

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tritace 5 comb
5 mg + 25 mg tabletki

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera 2 substancje czynne: 5 mg ramiprylu i 25 mg hydrochlorotiazylu (*Ramiprilum* + *Hydrochlorothiazidum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki barwy białej lub białawej, podługne, podzielne, z wytłoczonym napisem "HNW" i logo firmy na obydwu stronach. Tabletkę można podzielić na połowy.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie produktu Tritace 5 comb raz na dobę, o tej samej porze, najlepiej rano.

Produkt Tritace 5 comb można przyjmować przed posiłkiem, podczas lub po posiłku, ponieważ pokarm nie zmienia dostępności biologicznej produktu (patrz punkt 5.2).

Produkt Tritace 5 comb należy połykać popijając płynem. Produktu nie wolno żuć ani kruszyć.

Dorośli

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

Stosowanie produktu Tritace 5 comb należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki. W razie potrzeby dawkę można stopniowo zwiększać do osiągnięcia docelowej wartości ciśnienia krwi. Maksymalne dopuszczalne dawki dobowe to 10 mg ramiprylu i 25 mg hydrochlorotiazylu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci leczeni diuretykami

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów leczonych równocześnie diuretykami, ponieważ na początku stosowania produktu Tritace 5 comb może wystąpić hipotensja. Trzeba brać pod uwagę zmniejszenie dawki lub odstawienie diuretyku zanim rozpocznie się leczenie produktem Tritace 5 comb.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Tritace 5 comb jest przeciwwskazany w ciężkich zaburzeniach czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) ze względu na to, że zawiera hydrochlorotiazyd (patrz punkt 4.3).

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Tritace 5 comb jest przeciwwskazany w przypadkach ciężkich zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Tritace 5 comb nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu niewystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek inny lek z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (angiotensin converting enzyme, ACE), hydrochlorotiazyd, inne diuretyki tiazydowe, sulfonamidy lub którąkolwiek z substancji pomocniczych produktu Tritace 5 comb (patrz punkt 6.1).
- W wywiadzie obrzęk naczynioruchowy (dziedziczny, idiopatyczny, na skutek stosowania inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (angiotensin II receptor antagonist, AIIIRA).
- Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Znaczące obustronne zwężenie tętnicy nerkowej lub zwężenie tętnicy jedynej czynnej nerki.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz sekcje 4.4 i 4.6).
- Laktacja (patrz punkt 4.6).

- Ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min u pacjentów niedializowanych.
- Istotne klinicznie zaburzenia elektrolitowe, które mogą się pogarszać po leczeniu produktem Tritace 5 comb (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, encefalopatia wątrobowa.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne grupy pacjentów

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

- *Pacjenci szczególnie zagrożeni hipotensją*

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

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

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

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

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

Chirurgia

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

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

Początkowa faza leczenia wymaga szczególnego nadzoru medycznego.

- *Hiperaldosteronizm pierwotny*

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

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

Patrz punkt 4.2

- *Pacjenci z chorobą wątroby*

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

Monitorowanie czynności nerek

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

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

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

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

Hiperkaliemia

Hiperkaliemię obserwuje się u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem Tritace 5 comb. Czynnikiem ryzyka hiperkaliemii są m.in. niewydolność nerek, wiek (> 70 lat), niekontrolowana cukrzyca, stosowanie soli potasu, diuretyków oszczędzających potas i innych substancji czynnych zwiększających stężenie potasu w osoczu oraz stany takie jak odwodnienie, ostra niewydolność serca lub zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca i kwasica metaboliczna. Jeśli równoczesne stosowanie wspomnianych wyżej leków wydaje się potrzebne, zaleca się regularne monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Encefalopatia wątrobowa

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

Hiperkalcemia

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

Obrzęk naczynioruchowy

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

W przypadku obrzęku naczynioruchowego produkt Tritace 5 comb należy odstawić.

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

Donoszono o obrzęku naczynioruchowym jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem Tritace 5 comb (patrz punkt 4.8). Tacy pacjenci zgłaszają się z powodu bólu brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez).

Odczyny anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo oraz nasilenie odczynów anafilaktycznych i anafilaktoidalnych na jad żmij, a także na inne alergeny wzrastają w warunkach hamowania ACE. Przed odczulaniem należy rozważyć czasowe odstawienie produktu Tritace 5 comb.

Neutropenia/agranulocytoza

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

Różnice etniczne

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

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

Sportowcy

Hydrochlorotiazyd może powodować dodatni wynik testu antydopingowego.

Wpływ na metabolizm i układ endokrynowy

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

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

Kaszel

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

Inne

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane skojarzenia

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

Środki ostrożności

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

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

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

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

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

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy: można przewidywać osłabienie efektu przeciwnadciśnieniowego produktu Tritace 5 comb. Ponadto równoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może prowadzić do wzrostu ryzyka pogorszenia czynności nerek oraz wzrostu kaliemii.

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

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

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

Metyldopa: możliwość wystąpienia hemolizy.

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

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

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

Karbamazepina: ryzyko hiponatremii na skutek addytywnego działania z hydrochlorotiazydem.

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

Penicylina: hydrochlorotiazyd wydalana się w kanaliku dystalnym i zmniejsza wydalanie penicyliny.

Chinina: hydrochlorotiazyd zmniejsza wydalanie chininy.

4.6 Cięża i laktacja

Nie zaleca się stosowania produktu Tritace 5 comb w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Tritace 5 comb jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze (patrz punkt 4.3).

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

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

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

Tritace 5 comb jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią.

Ramipryl i hydrochlorotiazyd są wydzielane do mleka matki w takim stopniu, że mogą oddziaływać na niemowlę karmione piersią w przypadku stosowania przez kobietę terapeutycznych dawek ramiprylu i hydrochlorotiazylu. Nie ma dostatecznych informacji dotyczących stosowania ramiprylu podczas karmienia piersią ani leków alternatywnych o lepiej ustalonych dopuszczalnych profilach bezpieczeństwa w tym okresie, zwłaszcza w odniesieniu do noworodków i wcześniaków. Hydrochlorotiazyd wydalą się w mleku ludzkim. Tiazidy stosowane w okresie karmienia piersią wiążą się ze zmniejszeniem lub nawet zanikiem laktacji. U niemowląt mogą występować: nadwrażliwość na substancje czynne – pochodne sulfonamidowe, hipokaliemia i żółtaczka jąder podstawy mózgu. Z powodu możliwości wystąpienia ciężkich reakcji u niemowląt karmionych piersią, powodowanych przez obie substancje czynne produktu Tritace 5 comb, należy podjąć decyzję, czy zaprzestać karmienia piersią, czy odstawić leki, wzięwszy pod uwagę znaczenie leczenia dla matki.

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

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

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

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa skojarzenia ramipryl + hydrochlorotiazyd obejmuje działania niepożądane występujące w związku z hipotensją i(lub) hipowolemią na skutek zwiększonej diurezy. Substancja czynna ramipryl może wywoływać uporczywy suchy kaszel, podczas gdy substancja czynna hydrochlorotiazyd może prowadzić do pogorszenia metabolizmu glukozy, lipidów i kwasu

moczowego. Te dwie substancje czynne wywierają odwrotny wpływ na stężenie potasu w osoczu. Ciężkimi działaniami niepożądanymi są m.in. obrzęk naczynioruchowy lub odczyn anafilaktyczny, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie odczyny skórne i neutropenia/agranulocytoza.

Częstość występowania działań niepożądanych określa się przy użyciu następujących kryteriów:

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

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

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

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

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

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

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

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: ramipryl i diuretyki, kod ATC C09BA05

Mechanizm działania

Ramipryl

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

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

Hydrochlorotiazyd

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

Właściwości farmakodynamiczne

Ramipryl

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

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

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

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

Hydrochlorotiazyd

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

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

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

Równoczesne podawanie ramiprylu i hydrochlorotiazydu

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka i metabolizm

Ramipryl

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

Okolo 73% ramiprylu i okolo 56% ramiprylatu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

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

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Białka osocza wiążą 40% hydrochlorotiazydu.

Metabolizm

Hydrochlorotiazyd ulega minimalnemu, nieznaczącemu metabolizmowi wątrobowemu.

Eliminacja

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

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

Ramipryl i hydrochlorotiazyd

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza, skrobia kukurydziana modyfikowana, celuloza mikrokrystaliczna, sodu stearylofumaran.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC pakowane w tekturowe pudełko.

Opakowanie zawiera po 10, 14, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 98, 99, 100, 300 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

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

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi – Aventis Deutschland GmbH
Bruningstrasse 50,
D – 65926 Frankfurt nad Menem
Niemcy

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

8854

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

09.07.2001r.

16.07.2006r.

18.05.2007r.

05.11.2008r.

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

03.06.2011