. Maximalt tillåtna doser är 5 mg ramipril och 25 mg hydroklortiazid dagligen.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning får behandling med TRITAZIDE endast inledas under noggrann medicinsk övervakning och maximala dagliga doser är 2,5 mg ramipril och 12,5 mg hydroklortiazid.

TRITAZIDE är kontraindicerat vid kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Äldre

Initiala doser ska vara lägre och efterföljande dositering görs mer gradvis på grund av en större risk för biverkningar särskilt hos mycket gamla och sköra patienter.

Barn

TRITAZIDE rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot andra ACE-hämmare (Angiotensin-Converting Enzyme), hydroklortiazid, andra tiaziddiuretika, sulfonamider eller mot något av hjälpämnena i TRITAZIDE (se avsnitt 6.1).
- Tidigare angioödem (ärfslig, idiopatisk eller på grund av tidigare angioödem med ACE-hämmare eller AIIRA)
- Extrakorporeala behandlingar som leder till kontakt av blod med negativt laddade ytor (se avsnitt 4.5)
- Signifikant bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid endast en kvarvarande njure
- 2:a och 3:e trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Amning (se avsnitt 4.6)
- Kraftigt nedsatt njurfunktion med ett kreatinin-clearance under 30 ml/min hos patienter utan dialys
- Kliniskt relevanta störningar i elektrolytbalansen vilka kan försämrats efter behandling med TRITAZIDE (se avsnitt 4.4).
- Kraftigt nedsatt leverfunktion, hepatisk encefalopati

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda patientgrupper

Graviditet: ACE-hämmare såsom ramipril eller Angiotensin-II-receptorantagonister (AIIRA) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare/AIIRA avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

- *Patienter med särskild risk för hypotension*

- Patienter med kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteron-system

Patienter med kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteron-system löper risk för ett akut, uttalat blodtrycksfall och försämring av njurfunktionen på grund av ACE-hämning, speciellt när en ACE-

hämmare eller samtidigt givet diuretikum ges för första gången eller vid första dosökning. Signifikant aktivering av renin-angiotensin-aldosteron-system kan förväntas och medicinsk övervakning inkluderande monitorering av blodtryck är nödvändigt, t ex hos:

- patienter med grav hypertension
- patienter med dekompensterad kronisk hjärtsvikt
- patienter med hemodynamiskt relevant in- eller utflödeshinder till vänsterkammaren (t ex aorta- eller mitralisklaffstenos)
- patienter med unilateral njurartärstenos vid en andra fungerande njure
- patienter med vätske- eller saltbrist eller där sådan riskerar att utvecklas (inkluderande patienter som behandlas med diuretika)
- patienter med levercirros och/eller ascites
- patienter som genomgår större operation eller under anestesi med medel som ger hypotension

Generellt rekommenderas att dehydrering, hypervolemi eller saltbrist korrigeras innan behandlingen inleds (hos patienter med hjärtsvikt måste en sådan korrigering dock noggrant vägas mot risken för volymöverbelastning).

Kirurgi

Der rekommenderas att behandling med ACE-hämmare såsom ramipril upphör en dag innan planerad kirurgi, om möjligt.

- Patienter med risk för kardiell eller cerebral ischemi i händelse av akut hypotension

I den initiala fasen av behandlingen krävs noggrann medicinsk övervakning.

- *Primär Hyperaldosteronism*

Kombinationen ramipril+hydroklortiazid är inte ett behandlingsalternativ för primär hyperaldosteronism. Om ramipril+hydroklortiazid används hos en patient med primär hyperaldosteronism ska plasmakalium monitoreras noggrant.

- *Äldre patienter*

Se avsnitt 4.2.

- *Patienter med leversjukdom*

Elektrolystörningar på grund av diuretikabehandling inklusive hydroklortiazid kan orsaka hepatisk encefalopati hos patienter med leversjukdom.

Monitorering av njurfunktion

Njurfunktion ska utredas innan och under behandling och dosen bör justeras utefter njurfunktion, särskilt under de första behandlingsveckorna. Särskilt noggrann monitorering behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Det finns en risk för försämring av njurfunktion, speciellt hos patienter med kronisk hjärtsvikt eller efter en njurtransplantation.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med njursjukdom kan tiazider utlösa uremi. Kumulativa effekter av den aktiva substansen kan utvecklas hos patienter med nedsatt njurfunktion. Om en progressiv försämring av njurfunktionen sker, kännetecknat av stigande icke-protein-kväve, är en noggrann omvärdering av behandlingen nödvändig. Avslutande av diuretikabehandlingen bör övervägas (se avsnitt 4.3).

Elektrolyt-rubbningar

Som för alla patienter som diuretikabehandlas ska serumelektrolyter bestämmas periodiskt med lämpliga intervaller. Tiazider inklusive hydroklortiazid kan orsaka vätske- eller elektrolytobalans (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Även om hypokalemi kan utvecklas vid användande av tiazid-diuretika, kan samtidig behandling med ramipril minska diuretika-inducerad hypokalemi. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, hos patienter med snabb

diures, hos patienter som får otillräckligt med elektrolyter samt hos patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider eller ACTH (se avsnitt 4.5). Den första mätningen av plasmakalium bör göras under den första behandlingsveckan. Vid låga kaliumnivåer ska dessa korrigeras. Hyponatremi genom utspädning kan förekomma. Minskning av natriumnivåer kan initialt vara asymtomatiska och regelbundna provtagningar är essentiellt. Provtagningar bör tas oftare hos äldre patienter och patienter med cirros. Tiazider har visats öka urinutsöndringen av magnesium, vilket kan leda till hypomagnesemi.

Hyperkalemi

Hyperkalemi har observerats hos vissa patienter som behandlas med ACE-hämmare inklusive TRITAZIDE. De som riskerar att utveckla hyperkalemi är patienter med nedsatt njurfunktion, ålder (>70 år), okontrollerad diabetes mellitus, eller patienter som använder kaliumsalter, kaliumsparande diuretika och andra aktiva substanser som ökar plasmakalium, samt tillstånd såsom dehydrering, akut hjärtinkompensation, metabol acidosis. Om samtidig behandling med ovan nämnda substanser bedöms lämplig, rekommenderas regelbundna mätningar av serumkalium (se avsnitt 4.5).

Hepatisk encefalopati

Elektrolytrubbningar orsakade av diuretikabehandling inklusive hydroklortiazid kan orsaka hepatisk encefalopati hos patienter med leversjukdom. Behandling bör omedelbart upphöra om hepatisk encefalopati inträffar.

Hyperkalcemi

Hydroklortiazid stimulerar renal kalciumreabsorption och kan orsaka hyperkalcemi. Det kan påverka tester av paratyroideafunktionen.

Angioödem

Angioödem har rapporterats hos patienter som har behandlats med ACE-hämmare inklusive ramipril (se avsnitt 4.8).

Om angioödem inträffar ska behandlingen med TRITAZIDE avbrytas.

Akut behandling ska påbörjas omedelbart.

Patienten bör läggas in på sjukhus för observation under minst 12 – 24 timmar till dess att symtomen helt har försvunnit.

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare inklusive TRITAZIDE (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade magsmärtor (med eller utan illamående eller kräkningar).

Anafylaktiska reaktioner vid hyposensibilisering

Sannolikheten för och svårighetsgraden av anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner på insektsgift och andra allergener ökar vid samtidig behandling med ACE-hämmare. Ett tillfälligt utsättande av TRITAZIDE innan hyposensibilisering bör övervägas.

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos har setts i sällsynta fall, även benmärgsdepression har rapporterats.

Kontroll av leukocytstatus rekommenderas för att upptäcka möjlig leukopeni. Mer täta kontroller rekommenderas i den initiala fasen av behandlingen samt hos patienter med försämrad njurfunktion, patienter med samtidig bindvävssjukdom (t ex SLE eller skleroderma) eller patienter som behandlas med andra läkemedel som kan orsaka förändringar i blodbildningen (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Etniska skillnader

ACE-hämmare orsakar angioödem i högre grad hos svarta patienter än hos icke svarta patienter. Liksom andra ACE-hämmare kan ramipril vara mindre effektivt på att sänka blodtrycket hos svarta patienter än hos icke svarta patienter. Detta kan bero på en högre prevalens hypertension med låga renin-nivåer i den svarta hypertensiva patientgruppen.

Idrottare

Hydroklortiazid kan ge ett positivt analytiskt utfall i dopingtest.

Metabola och endokrina effekter

Tiazidbehandling kan försämra glukostoleransen. Hos diabetespatienter kan dosjustering av insulin eller perorala antidiabetika behövas. Latent diabetes mellitus kan bli etablerad under tiazidbehandling.

Ökning av kolesterol- och triglycerid-nivåer har associerats med tiaziddiuretika-behandling.

Hyperurikemi kan förekomma eller akut gikt kan utlösas hos vissa patienter som får tiazidbehandling.

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Hostan är vanligen torr, ihållande och försvinner efter avslutande av behandling. Hosta som uppkommit på grund av användning av ACE-hämmare skall tas i beaktande som en differentialdiagnos vid hosta.

Övrigt

Överkänslighetsreaktioner kan förekomma hos patienter med eller utan allergi eller bronkialastma i anamnesen. Risken för ett skov eller aktivering av SLE har rapporterats.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontra-indicerade kombinationer

Extrakorporeala behandlingar som leder till kontakt av blod med negativt laddade ytor såsom högpermeabla dialysmembran eller hemofiltration med vissa högpermeabla membran (t ex polyakrylnitril) och LDL-afäres med dextransulfat pga ökad risk för allvarliga anafylaktoida reaktioner (se avsnitt 4.3). Om sådan behandling är nödvändig, bör möjligheten till annan typ av dialysmembran eller annan klass av antihypertensiv behandling tas i beaktande.

Försiktighet vid samtidigt intag:

Kaliumsalter, heparin, kaliumsparande diuretika och andra aktiva substanser som ökar plasmakalium (inklusive angiotensinII-hämmare, trimetoprim, takrolimus, ciklosporin): Hyperkalemi kan uppträda, därför krävs noggrann kontroll av serumkalium.

Antihypertensiva läkemedel (t ex diuretika) och andra substanser med blodtryckssänkande potential (t ex nitrater, tricykliska antidepressiva, anestetika, akut alkoholintag, baklofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): Förstärkning av risk för hypotension kan förväntas (se avsnitt 4.2 avseende diuretika).

Sympatomimetiska vasopressorer och andra substanser (epinefrin) som kan reducera den antihypertensiva effekten av ramipril:

Blodtryckskontroll rekommenderas.

Allopurinol, immunsuppressiva läkemedel, kortikosteroider, prokainamid, cytostatika och andra substanser som kan ändra antalet blodceller:

Ökad sannolikhet för hematologiska reaktioner (se avsnitt 4.4).

Litiumsalter:

ACE-hämmare kan minska utsöndringen av litium, vilket kan leda till litiumtoxicitet. Litiumnivåer måste kontrolleras. Samtidig användning av tiaziddiuretika kan öka risken för litiumtoxicitet och förstärka den redan ökade risken för litiumtoxicitet som ACE-hämmare medför. Kombinationen av ramipril och hydroklortiazid med litium rekommenderas därför inte.

Antidiabetesmedel inklusive insulin: Hypoglykemiska reaktioner kan inträffa. Hydroklortiazid kan försvaga effekten av antidiabetika. Särskilt noggrann blodglukoskontroll rekommenderas därför i den initiala fasen av samtidig administrering.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) och acetylsalicylsyra:

En minskad antihypertensiv effekt av TRITAZIDE kan förväntas. Samtidig behandling med ACE-hämmare och NSAID kan även leda till ökad risk för försämrad njurfunktion och ökning av kalemi.

Orala antikoagulantia: Antikoagulantiaeffekten kan minska på grund av samtidig behandling med hydroklortiazid.

Kortikosteroider, ACTH, amfotericin B, karbenoxolon, stora mängder laktrits, laxativa (vid långvarig användning), samt andra kaliuretiska eller plasmakalium-minskande substanser: ökad risk för hypokalemi.

Digitalisberedningar, aktiva substanser som förlänger QT-intervallet samt antiarytmika: Deras proarytmiska toxicitet kan öka eller deras antiarytmiska effekt kan minska vid elektrolytstörningar (t ex hypokalemi, hypomagnesemi).

Metyldopa: Möjlig haemolys.

Kolestyramin eller andra enteriskt administrerade jonbytare: minskad absorption av hydroklortiazid. Sulfonamiddiuretika ska tas minst 1 timme före eller 4-6 timmar efter dessa läkemedel.

Muskelrelaxantia av curare-typ: möjlig intensifiering och förlängning av den muskelrelaxerande effekten.

Kalciumsalter och läkemedel som ökar plasmakalcium: Ökning av serumkalciumkoncentration kan förväntas vid samtidig behandling med hydroklortiazid, därför krävs noggrann monitorering av serumkalcium.

Karbamazepin: risk för hyponatremi på grund av additiva effekter med hydroklortiazid.

Kontrastmedia innehållande jod: i händelse av dehydrering inducerad av diuretika inklusive hydroklortiazid föreligger en ökad risk för akut njursvikt, särskilt vid användning av höga doser kontrastmedia innehållande jod.

Penicillin: hydroklortiazid utsöndras i distala tubuli och minskar utsöndringen av penicillin.

Kinin: hydroklortiazid minskar utsöndringen av kinin.

4.6 Graviditet och amning

TRITAZIDE bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4) och är kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas. Det är känt att behandling med ACE-hämmare och AIIRA under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se 5.3 prekliniska säkerhetsuppgifter). Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens

andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni, oliguri och hyperkalemi (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Långvarig exponering av hydroklortiazid under den tredje trimestern av graviditet kan orsaka fetoplacental ischemi och risk för tillväxthämning. Dessutom har sällsynta fall av hypoglykemi och trombocytopeni rapporterats hos neonatala barn där exponering skett nära förlossningen. Hydroklortiazid kan minska plasmavolym liksom uteroplacentalt blodflöde.

TRITAZIDE är kontraindicerat vid amning.

Ramipril och hydroklortiazid utsöndras i bröstmjölken i sådan mängd att påverkan på det ammade barnet är sannolik vid administrering av terapeutiska doser av ramipril och hydroklortiazid till ammande kvinnor.

Tillräcklig information saknas angående användning av ramipril vid amning och alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil vid amning är att föredra, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn. Hydroklortiazid utsöndras i human bröstmjolk. Användning av tiazider hos mödrar som ammar har associerats med en minskning eller till och med hämning av laktation. Överkänslighet mot sulfonamidderiverade aktiva substanser, hypokalemi och kärnikterus kan uppstå. På grund av risken för allvarliga reaktioner hos ammande barn från båda aktiva substanser, ska ett beslut tas huruvida amning eller behandling ska avbrytas, med hänsyn taget till behandlingens vikt för modern.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vissa biverkningar (t ex tecken på blodtrycksfall såsom yrsel) kan försämra koncentrations- och reaktionsförmågan och utgör därmed en risk i situationer där dessa förmågor är särskilt viktiga (t ex vid bilkörning eller hantering av maskiner).

Detta kan inträffa särskilt i början av behandlingen, eller när byte sker från andra beredningar. Efter den första dosen eller påföljande dosökning är det inte tillrådligt att köra bil eller hantera maskiner på flera timmar.

4.8 Biverkningar

Säkerhetsprofilen för ramipril+hydroklortiazid inkluderar biverkningar relaterade till hypotension och/eller vätskebrist på grund av ökad diures. Den aktiva substansen ramipril kan inducera ihållande torrhosta, medan den aktiva substansen hydroklortiazid kan leda till försämring av glukos-, lipid-, och urinsyrametabolismen. De två aktiva substanserna har motsatt effekt på plasmakalium. Allvarliga biverkningar inkluderar angioödem eller anafylaktisk reaktion, nedsatt njur- eller leverfunktion, pankreatit, svåra hudreaktioner och neutropeni/agranulocytos.

Biverkningsfrekvensen definieras enligt följande system:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket Sällsynta	Ingen känd frekvens
<u>Hjärtat</u>		Myokardisk ischemi inklusive angina pectoris, takykardi, arytmier, palpitationer, perifert ödem		Hjärtinfarkt
<u>Blodet och lymfsystemet</u>		Minskat antal vita blodkroppar, minskat antal röda		Benmärgsdepression, neutropeni inklusive agranulocytos,

		blodkroppar, minskat hemoglobin, hemolytisk anemi, minskat antal blodplättar		pancytopeni, eosinofili, hemokoncentration i samband med vätskebrist
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	Huvudvärk, yrsel	Svindel, parestesi, tremor, balansstörning, brännande känsla, dysgeusi, ageusi		Cerebral ischemi inklusive ischemisk stroke och transitorisk ischemisk attack, försämring av psykomotorisk förmåga, parosmi
<u>Ögon</u>		Visuella störningar inklusive dimsyn, konjunktivit		Xantopsi, minskat tårflöde p.g.a. hydroklortiazid
<u>Öron och balansorgan</u>		Tinnitus		Försämrad hörsel
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>	Rethosta, bronkit	Sinuset, dyspné, täppt näsa		Bronkospasm inklusive försämrad astma, Allergisk alveolit, icke kardiogent pulmonärt ödem p.g.a. hydroklortiazid
<u>Magtarmkanalen</u>		Gastrointestinal inflammation, matsmältningsbesvär , bukobehag, dyspepsi, gastrit, illamående, förstoppning Gingivit p.g.a. hydroklortiazid	Kräkningar, aftös stomatit, glossit, diarré, övre magsmärt, muntorrhet	Pankreatit (mycket sällsynta fall av dödlig utgång har rapporterats med ACE-hämmare), ökade pankreasenzymer, angioödem i tunntarmen, Sialoadenit p.g.a. hydroklortiazid
<u>Njurar och urinvägar</u>		Nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt, ökad urinproduktion, ökning av blodurea och blodkreatinin		Förvärring av tidigare proteinuri Interstitiell nefrit p.g.a. hydroklortiazid
<u>Hud och subkutan vävnad</u>		Angioödem; i mycket sällsynta fall kan obstruktion i luftvägarna p.g.a. angioödem få en dödlig utgång, psoriasiform dermatit, hyperhidros, utslag, särskilt makulopapulära, pruritus, alopeci		Toxisk epidermal nekrolis, Stevens- Johnsons syndrom, erythema multiforme, pemfigus, förvärrad psoriasis, exfoliativ dermatit, ljuskänslighetsreaktion , onkolys, pemfigoida eller lichenoida exantem och enantem, urtikaria SLE p.g.a.

				hydroklortiazid
<u>Muskuloskeletalsystemet och bindväv</u>		Myalgi		Muskelspasmer, artralgi Muskulär svaghet, muskuloskeletalt stelhet, tetanus p.g.a. hydroklortiazid
<u>Metabolism och nutrition</u>	Okontrollerad diabetes mellitus, minskad glukostolerans, ökat blodglukos, ökat urinsyra i blodet, försämrad gikt, ökat kolesterol och/eller triglycerider p.g.a. hydroklortiazid	Anorexi, minskad aptit Minskat blodkalium, törst p.g.a. hydroklortiazid	Ökat blodkalium p.g.a. ramipril	Minskat blodnatrium Glykosuri, metabol alkalos, hypokloremi, hypomagnesemi, Hyperkalcemi, dehydrering p.g.a. hydroklortiazid
<u>Blodkärll</u>		Hypotension, ortostatiskt blodtrycksfall, synkope, blodvallningar		Trombos relaterat till svår vätskebrist, vaskulär stenosis, hypoperfusion, Raynauds fenomen, vaskulit
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>	Trötthet, orkeslöshet	Bröstsmärta, pyrexia		
<u>Immunsystemet</u>				Anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner på antingen ramipril eller anafylaktisk reaktion på hydroklortiazid, ökning i antinukleära antikroppar
<u>Lever och gallvägar</u>		Kolestatisk eller cytolytisk hepatit (fatal utgång har varit mycket sällsynt), ökning av leverenzymerna och/eller konjugerat bilirubin Kolecystit med gallsten p.g.a. hydroklortiazid		Akut leversvikt, kolestatisk gulsot, hepatocellulär skada
<u>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</u>		Övergående erektil impotens		Gynekomasti, minskat libido
<u>Psykiska</u>		Nedstämdhet, apati,		Förvirring, rastlöshet,

<u>störningar</u>		oro, nervositet, sömnstörningar inklusive somnolens		uppmärksamhetsstörning
-------------------	--	---	--	------------------------

4.9 Överdoser

Symtom associerade med överdosering av ACE-hämmare kan innefatta kraftig perifer vasodilatation (med uttalad hypotension, chock), bradykardi, störningar i elektrolytbalansen, njursvikt, hjärtarytmi, medvetandenedsättning inklusive koma, cerebrala konvulsioner, pares samt paralytisk ileus. Hos predisponerade patienter (t ex prostatahyperplasi) kan hydroklortiazid inducera akut urinretention. Patienten bör monitoreras noggrant och behandlingen ska vara symtomatisk och stödjande. Föreslagna åtgärder inkluderar primär avgiftning (magsköljning, administrering av adsorberande medel) och åtgärder för att återställa hemodynamisk stabilitet, inkluderande administrering av alpha1-adrenerga agonister eller angiotensin-II (angiotensinamid). Ramiprilat, den aktiva metaboliten av ramipril, extraheras mycket lite från blodet via hemodialys.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ramipril och diuretika
ATC kod: C09BA05

Verkningsmekanism

Ramipril

Ramiprilat, den aktiva metaboliten av prodrugen ramipril, hämmar enzymet dipeptidylkarboxipeptidas I (synonym: angiotensin-converting enzyme; kininas II). I plasma och vävnad katalyserar det här enzymet omvandlingen av angiotensin I till den aktiva vasokonstriktor-substansen angiotensin II, liksom det katalyserar nedbrytningen av den aktiva vasodilatatorn bradykinin. Minskad angiotensinII-bildning och hämning av bradykinin-nedbrytning leder till vasodilatering.

Eftersom angiotensin II även stimulerar frisättningen av aldosteron, orsakar ramiprilat en minskning av aldosteron-sekretion.

Det genomsnittliga svaret på monoterapi med ACE-hämmare var lägre hos svarta (afrokaribiska) hypertensiva patienter (vanligtvis en hypertensiv population med lågt renin) än hos icke svarta patienter.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum. Mekanismen för den antihypertensiva effekten av tiaziddiuretika är inte fullständigt känd. Det hämmar reabsorptionen av natrium och klorid i distala tubuli. Den ökade utsöndringen av dessa joner åtföljs av en ökning av urinmängd (på grund av osmotisk bindning av vatten). Kalium- och magnesiumutsöndringen är ökad, urinsyrautsöndringen är minskad. Möjliga mekanismer för den antihypertensiva effekten av hydroklortiazid kan vara: den modifierade natriumbalansen, minskningen av extracellulärt vatten och plasmavolym, en förändring av vaskulärt motstånd i njurarna liksom en minskad känslighet för noradrenalin och angiotensin-II.

Farmakodynamiska effekter

Ramipril

Administrering av ramipril minskar det perifera kärlmotståndet. Generellt är det inte några större förändringar av det renala plasmaflödet eller glomerulär filtrationshastighet. Administrering av ramipril till hyperteniker medför en blodtryckssänkning i liggande och stående ställning utan en kompensatorisk ökning av hjärtfrekvensen. Hos de flesta patienter ses den blodtryckssänkande

effekten av en engångsdos inom 1-2 timmar efter oral administrering. Maximal effekt av en engångsdos erhålls vanligtvis efter 3-6 timmar efter oral administrering. Durationen av den antihypertensiva effekten av en engångsdos är vanligtvis 24 timmar.

Den maximala antihypertensiva effekten av ramipril vid fortsatt behandling visar sig oftast efter 3 till 4 veckor. Det har visats att den antihypertensiva effekten bibehålls under långtidsterapi som varar i 2 år.

Abrupt utsättande av ramipril orsakar inte en snabb och häftig ökning av blodtrycket.

Hydroklortiazid

Med hydroklortiazid börjar diuresen inom 2 timmar och maximal effekt uppnås efter ca 4 timmar, medan effekten består i ca 6-12 timmar.

Den antihypertensiva effekten sätter in efter 3-4 dagar och kan vara upp till en vecka efter att behandlingen avbrutits.

Den blodtryckssänkande effekten åtföljs av en mindre ökning av filtrationsfraktion, renalt vaskulärt motstånd samt plasma-renin-aktivitet.

Samtidig administrering av ramipril-hydroklortiazid

I kliniska studier ledde kombinationen till större reduktioner i blodtryck än när någon av produkterna administrerades ensamt. Samtidig administrering av ramipril och hydroklortiazid tenderar att motverkakaliumförlusten som vanligtvis associeras med dessa diuretika, troligtvis genom blockad av renin-angiotensin-aldosteron systemet. Kombination av en ACE-hämmare med ett tiaziddiuretikum ger en synergistisk effekt och minskar också risken för hypokalemi som diuretika ensamt framkallar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetik och metabolism

Ramipril

Absorption

Ramipril absorberas snabbt från magtarmkanalen efter oral administrering; maximala plasmakoncentrationer av ramipril nås inom en timme. Baserat på urinmätning är absorptionen minst 56% och påverkas inte signifikant av föda i magtarm-kanalen. Biotillgängligheten av den aktiva metaboliten ramiprilat efter oral administrering av 2,5 mg respektive 5 mg ramipril är 45%. Maximala plasmakoncentrationer av ramiprilat, ramiprils enda aktiva metabolit, nås efter 2-4 timmar efter intag av ramipril. Vid dosering en gång dagligen med vanliga doser av ramipril nås steady state-koncentrationer av ramiprilat i plasma ungefär på den fjärde behandlingsdagen.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden för ramipril är ungefär 73% och för ramiprilat ungefär 56%.

Metabolism

Ramipril metaboliseras nästan fullständigt till ramiprilat, och till diketopiperazin-ester, diketopiperazin-syra, samt glukuroniderna av ramipril och ramiprilat.

Elimination

Metaboliterna utsöndras huvudsakligen via njurarna. Plasmakoncentrationer av ramiprilat minskar polyfasiskt. På grund av dess potenta, mättnadsbara bindning till ACE och långsamma dissociation från enzymet, uppvisar ramiprilat en förlängd terminal eliminationsfas vid väldigt låga plasmakoncentrationer.

Efter multipla doser ramipril administrerade en gång dagligen var den effektiva halveringstiden för ramiprilat-koncentrationer 13-17 timmar för doserna på 5-10 mg och längre för de lägre doserna på 1,25-2,5-mg. Den här skillnaden beror på enzymets mättningsbara kapacitet att binda ramiprilat.

En oral engångsdos ramipril gav en odetekterbar nivå ramipril och dess metabolit i bröstmjolk.

Effekten av multipla doser är dock inte känd.

Patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Renal utsöndring av ramiprilat är minskad hos patienter med nedsatt njurfunktion, och renalt ramiprilat-clearance är proportionellt relaterat till kreatinin-clearance. Detta ger en ökning av plasmakoncentrationen av ramiprilat, vilken minskar mer långsamt än hos patienter med normal njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)

Hos patienter med nedsatt leverfunktion var metaboliseringen av ramipril till ramiprilat förlångsammad, på grund av minskad aktivitet hos lever-esteraser, och plasmanivåerna av ramipril hos dessa patienter var ökade. Maximala koncentrationer av ramiprilat hos dessa patienter skiljer sig dock inte från de som ses hos patienter med normal leverfunktion.

Hydroklortiazid

Absorption

Efter oral administrering absorberas ca 70% av hydroklortiazid från magtarmkanalen. Maximala plasmakoncentrationer av hydroklortiazid nås inom 1,5 till 5 timmar.

Distribution

Hydroklortiazids plasmaproteinbindning är 40%.

Metabolism

Hydroklortiazid genomgår försumbar hepatisk metabolism.

Elimination

Hydroklortiazid elimineras nästan fullständigt (>95%) i oförändrad form genom njurarna; 50 till 70 % av en oral engångsdos elimineras inom 24 timmar. Eliminationshalveringstiden är 5 till 6 timmar.

Patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Renal utsöndring av hydroklortiazid är minskad hos patienter med nedsatt njurfunktion, och renalt hydroklortiazid-clearance är proportionellt relaterat till kreatinin-clearance. Detta leder till förhöjda plasmakoncentrationer av hydroklortiazid, vilka minskar mer långsamt än hos patienter med normal njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)

Hos patienter med levercirros är inte farmakokinetiken av hydroklortiazid signifikant förändrad. Hydroklortiazids farmakokinetik har inte studerats hos patienter med hjärtsvikt.

Ramipril och hydroklortiazid

Samtidig administrering av ramipril och hydroklortiazid påverkar inte deras biotillgänglighet. Kombinationsprodukten kan anses bioekvivalent med produkter som innehåller de individuella komponenterna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos råttor och möss har kombinationen av ramipril och hydroklortiazid ingen akut toxisk aktivitet upp till 10 000 mg/kg. Studier med upprepad administrering till råttor och apor påvisade endast störningar i elektrolytbalansen.

Inga mutagenicitets- eller carcinogenicitetsstudier har utförts på kombinationen då studier med de individuella komponenterna inte påvisat någon risk

Reproduktionsstudier på råttor och kaniner visade att kombinationen är något mer toxisk än någon av de enskilda komponenterna men ingen av studierna påvisade teratogen effekt hos kombinationen.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

[Kompletteras nationellt]

6.2 Inkompatibiliteter

[Kompletteras nationellt]

6.3 Hållbarhet

[Kompletteras nationellt]

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

[Kompletteras nationellt]

6.5 Förpackningstyp och innehåll

[Kompletteras nationellt]

6.6 Särskild anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

{tel}

{fax}

{e-post}

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONGEN****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

TRITAZIDE och associerade namn (se bilaga I) 2,5 mg/12,5 mg tabletter

TRITAZIDE och associerade namn (se bilaga I) 5 mg/12,5 mg tabletter

TRITAZIDE och associerade namn (se bilaga I) 5 mg/25 mg tabletter

[Se bilaga I. – Kompletteras nationellt]

ramipril /hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

[Kompletteras nationellt]

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

[Kompletteras nationellt]

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tablett

[Kompletteras nationellt]

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

[Kompletteras nationellt]

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

{tel}

{fax}

{e-post}

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TRITAZIDE och associerade namn (se bilaga I) 2,5 mg/12,5 mg tabletter

TRITAZIDE och associerade namn (se bilaga I) 5 mg/12,5 mg tabletter

TRITAZIDE och associerade namn (se bilaga I) 5 mg/25 mg tabletter

[Se bilaga I. – Kompletteras nationellt]

ramipril/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

{Namn}

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

TRITAZIDE och associerade namn (se bilaga I) 2,5 mg/12,5 mg tabletter

TRITAZIDE och associerade namn (se bilaga I) 5 mg/12,5 mg tabletter

TRITAZIDE och associerade namn (se bilaga I) 5 mg/25 mg tabletter

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

ramipril/hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad TRITAZIDE är och vad det används för
2. Innan du tar TRITAZIDE
3. Hur du tar TRITAZIDE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur TRITAZIDE ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD TRITAZIDE ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

TRITAZIDE är en kombination av två läkemedel som kallas ramipril och hydroklortiazid.

Ramipril som tillhör en grupp av läkemedel som kallas ”ACE-hämmare” (Angiotensin Converting Enzyme hämmare) som verkar genom att:

- Minska kroppens produktion av substanser ökar ditt blodtryck
- Göra så att dina blodkärl vidgas och slappnar av
- Göra det lättare för ditt hjärta att pumpa runt blodet i din kropp

Hydroklortiazid tillhör en grupp läkemedel som kallas ”tiazid-diuretika” eller vattendrivande medel som verkar genom att öka mängden vatten (urin) som produceras i kroppen. Detta sänker ditt blodtryck.

TRITAZIDE används vid högt blodtryck. De två aktiva substanserna fungerar tillsammans för att sänka ditt blodtryck. De används tillsammans när den ena eller andra inte fungerat ensam.

2. INNAN DU TAR TRITAZIDE

Ta inte TRITAZIDE:

- om du är allergisk (överkänslig) mot ramipril, hydroklortiazid eller mot något av övriga innehållsämnen i TRITAZIDE som listas i avsnitt 6.
- Om du är allergisk (överkänslig) mot läkemedel som liknar TRITAZIDE (andra ACE-hämmare eller sulfonamider). Tecken på en allergisk reaktion kan omfatta utslag, svårigheter att svälja eller andas, svullnad av ditt ansikte, läppar, hals eller tunga.

- Om du någonsin haft en allvarig allergisk reaktion som kallas ”angioödem”. Tecknen på detta inkluderar klåda, nässelutslag (urtikaria), röda märken på händer, fötter och hals, svullnad av hals och tunga, svullnad kring ögonen och läpparna, svårigheter att andas och svälja.
- Om du genomgår dialys eller någon annan typ av blodfiltering. Beroende på vilken maskin som används så kan TRITAZIDE möjligen inte vara lämplig för dig
- Om du har allvarliga leverproblem
- Om du har onormala mängder av salter (kalcium, kalium, natrium) i ditt blod
- Om du har njurproblem som innebär att blodtillförseln till dina njurar är minskad (stenos i njurartären)
- Under de 6 sista månaderna av graviditeten (se avsnittet ”Graviditet och amning”)
- Om du ammar (se avsnittet ”Graviditet och amning” nedan)

Ta inte TRITAZIDE om något av det som nämns ovan gäller för dig. Om du är osäker, prata med din läkare innan du tar TRITAZIDE.

Var särskilt försiktig med TRITAZIDE

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel:

- Om du har hjärt-, lever- eller njurproblem
- Om du har förlorat mycket kroppssalter eller kroppsvätska (genom kräkningar, diarré, onormalt mycket svettningar, strängt saltfattig kost, behandling med urindrivande medel under en lång tid eller har genomgått dialys)
- Om du skall genomgå en behandling för minska din allergi mot geting- eller bistick (hyposensibilisering)
- Om du kommer att få bedövningsmedel. Detta kan ges till dig inför en operation eller tandläkarbehandling. Du kan komma att behöva sluta ta TRITAZIDE en dag innan operation; fråga din läkare om råd
- Om du har höga nivåer av kalium i blodet (visas med blodprov)
- Om du ha en bindvävssjukdom som skleroderma eller SLE (systemisk lupus erythematosus)
- Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. TRITAZIDE rekommenderas inte under de 3 första månaderna av graviditeten och kan orsaka fosterskador under de 6 sista månaderna av graviditeten (se avsnitt ”Graviditet och amning”)

Barn

TRITAZIDE rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år. Detta eftersom läkemedlet aldrig har använts i denna åldersgrupp.

Om något av det som nämns ovan gäller för dig (eller om du är osäker), tala med din läkare innan du tar TRITAZIDE.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana (inklusive naturläkemedel). Detta på grund av att TRITAZIDE kan påverka hur andra läkemedel verkar. Vissa läkemedel kan även påverka hur TRITAZIDE verkar.

Tala om för din läkare om du använder något av följande läkemedel. De kan göra så att TRITAZIDE fungerar sämre:

- Läkemedel som används för att lindra smärta och inflammation (icke-sterioda antiinflammatoriska läkemedel såsom ibuprofen eller indometacin och acetylsalicylsyra)
- Läkemedel som används vid behandling av lågt blodtryck, chock, hjärtsvikt, astma eller allergier såsom efedrin, noradrenalin eller adrenalin. Din läkare kommer att kontrollera ditt blodtryck.

Tala om för din läkare om du använder något av följande läkemedel. De kan öka risken för biverkningar om du tar dem med TRITAZIDE:

- Läkemedel som används för att lindra smärta och inflammation (icke-sterioda antiinflammatoriska läkemedel såsom ibuprofen eller indometacin och acetylsalicylsyra)
- Läkemedel som kan minska mängden kalium i ditt blod. Dessa omfattar läkemedel mot förstoppning, diuretika (vattendrivande), amfotericin B (används mot svampinfektioner) och ACTH (används för att undersöka funktionen av dina binjuror)
- Läkemedel mot cancer (kemoterapi)
- Läkemedel mot hjärtproblem inklusive problem med hjärtrytmen
- Läkemedel som förhindrar avstötning av transplanterade organ såsom ciklosporin
- Diuretika (vattendrivande) såsom furosemid
- Läkemedel som kan öka mängden kalium i ditt blod såsom spironolakton, triamteren, amilorid, kaliumsalter och heparin (blodförtunnande)
- Steroider som används vid inflammation såsom prednisolon
- Kalciumtillskott
- Allopurinol (används för att minska mängden urinsyra i ditt blod)
- Prokainamid (används för hjärtrytmrubbningar)
- Kolestyramin (används för att minska blodfetter)
- Karbamazepin (används mot epilepsi)

Tala om för din läkare om du använder något av följande läkemedel. De kan påverkas av TRITAZIDE:

- Läkemedel mot diabetes såsom orala glukossänkande läkemedel och insulin. TRITAZIDE kan komma att minska dina blodsockernivåer. Kontrollera dina blodsocker nivåer nogga medan du tar TRITAZIDE.
- Litium (används vid psykiska sjukdomar). TRITAZIDE kan öka mängden litium i ditt blod. Dina litiumnivåer kommer att behöva kontrolleras nogga av din läkare.
- Muskelavslappnande läkemedel
- Kinin (används mot malaria)
- Läkemedel som innehåller jod, dessa kan användas vid röntgenundersökningar på sjukhus
- Penicillin (används mot infektioner)
- Blodförtunnande läkemedel som tas via munnen (orala antikoagulantia) såsom warfarin.

Om något av det som nämns ovan gäller för dig (eller om du är osäker), tala med din läkare innan du tar TRITAZIDE.

Undersökningar

Kontrollera med din läkare eller apotekspersonal innan du tar ditt läkemedel:

- Om du skall undersöka funktionen av din bisköldkörtel. TRITAZIDE kan påverka resultatet av undersökningen
- Om du idrottar och skall genomgå ett dopingtest. TRITAZIDE kan ge ett positivt utslag

Intag av TRITAZIDE med mat och alkohol

- Om du dricker alkohol när du tar TRITAZIDE kan du känna dig yr i huvudet. Om du är orolig för hur mycket du kan dricka medan du tar TRITAZIDE, diskutera med din läkare eftersom alkohol kan förstärka effekten av blodtryckssänkande läkemedel.
- TRITAZIDE kan tas med eller utan mat

Graviditet och amning

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare.

Du bör inte ta TRITAZIDE under de första 12 veckorna av graviditeten och du får inte ta dem alls efter den 13:e veckan av graviditeten eftersom dess användning vid graviditet kan vara skadlig för barnet.

Om du skulle bli gravid medan du tar TRITAZIDE, tala om detta omedelbart för din läkare. Ett byte till en alternativ behandling som passar bättre vid graviditet bör ske innan planerad graviditet.

Du får inte ta TRITAZIDE om du ammar.
Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig yr i huvudet när du tar TRITAZIDE. Det är mer troligt att detta händer när du börjar ta TRITAZIDE eller om du börjar ta en högre dos. Om detta händer, kör inte och använd inte några verktyg eller maskiner.

3. HUR DU TAR TRITAZIDE

Ta alltid TRITAZIDE enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

- Skall sväljas. Tas vid samma tid varje dag, vanligtvis på morgonen
- Svälj tabletterna med vätska
- Krossa eller tugga inte tabletterna

Vilken dos skall man ta

Behandling av högt blodtryck

Din läkare kommer att justera dosen tills att ditt blodtryck är under kontroll.

Äldre

Din läkare kommer att minska startdosen och justera din behandling i en långsammare takt.

Om du har tagit för stor mängd av TRITAZIDE

Tala om för din läkare eller uppsök akutmottagningen på närmaste sjukhus snarast. Kör inte till sjukhuset, be någon annan att köra dig eller ring en ambulans. Ta med din läkemedelsförpackning. Detta för att läkaren skall veta vad du tagit.

Om du har glömt att ta TRITAZIDE

- Om du har glömt att ta en dos, ta din normala dos vid nästa doseringstillfälle
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan TRITAZIDE orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Sluta ta TRITAZIDE och uppsök omdelbart läkare om du märker någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva akut sjukvård:

- Svullnad av ansikte, läppar eller hals vilket gör det svårt att svälja eller andas, men även klåda och utslag. Detta kan vara tecken på en allvarlig allergisk reaktion på TRITAZIDE
- Allvarliga hudreaktioner inklusive utslag, munsår, försämring av hudåkommor, rodnad, blåsor eller hudavlossning (så som Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys eller erythema multiforme)

Berätta omdelbart för din läkare om du upplever att du fått:

- Ökad hjärtfrekvens, oregelbundna eller kraftiga hjärtslag (palpitationer), bröstsmärta, tryck över bröstet eller allvarligare problem inklusive hjärtinfarkt och stroke
- Andfäddhet, hosta och feber i 2-3 dagar samt minskad aptit. Detta kan vara tecken på lungproblem inklusive lunginflammation

- Blåmärken som uppkommer lättare än vanligt, förlängd blödningstid, tecken på blödning (t ex blödningar i tandköttet), lila fläckar på huden eller ökad infektionskänslighet, ont i halsen och feber, trötthet, svaghet, yrsel eller blek hud. Detta kan vara tecken på blod eller benmärgsproblem
- Kraftig magsmärtor som kan kännas hela vägen in till ryggen. Detta kan vara tecken på pankreatit (inflammation i bukspottskörteln).
- Feber, frossa, trötthet, aptitförlust, magsmärtor, illamående, gulfärgning av huden eller ögonen (gulsot). Detta kan vara tecken på leverproblem såsom hepatit (inflammation i levern) eller andra leverskador.

Övriga biverkningar inkluderar:

Tala om för din läkare om någon av följande blir allvarligt eller kvarstår i mer än ett par dagar

Vanliga (påverkar färre än 1 av 10 personer)

- Huvudvärk, trötthet eller svaghetskänsla
- Yrsel. Det är mer troligt att detta händer när du börjar ta TRITAZIDE eller om du tar en högre dos.
- Torrhosta eller bronkit
- Blodprov som visar på högre blodsocker än normalt. Om du har diabetes kan detta förvärra din diabetes
- Blodprov som visar på mer urinsyra eller mer fettsyror än normalt
- Ömma, röda och svullna leder

Mindre vanliga (påverkar färre än 1 av 100 personer)

- Hudutslag med eller utan svullnad
- Blodvallningar, svimning, onormalt lågt blodtryck (hypotoni), speciellt när du ställer eller sätter dig upp fort
- Balansproblem (svindel)
- Klåda och onormala känsloförnimmelser i huden såsom domnad, stickningar, brännande känsla eller myrkrypningar (parestesi)
- Förändrad eller förlorad smakupplevelse
- Sömnstörningar
- Nedstämdhet, oro, ökad nervositet eller rastlöshet
- Täppt näsa, bihåleinflammation, andfäddhet
- Inflammation i tandköttet (gingivit), svullnad i munnen
- Röda, kliande, svullna eller rinnande ögon
- Öronringningar
- Dimsyn
- Håravfall
- Bröstmärta
- Muskelsmärta
- Förstopning, magsmärtor
- Dålig matsmältning eller illamående
- Ökad urinering
- Ökad svettning eller törstkänsla
- Förlorad eller minskad aptit (anorexi), känsla av minskad hunger
- Ökad eller oregelbunden hjärtrytm
- Svullna armar och ben. Detta kan vara tecken på att din kropp lagrar mer vatten än vanligt
- Feber
- Sexuell oförmåga hos män
- Blodprov som visar på förändringar i antalet röda blodkroppar, vita blodkroppar eller blodplättar eller minskning av nivån av hemoglobin

- Blodprover som visar på förändringar i din leverfunktion, bukspottskörtel eller njurfunktion
- Blodprov som visar på mindre mängd kalium i ditt blod

Mycket sällsynta (påverkar färre än 1 av 10 000 personer):

- Kräkningar, diarré eller halsbränna
- Röd och svullen tunga eller muntorrhet
- Blodprov som visar på ökad mängd kalium än normalt i ditt blod

Övriga rapporterade biverkningar:

Tala om för din läkare om någon av följande blir allvarligt eller kvarstår i mer än ett par dagar

- Koncentrationssvårigheter, rastlöshet eller förvirring
- Färgändring av fingrar och tår vid kyla och sedan smärta och krypningar när de värms upp (Raynauds fenomen)
- Förstorade bröst hos män
- Blodproppar
- Hörselförändringar
- Minskat tårflöde
- Synstörning som innebär att saker ser gula ut
- Uttorkning
- Svullnad, smärta och rodnad av kinden (inflammation i spottkörteln)
- Svullnad i magen som kallas "intestinalt angioödem" som ger symtom som magsmärta, kräkningar och diarré
- Ökad solkänslighet
- Allvarig hudflagning, kliande knöligt utslag eller andra hudreaktioner såsom röda utslag i ansiktet eller pannan
- Hudutslag eller blåmärken
- Fläckar på huden och kalla lemmar
- Nagelproblem (t ex löst sittande naglar eller att nageln lossnar från sitt fäste)
- Muskelstelhet eller oförmåga att röra käken (tetani)
- Svaghetskänsla eller kramper i musklerna
- Minskad sexuell lust hos män eller kvinnor
- Blod i urinen. Detta kan vara tecken på ett njurproblem (interstitiell nefrit)
- Mer socker än normalt i urinen
- Ökat antal av vissa blodkroppar (eosinofili) som upptäcks via blodprov
- Blodprov som visar på för få blodkroppar i ditt blod (pancytopeni)
- Blodprov som visar på en förändring i mängden salter såsom natrium, kalcium, magnesium och klorid i ditt blod
- Förlångsammade eller försämrade reaktioner
- Förändring av luktsinnet
- Andningssvårigheter eller försämrad astma

Om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR TRITAZIDE SKA FÖRVARAS

[Kompletteras nationellt]

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

[Kompletteras nationellt]

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tabletter

[Kompletteras nationellt]

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

{tel}

{fax}

{e-post}

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

Österrike:

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

Belgien:

Tritazide 5 mg/25 mg tabletten/comprimés/Tabletten

Bulgarien:

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

Cypern:

Triatec Plus 5 mg/25 mg δισκία

Tjeckien

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

Danmark:

Triatec Comp 5 mg/25 mg tabletter

Estland:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletid

Cardace Plus 5 mg/25 mg tabletid

Finland:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletit

Frankrike:

Cotriatec 5 mg/25 mg comprimés

Tyskland:

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

Grekland:

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

Ungern:

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

Irland:

Tritazide tablets 2.5 mg/12.5 g

Italien:

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

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

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

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

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

Luxemburg:

Tritazide 5/25 mg tabletten/comprimés/Tabletten

Nederländerna:

Tritazide 5 mg/25 mg tabletten

Polen:

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

Portugal:

Ramicor D 2.5 mg/12.5 mg comprimidos, Ramicor D 5 mg/25 mg comprimidos

Triatec Composto 2.5 mg/12.5 mg comprimidos, Triatec Composto Forte 5 mg/25 mg comprimidos

Rumänien:

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

Slovakien:

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

Slovenien:

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

Sverige:

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

Denna bipacksedel godkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}

[Kompletteras nationellt]

Denna bipacksedel innehåller inte all information om ditt läkemedel. Om du har några frågor eller är osäker på något, fråga din läkare eller apotekspersonal.