

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tritazide 5 mg/25 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ramiprilum 5 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta 5 mg/25 mg:

Bílé až téměř bílé, oválné tablety o velikosti 10 x 5,6 mm s půlicí rýhou na obou stranách a vyraženým HNW a logem společnosti. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hypertenze.

Fixní kombinovaná dávka je indikována u pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně kontrolován pouze ramipilem nebo pouze hydrochlorothiazidem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučuje se užívat přípravek Tritazide jednou denně, každý den ve stejnou denní dobu, nejlépe ráno.

Přípravek Tritazide je možné užívat před jídlem, spolu s jídlem anebo po jídle, protože příjem potravy nemá vliv na jeho biologickou dostupnost (viz bod 5.2).

Přípravek Tritazide je nutné polknout a zapít tekutinou. Nesmí se kousat ani drtit.

Dospělí

Dávku je třeba individuálně přizpůsobit podle profilu pacienta (viz bod 4.4) a na základě krevního tlaku. Podávání kombinovaných tablet s fixní dávkou ramiprilu a hydrochlorothiazidu se doporučuje obvykle po titraci dávky s jednou ze složek.

Léčba přípravkem Tritazide má začínat na nejnižší doporučené dávce. V případě potřeby je možné dávku postupně zvyšovat až do dosažení požadované úrovně krevního tlaku. Maximální povolená denní dávka je 10 mg ramiprilu a 25 mg hydrochlorothiazidu za den.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti léčení diuretiky

U pacientů současně léčených diuretiky je zapotřebí zvýšená opatrnost, protože se v začátcích léčby může vyskytnout hypotenze. Před začátkem léčby přípravkem Tritazide je nutné zvážit snížení dávek diuretik anebo léčbu diuretiky přerušit.

V případě, že není možné léčbu přerušit, doporučuje se zahájit léčbu s minimálním množstvím ramiprilu (1,25 mg denně) ve volné kombinaci. Následně se doporučuje zahájit léčbu denní dávkou nepřekračující 2,5 mg ramiprilu/12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Při těžké poruše funkce ledvin je přípravek Tritazide kontraindikován, protože obsahuje hydrochlorothiazid (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3). U pacientů s poruchou funkce ledvin může být zapotřebí snížit dávku přípravku Tritazide. Pacientům, kteří mají clearance kreatininu v rozsahu 30-60 ml/min, by měla být podávána dávka s nejnižší fixní kombinací ramiprilu a hydrochlorothiazidu po podání samostatné dávky ramiprilu. Maximální povolená dávka je 5 mg ramiprilu a 25 mg hydrochlorothiazidu denně.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater mírného až středního stupně je možné léčbu přípravkem Tritazide zahájit pouze pod důsledným lékařským dohledem a maximální denní dávka je 2,5 mg ramiprilu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Při těžké poruše funkce jater je přípravek Tritazide kontraindikován (viz bod 4.3).

Starší pacienti

Úvodní dávky musí být nižší a následná titrace dávky musí být pomalejší kvůli vyšší pravděpodobnosti výskytu nežádoucích účinků, a to zejména u velmi starých a slabých pacientů.

Pediatrická populace

U dětí a dospívajících ve věku do 18 let se léčba přípravkem Tritazide nedoporučuje z důvodu nedostatečných údajů o bezpečnosti a účinnosti.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na jakýkoli jiný ACE (angiotenzin konvertující enzym) inhibitor, hydrochlorothiazid a jiná thiazidová diuretika, sulfonamidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Angioedém v anamnéze [hereditární, idiopatický nebo angioedém při předchozím užití ACE inhibitoru nebo antagonistů receptoru pro angiotenzin II (AIIIRA)].
- Současné užívání se sakubitril/valsartanem (viz body 4.4 a 4.5).
- Extrakorporální léčba umožňující kontakt krve s negativně nabitým povrchem (viz bod 4.5).
- Signifikantní bilaterální renální arteriální stenóza anebo renální arteriální stenóza v jediné funkční ledvině.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Kojení (viz bod 4.6).
- těžká porucha funkce ledvin s clearance kreatininu < 30 ml/min u nedialyzovaných pacientů.
- Klinicky relevantní poruchy elektrolytů, které léčba přípravkem Tritazide může zhoršit (viz bod 4.4).
- Těžká porucha funkce jater (viz bod 4.2).
- Hepatální encefalopatie.
- Současné užívání přípravku Tritazide s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní skupiny pacientů

- *Těhotenství:* v těhotenství nesmí být zahájena léčba ACE inhibitory, jako je např. ramipril, ani antagonisty receptoru pro angiotenzin II (AIIRA). Pokud se pokračování léčby ACE inhibitory/antagonisty AIIR nepovažuje vysloveně za nezbytné, musí být u pacientek plánujících otěhotnění změněna léčba na alternativní antihypertenzní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem pro používání v době těhotenství. Jestliže se zjistí, že je pacientka těhotná, musí být léčba ACE inhibitory/antagonisty AIIR okamžitě ukončena a, pokud je to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).
- *Pacienti s mimořádným rizikem hypotenze*

- Pacienti s výrazně aktivovaným renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem

U pacientů s výrazně aktivovaným renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem existuje riziko akutního výrazného poklesu krevního tlaku a zhoršení funkce ledvin v důsledku ACE inhibice, především pokud je ACE inhibitor anebo diuretikum jako doprovodná léčba podáván poprvé, anebo pokud se podává poprvé zvýšená dávka.

Předpokládat významnou aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému a počítat s lékařským dohledem včetně sledování krevního tlaku je nezbytné například u těchto pacientů:

- Pacienti se závažnou hypertenzí
- Pacienti s dekompenzovaným městnavým selháním srdce
- Pacienti s hemodynamicky relevantní přitokovou nebo odtokovou překážkou v levé komoře (např. stenóza aortální anebo mitrální chlopně)
- Pacienti s unilaterální renální arteriální stenózou, přičemž druhá ledvina je funkční
- Pacienti, kteří mají, anebo u nichž může vzniknout nedostatek tekutin nebo solí (včetně pacientů užívajících diuretika)
- Pacienti s cirhózou jater a/nebo s ascitem
- Pacienti podstupující velkou operaci nebo během anestezie látkami, které navozují hypotenzi.

Všeobecně se doporučuje před zahájením léčby upravit dehydrataci, hypovolemii nebo depleci solí (u pacientů se srdečním selháním se však úprava musí důkladně uvážit s ohledem na riziko objemového přeplnění).

- Pacienti s rizikem srdeční anebo mozkové ischemie v případě akutní hypotenze

Úvodní fáze léčby vyžaduje zvláštní lékařský dohled.

- *Primární hyperaldosteronismus*

Kombinace ramiprilu a hydrochlorothiazidu není lékem volby pro léčbu primárního hyperaldosteronismu. Jestliže ramipril + hydrochlorothiazid užívají pacienti s primárním hyperaldosteronismem, je nutné monitorovat plazmatickou hladinu draslíku.

- *Starší pacienti*

Viz bod 4.2.

- *Pacienti s poruchou funkce jater*

Poruchy elektrolytů způsobené diuretickou léčbou, včetně léčby hydrochlorothiazidem, mohou u pacientů s onemocněním jater navodit jaterní encefalopatii.

Operace

Tam, kde je to možné, se doporučuje ukončit léčbu inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, jako je např. ramipril, jeden den před operací.

Sledování renálních funkcí

Před zahájením léčby a po dobu léčby, především v počátečních týdnech, musí být sledovány funkce ledvin a popřípadě upraveno dávkování. Zvláště důkladné sledování je nutné u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2). Riziko zhoršení funkce ledvin existuje hlavně u pacientů s městnavým selháním srdce, po transplantaci ledviny nebo renovaskulárním onemocněním včetně pacientů s hemodynamicky relevantní jednostrannou stenózou renální tepny.

Poruchy funkce ledvin

U pacientů s onemocněním ledvin mohou thiazidy urychlit uremii. U pacientů s poruchou funkce ledvin se mohou rozvinout kumulativní účinky léčivého přípravku. Jestliže se prokáže progredující zhoršení funkce ledvin, které je indikované zvýšením hladiny neproteinového dusíku, je nutné důkladně přehodnotit léčbu a uvážit vysazení diuretické léčby (viz bod 4.3).

Elektrolytová nerovnováha

Podobně jako u ostatních pacientů, kteří jsou léčeni diuretiky, je zapotřebí provádět v příslušných intervalech pravidelné stanovení elektrolytů v séru. Thiazidy včetně hydrochlorothiazidu mohou způsobit nerovnováhu tekutin a elektrolytů (hypokalemie, hyponatremie a hypochloremická alkalóza). I když může při užívání thiazidových diuretik vzniknout hypokalemie, souběžná léčba ramiprilem může hypokalemii navozenou diuretiky snížit. Riziko hypokalemie je největší u pacientů s cirhózou jater, u pacientů s velkou diurézou, u pacientů s nedostatečným příjmem elektrolytů a u pacientů současně léčených kortikosteroidy nebo ACTH (viz bod 4.5). První měření plazmatické hladiny draslíku je třeba provést v prvním týdnu po zahájení léčby. Jestliže se zjistí nízká hladina draslíku, je vyžadována její úprava.

Může se vyskytnout diluční hyponatremie. Snížení hladiny sodíku může být na začátku asymptomatické, a proto je nezbytně nutné pravidelně kontrolovat hladinu sodíku. U starších pacientů a pacientů s cirhózou mají být kontroly častější.

Bylo prokázáno, že thiazidy zvyšují vylučování hořčičku močí, což může vést k hypomagnezemii.

Monitoring elektrolytů: hyperkalemie

U některých pacientů léčených ACE inhibitory včetně přípravku Tritazide byla pozorována hyperkalemie. K pacientům s rizikem hyperkalemie patří pacienti s renální insuficiencí, starší pacienti (více než 70 let), pacienti s nekontrolovaným diabetes mellitus nebo pacienti užívající draselné soli, kalium šetřící diuretika a další léčivé přípravky zvyšující hladinu draslíku v plazmě a také onemocnění jako např. dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza. Jestliže je považováno současné užívání výše uvedených přípravků za potřebné, doporučuje se pravidelně sledovat hladinu draslíku v séru (viz bod 4.5).

Monitoring elektrolytů: hyponatremie

U některých pacientů léčených ramiprilem byl pozorován syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) a následná hyponatremie. U starších pacientů a pacientů s existujícím rizikem vzniku hyponatremie je doporučeno pravidelně monitorovat hladinu sodíku v séru.

Hepatální encefalopatie

Poruchy elektrolytů způsobené diuretickou léčbou včetně léčby hydrochlorothiazidem mohou u pacientů s onemocněním jater navodit hepatální encefalopatii. V případě hepatální encefalopatie musí být léčba okamžitě ukončena.

Hyperkalcemie

Hydrochlorothiazid stimuluje renální reabsorpci kalcia a může způsobit hyperkalcemii. Rovněž může interferovat při testování funkce příštítných tělísek.

Angioedém

U pacientů léčených ACE inhibitory včetně ramiprilu byl hlášen výskyt angioedému (viz bod 4.8). Toto riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka se zhoršením dýchání nebo bez něj), může být zvýšeno u pacientů, kteří jsou současně léčeni léčivými přípravky, které mohou způsobit

angioedém, jako jsou mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitory (např. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptin nebo inhibitory neprilysinu (NEP) (jako např. racekadotril). Kombinace ramiprilu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikována z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.5).

V případě angioedému musí být léčba přípravkem Tritazide ukončena. Musí být ihned zahájena neodkladná léčebná opatření. Pacient musí být monitorován nejméně 12 až 24 hodin a může být propuštěn až po úplném vymizení příznaků.

U pacientů léčených ACE inhibitory včetně přípravku Tritazide (viz bod 4.8) byl hlášen intestinální angioedém, který se projevil bolestí břicha (s nauzeou nebo se zvracením anebo bez těchto příznaků). Příznaky intestinálního angioedému odezní po vysazení ACE inhibitoru.

Anafylaktické reakce po dobu desenzibilizace

Pravděpodobnost a závažnost anafylaktických a anafylaktoidních reakcí na jed hmyzu a další alergeny se v důsledku ACE inhibice zvyšuje. Před desenzibilizací je potřeba zvážit dočasné pozastavení léčby přípravkem Tritazide.

Neutropenie/agranulocytóza

Vzácně se vyskytla neutropenie/agranulocytóza a rovněž byl hlášen útlum kostní dřeně. Doporučuje se sledovat počet bílých krvinek, aby bylo možné odhalit možnou leukopenii. Častější sledování je doporučeno v počátečních fázích léčby a u pacientů s poruchami funkce ledvin, u pacientů, kteří mají současně poruchy kolagenu (např. lupus erythematosus nebo sklerodermii) a u pacientů léčených jinými přípravky, které mohou navozovat změny krevního obrazu (viz body 4.5 a 4.8).

Choroidální efuze, akutní myopie a glaukom s uzavřeným úhlem

Hydrochlorothiazid jako sulfonamid může způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během několika hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejšíms vysazení hydrochlorothiazidu. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergii na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

Rozdíly mezi etniky

ACE inhibitory způsobují vyšší výskyt angioedému u pacientů černé pleti v porovnání s ostatními. Podobně jako další ACE inhibitory může být ramipril méně účinný při snižování krevního tlaku u pacientů černé pleti, pravděpodobně kvůli vyšší prevalenci hypertenze s nízkou hladinou reninu v černošské populaci s hypertenzí.

Sportovci

Hydrochlorothiazid může způsobit pozitivní výsledek dopingového testu.

Metabolické a endokrinní účinky

Léčba thiazidy může snížit glukosovou toleranci. U diabetických pacientů může být nutné upravit dávku inzulínu nebo perorálních hypoglykemik. V průběhu léčby thiazidy se může projevit latentní diabetes mellitus.

Léčba thiazidy byla spojena se zvýšením hladiny cholesterolu a triglyceridů. U některých pacientů může léčba thiazidy vyvolat hyperurikemii nebo dnu.

Kašel

Při užívání ACE inhibitorů byl hlášen kašel. Charakterizuje se jako neproduktivní, přetrvávající, a vymizí po ukončení léčby. Kašel vyvolaný ACE inhibitorem je třeba zvážit v rámci diferenciální diagnózy kašle.

Jiné

U pacientů s alergií v anamnéze nebo s astmatem bronchiale v anamnéze, ale i bez těchto anamnéz, se mohou vyskytnout hypersenzitivní reakce. Byla popsána možnost exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Akutní respirační toxicita

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projeví v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba Tritazide vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Kontraindikované kombinace

Současné užívání ACE inhibitorů se sakubitril/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4). Léčba ramiprilem nesmí být zahájena dříve než za 36 hodin od

poslední dávky sakubitril/valsartanu. Sakubitril/valsartan nesmí být podán dříve než za 36 hodin od poslední dávky přípravku Tritazide.

Mimotožlná léčba vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy, jako např. dialýza nebo hemofiltrace při použití některých vysoce propustných dialyzačních membrán (např. polyakrylonitrilové membrány), a aferéza lipoproteinů s nízkou denzitou se sulfátem dextranu z důvodu zvýšeného rizika závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Při léčbě tohoto typu je nutné uvážit použití jiného typu dialyzační membrány, nebo léčivého přípravku z jiné skupiny antihypertenziv.

Upozornění pro použití

Soli draslíku, heparin, kalium šetřící diuretika a další přípravky zvyšující hladinu draslíku v plazmě (včetně antagonistů angiotenzinu II, trimetoprimu, včetně podávání fixní kombinace se sulfamethoxazolem, takrolimu, cyklosporinu): Může se vyskytnout hyperkalemie, proto se vyžaduje sledování hladiny draslíku v séru.

Antihypertenziva (např. diuretika) a jiné látky snižující krevní tlak (např. nitráty, tricyklická antidepresiva, anestetika, akutní požití alkoholu, baklofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): je třeba očekávat zvýšení rizika hypotenze (viz bod 4.2 pro diuretika).

Vasopresorická sympatomimetika a další léky (epinefrin), které mohou snižovat antihypertenzní účinek ramiprilu: Doporučuje se sledovat krevní tlak. Účinek vasopresorických sympatomimetik může být navíc hydrochlorothiazidem snižen.

Alopurinol, imunosupresiva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatika a další látky, které mohou měnit počet krvinek: zvýšená pravděpodobnost hematologických reakcí (viz bod 4.4).

Soli lithia: ACE inhibitory mohou snižovat vylučování lithia, a proto může být toxicita lithia vyšší. Proto je třeba sledovat hladinu lithia. Souběžné používání thiazidových diuretik může zvýšit už zvýšené riziko toxicity lithia při léčbě ACE inhibitory. Proto se kombinace ramiprilu a hydrochlorothiazidu s lithiem nedoporučuje.

Antidiabetika včetně inzulínu: Mohou se vyskytnout hypoglykemické reakce. Hydrochlorothiazid může zeslabit účinek antidiabetik. Proto se v úvodní fázi kombinované léčby doporučuje pozorně sledovat hladinu glukosy v krvi.

Nesteroidní protizánětlivé látky a kyselina acetylsalicylová: Je třeba očekávat oslabení antihypertenzního účinku přípravku Tritazide. Současné podání ACE inhibitorů a NSAID může mimoto vést ke zvýšenému riziku zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení hladiny draslíku v krvi.

Perorální antikoagulancia: Současné užívání hydrochlorothiazidu může účinek antikoagulancií snížit.

Kortikosteroidy, ACTH, amfotericin B, karbenoxolon, velké množství lékořice, laxativa (v případě dlouhodobého užívání) a jiné kaliuretické látky nebo látky snižující plazmatickou hladinu draslíku: zvýšené riziko hypokalemie.

Digitalisové přípravky, přípravky prodlužující QT interval a antiarytmika: při poruchách elektrolytů (např. hypokalemie, hypomagnezemie) může být zvýšena jejich proarytmická toxicita anebo sníženy antiarytmické účinky.

Metyldopa: možná hemolýza.

Kolestyramin a jiné enterálně podávané iontoměniče: snížené vstřebávání hydrochlorothiazidu. Sulfonamidová diuretika by měla být užívána alespoň jednu hodinu před těmito přípravky anebo čtyři až šest hodin po jejich užití.

Svalová relaxancia typu kurare: možnost zesílení a prodloužení myorelaxačního účinku.

Kalciové soli a léčivé přípravky zvyšující plazmatickou hladinu kalcia: v případě souběžného podávání hydrochlorothiazidu je možné očekávat zvýšení sérové hladiny kalcia, proto je vyžadováno pozorné sledování koncentrace kalcia v séru.

Karbamazepin: riziko hyponatremie v důsledku znásobení účinku hydrochlorothiazidu.

Kontrastní média obsahující jód: v případě dehydratace zapříčiněné užíváním diuretik včetně hydrochlorothiazidu existuje zvýšené riziko akutní poruchy ledvin, zejména při užívání vysokých dávek kontrastních médií obsahujících jód.

Penicilin: hydrochlorothiazid je vylučován v distálním tubulu a redukuje vylučování penicilinu.

Chinin: hydrochlorothiazid snižuje vylučování chininu.

Heparin: Je možné zvýšení hladiny draslíku v séru.

mTOR inhibitory nebo vildagliptin: Zvýšené riziko angioedému je možné u pacientů, kteří současně užívají léčivé přípravky obsahující mTOR inhibitory (např. temsirolimus, everolimus, sirolimus) nebo vildagliptin. Zvýšené opatrnosti by se mělo dbát zejména na začátku léčby (viz bod 4.4).

Inhibitory neprilysinu (NEP): Zvýšené riziko angioedému bylo hlášeno při současném podávání ACE inhibitorů a NEP inhibitoru, jako např. racekadotrilu (viz bod 4.4).

Sakubitril/valsartan

Současné užívání ACE inhibitorů se sakubitril/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nedoporučuje se užívat přípravek Tritazide v prvním trimestru těhotenství (viz bod 4.4) a užívání ve druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pokud jde o riziko teratogenity, epidemiologický důkaz po expozici ACE inhibitorům během prvního trimestru těhotenství nebyl průkazný, přesto nelze vyloučit malé zvýšení rizika. Pokud se pokračování léčby ACE inhibitory nepovažuje vysloveně za nezbytné, musí být u pacientek plánujících otěhotnění změněna léčba na alternativní antihypertenzní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem pro používání v době těhotenství. Jestliže se zjistí, že je pacientka těhotná, musí být léčba ACE inhibitory okamžitě ukončena a, pokud je to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba.

Je známo, že expozice léčbě ACE inhibitory/antagonistou receptoru pro angiotenzin II (AIIRA) v době druhého a třetího trimestru způsobuje u lidí fetotoxicitu (snížená funkce ledvin, oligohydramnion, retardovaná osifikace lebky) a neonatální toxicitu (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz také bod 5.3 „Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti“). Dojde-li k expozici ACE inhibitorům od druhého trimestru, doporučuje se kontrola ledvin a lebky ultrazvukem. Novorozenci, jejichž matky užívaly ACE inhibitory, musí být důkladně sledováni, jestli se u nich nevyskytuje hypotenze, oligurie nebo hyperkalemie (viz také body 4.3 a 4.4).

V případě dlouhodobého užívání ve třetím trimestru těhotenství může hydrochlorothiazid způsobit fetoplacentární ischemii a existuje riziko zpomalení růstu. Mimoto byly popsány vzácné případy

hypoglykemie a trombocytopenie u novorozenců při jejich expozici blízko termínu porodu. Hydrochlorothiazid může snížit plazmatický objem u matky a uteroplacentární průtok krve.

Kojení

Přípravek Tritazide je kontraindikován při kojení.

Ramipril a hydrochlorothiazid jsou vylučovány do mateřského mléka v takové míře, že účinky u kojených dětí jsou pravděpodobné, když se terapeutická dávka ramiprilu a hydrochlorothiazidu podává kojícím matkám. Nejsou k dispozici dostatečné údaje týkající se užívání ramiprilu během kojení a je preferována alternativní léčba s lépe stanoveným bezpečnostním profilem, zejména při kojení novorozenců nebo nedonošených dětí. Hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka.

Thiazidy mohou u kojících žen způsobit pokles až potlačení tvorby mléka. Mohou se vyskytnout případy hypersenzitivity na sulfonamidové deriváty, hypokalemie a jádrového ikteru. Protože u obou léčivých látek existuje možnost závažných reakcí u kojených dětí, je nutné se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo léčbu, přičemž je třeba vzít v úvahu důležitost léčby pro matku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Některé nežádoucí účinky (např. příznaky sníženého krevního tlaku, jako je závrať) mohou zhoršit schopnost pacienta soustředit se a reagovat, a proto představují riziko v situacích, kdy jsou tyto schopnosti obzvláště důležité (např. při řízení vozidla nebo obsluze strojů). Může k tomu dojít především na začátku léčby anebo při přecházení z jiných léčivých přípravků na ramipril. Po užití první dávky, stejně jako po prvním užití zvýšené dávky, se doporučuje několik hodin neřídit vozidlo a neobsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil ramiprilu + hydrochlorothiazidu zahrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytují ve spojení s hypotenzí a/nebo s odvodněním kvůli zvýšené diuréze. Léčivá látka ramipril může vyvolat přetrvávající suchý kašel, zatímco hydrochlorothiazid může zhoršit metabolismus glukosy, lipidů a kyseliny močové. Tyto dvě léčivé látky mají inverzní vliv na hladinu draslíku v séru. K závažným nežádoucím účinkům patří angioedém anebo anafylaktické reakce, poruchy funkce ledvin nebo jater, pankreatitida, závažné kožní reakce a neutropenie/agranulocytóza.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány podle následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

	Časté	Méně časté	Velmi vzácné	Není známo
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</i>				Nemelanomové kožní nádory* (bazaliomy a spinaliomy) * Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla

				pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).
<u>Poruchy krve a lymfatického systému</u>		Snížený počet bílých krvinek, snížený počet červených krvinek, pokles hemoglobinu, hemolytická anemie, snížený počet krevních destiček		Selhání kostní dřene, neutropenie včetně agranulocytózy, pancytopenie, eozinofilie, Hemokonzentrace ve smyslu deplece tekutin
<u>Poruchy imunitního systému</u>				Anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce na ramipril nebo anafylaktické reakce na hydrochlorothiazid, zvýšené antinukleární protilátky
<u>Endokrinní poruchy</u>				Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)
<u>Poruchy metabolismu a výživy</u>	Nedostatečně kontrolovaný diabetes mellitus, snížená glukosová tolerance, zvýšená hladina glukosy v krvi, zvýšená kyselina močová v krvi, zhoršení dny, zvýšené hladiny cholesterolu a/nebo triglyceridů v krvi způsobené hydrochlorothiazidem	Anorexie, snížená chuť k jídlu Snížená hladina draslíku v krvi, žízeň způsobená hydrochlorothiazidem	Zvýšená hladina draslíku v krvi způsobená ramiprilem	Snížená hladina sodíku v krvi Glykosurie, metabolická alkalóza, hypochloremie, hypomagnezemie, hyperkalcemie, dehydratace způsobená hydrochlorothiazidem
<u>Psychiatrické poruchy</u>		Zhoršená nálada, apatie, úzkost,		Zmatenost, neklid, poruchy

		nervozita, poruchy spánku včetně somnia		pozornosti
<u>Poruchy nervového systému</u>	Bolest hlavy, závrať	Vertigo, parestezie, tremor, poruchy rovnováhy, pocit pálení, dysgeuzie, ageuzie		Mozková ischemie včetně mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky, zhoršené psychomotorické schopnosti, parosmie
<u>Poruchy oka</u>		Poruchy zraku včetně rozmazaného vidění, konjunktivitida		Xanthopsie, snížené slzení, choroidální efuze, sekundární akutní glaukom s uzavřeným úhlem a/nebo akutní myopie způsobené hydrochloro- thiazidem
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>		Tinnitus		Poruchy sluchu
<u>Srdeční poruchy</u>		Ischemie myokardu včetně anginy pectoris, tachykardie, arytmie, palpitace, periferní edém		Infarkt myokardu
<u>Cévní poruchy</u>		Hypotenze, snížený ortostatický krevní tlak, synkopa, zrudnutí		Trombóza při závažné depleci tekutin, vaskulární stenóza, hypoperfuze, Raynaudův fenomén, vaskulitida
<u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</u>	Neproductivní dráždivý kašel, bronchitida,	Sinusitida, dyspnoe, neprůchodný nos	Syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)	Bronchospasmus včetně zhoršení astmatu Alergická alveolitida, nekardiogenní plicní edém způsobený hydrochloro- thiazidem
<u>Gastrointesti- nální poruchy</u>		Záněť gastrointestinální	Zvracení, aftózní stomatitida,	Pankreatitida (při užívání ACE

		<p>ho traktu, poruchy trávení, břišní diskomfort, dyspepsie, gastritida, nausea, zácpa</p> <p>Gingivitida způsobená hydrochlorothiazidem</p>	<p>glositida, průjem, bolest v horní části břicha, sucho v ústech</p>	<p>inhibitorů byly velmi výjimečně hlášeny případy s fatálním průběhem), zvýšené pankreatické enzymy, angioedém tenkého střeva</p> <p>Sialoadenitida způsobená hydrochlorothiazidem</p>
<u>Poruchy jater a žlučových cest</u>		<p>Cholestatická nebo cytolytická hepatitida (velmi výjimečně s fatálním průběhem), zvýšené hladiny jaterních enzymů a/nebo konjugovaného bilirubinu</p> <p>Kalkulózní cholecystitida způsobená hydrochlorothiazidem</p>		<p>Akutní selhání jater, cholestatická žloutenka, hepatocelulární poškození</p>
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáň</u>		<p>Angioedém; velmi výjimečně může být obstrukce dýchacích cest v důsledku angioedému fatální; psoriatiformní dermatitida, hyperhidróza, vyrážka, zejména makulopapulární, pruritus, alopecie</p>		<p>Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, multiformní erytém, pemfigus, zhoršená psoriáza, exfoliativní dermatitida, fotosenzitivní reakce, onycholýza, pemfigoidní nebo lichenoidní exantém nebo enantém, kopřivka Systémový lupus erythematoses</p>

				způsobený hydrochlorothiazidem
<u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</u>		Myalgie		Artralgie, svalový spasmus Svalová slabost, muskuloskeletální strnulost, tetanus způsobený hydrochlorothiazidem
<u>Poruchy ledvin a močových cest</u>		Porucha funkce ledvin včetně akutního selhání ledvin, zvýšené vylučování moči, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi		Zhoršení preexistující proteinurie Intersticiální nefritida způsobená hydrochlorothiazidem
<u>Poruchy reprodukčního systému a prsu</u>		Přechodná erektilní impotence		Snížené libido, gynekomastie
<u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u>	Únava, astenie	Bolest na hrudi, pyrexie		

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

K příznakům spojeným s předávkováním ACE inhibitory může patřit výrazná periferní vazodilatace (s výraznou hypotenzí, šokem), bradykardie, poruchy elektrolytů, selhání ledvin, srdeční arytmie, porucha vědomí včetně kómatu, cerebrální křeče, paréza a paralytický ileus.

U predisponovaných pacientů (např. prostatická hyperplazie) může předávkování hydrochlorothiazidem navodit akutní retenci moče.

Léčba

Pacienta je třeba důkladně monitorovat, léčba je podpurná a symptomatická. Navrhovaná opatření zahrnují primární detoxifikaci (výplach žaludku, podání adsorbentů) a opatření pro obnovu hemodynamické stability, včetně podání alfa-1 adrenergních agonistů nebo podání angiotenzinu II

(angiotenzinamid). Ramiprilát, aktivní metabolit ramiprilu, se hemodialýzou obtížně odstraňuje z krevního oběhu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitor a diuretika, ramipril a diuretika, ATC kód: C09BA05.

Mechanismus účinku

Ramipril

Ramiprilát, aktivní metabolit proléčiva ramiprilu, inhibuje enzym dipeptidylkarboxypeptidázu I (synonyma: angiotenzin konvertující enzym, kinináza II). V plazmě a v tkáních tento enzym katalyzuje přeměnu angiotenzinu I na aktivní vazokonstrikční látku angiotenzin II a štěpí aktivní vazodilatátor bradykinin. Snížená tvorba angiotenzinu II a inhibice štěpení bradykininu vede k vazodilataci.

Protože angiotenzin II stimuluje také uvolňování aldosteronu, vyvolává ramiprilát snížení sekrece aldosteronu. Průměrná odpověď na monoterapii ACE inhibitorem byla nižší u pacientů černé pleti (afrokaribská populace) s hypertenzí (obvykle jde o populaci s nízkoreninovou hypertenzí) než u pacientů jiné barvy pleti.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není zcela znám. Inhibuje reabsorpci sodíku a chloridu v distálním tubulu. Zvýšené renální vylučování těchto iontů provází zvýšený odtok moči (zapříčiněný osmotickými vazbami vody). Zvyšuje se exkrece draslíku a hořčíku, klesá vylučování kyseliny močové.

Možné mechanismy antihypertenzního účinku hydrochlorothiazidu by mohly být: modifikovaná rovnováha sodíku, snížení objemu extracelulární vody a objemu plazmy, změna renálně-vaskulární rezistence, stejně jako snížená odezva na norepinefrin a angiotenzin II.

Farmakodynamické účinky

Ramipril

Podání ramiprilu vyvolává výrazné snížení periferní arteriální rezistence. Obvykle nedochází k velkým změnám v renálním plazmatickém průtoku a v glomerulární filtraci. Podávání ramiprilu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku vleže a vstoje bez kompenzace zvýšením tepové frekvence. U většiny pacientů dochází po jednorázovém perorálním podání k nástupu antihypertenzního účinku během 1 až 2 hodin, maximálního účinku je obvykle dosaženo během 3 až 6 hodin a obvykle trvá 24 hodin.

Maximální antihypertenzní účinek při kontinuálním podávání ramiprilu je obvykle pozorován po 3 až 4 týdnech. Bylo prokázáno, že antihypertenzní účinek je trvalý při dlouhodobé terapii trvající 2 roky. Náhlé vysazení ramiprilu nevyvolává rychlý a výrazný vzestup krevního tlaku.

Hydrochlorothiazid

Vylučování vody a elektrolytů začíná přibližně 2 hodiny po užití, dosahuje maxima za 4 hodiny, a trvá 6-12 hodin.

Nástup antihypertenzního účinku se dostaví za 3 až 4 dny a může trvat ještě jeden týden po přerušení léčby.

Snížení krevního tlaku provází mírný vzestup filtrační frakce, renální vaskulární rezistence a plazmatické reninové aktivity.

Klinická účinnost a bezpečnost

Současné užívání ramiprilu a hydrochlorothiazidu

V klinických studiích vedla tato kombinace k většímu snížení krevního tlaku než v případech, kdy byla podávána pouze jedna z těchto léčivých látek. Současné užívání ramiprilu a hydrochlorothiazidu má reverzní účinek při ztrátách draslíku, který je spojený s diuretiky, a to pravděpodobně proto, že je zablokovaný systém renin-angiotenzin-aldosteron. Kombinace ACE inhibitoru s thiazidovým diuretikem vytváří synergický efekt a taktéž snižuje riziko hypokalemie, které způsobuje samostatně podávané diuretikum.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známými poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Nemelanomový kožní nádor

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95 % interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95 % CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95 % CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách ($\sim 25\,000$ mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky ($\sim 100\,000$ mg) (viz též bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ramipril

Absorpce

Ramipril se po perorálním podání rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu: maximální plazmatické koncentrace ramiprilu je dosaženo v průběhu jedné hodiny. Na základě údajů analýzy

moče je rozsah absorpce nejméně 56 % a absorpce není významně ovlivněna přítomností potravy v gastrointestinálním traktu. Biologická dostupnost aktivního metabolitu ramiprilátu je po perorálním podání 2,5 mg a 5 mg ramiprilu 45 %.

Maximální plazmatické koncentrace ramiprilátu, jediného aktivního metabolitu ramiprilu, je dosaženo 2-4 hodiny po užití ramiprilu. Rovnovážného stavu plazmatické koncentrace ramiprilátu po užití obvyklých dávek ramiprilu jednou denně je dosaženo přibližně čtvrtý den léčby.

Distribuce

Na sérové proteiny se vyvazuje přibližně 73 % ramiprilu a v případě ramiprilátu je to přibližně 56 %.

Biotransformace

Ramipril se téměř úplně metabolizuje na ramiprilát a ester diketopiperazinu, kyselinu diketopiperazinovou a glukuronidy ramiprilu a ramiprilátu.

Eliminace

Metabolity jsou primárně vylučovány ledvinami.

Pokles plazmatické koncentrace ramiprilátu je vícefázový. Pro svou silnou saturovatelnou vazbu na ACE a slabou disociaci z enzymu má ramiprilát prodlouženou terminální eliminační fázi při velmi nízkých plazmatických koncentracích.

Po vícenásobných dávkách ramiprilu podávaných jednou denně byl účinný poločas koncentrace ramiprilátu 13-17 hodin po dávkách 5-10 mg a delší po nižších dávkách 1,25-2,5 mg. Tento rozdíl souvisí se saturovatelnou kapacitou enzymu vázat ramiprilát.

Při jednorázové perorální dávce ramiprilu je hladina ramiprilu a jeho metabolitu v mateřském mléku nedetekovatelná. Účinek opakovaných dávek však není znám.

Pacienti s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2)

U pacientů s poruchou funkce ledvin je renální exkrece ramiprilátu snižena a renální clearance ramiprilátu proporcčně souvisí s clearance kreatininu. To má za následek zvýšenou plazmatickou koncentraci ramiprilátu, která klesá pomaleji než u pacientů s normální funkcí ledvin.

Pacienti s poruchou funkce jater (viz bod 4.2)

U pacientů s poruchou funkce jater je metabolismus ramiprilu na ramiprilát opožděný kvůli snížené aktivitě jaterních esteráz a plazmatická hladina ramiprilu je u těchto pacientů zvýšená. Maximální koncentrace ramiprilátu u těchto pacientů se však neliší od pacientů s normální funkcí jater.

Hydrochlorothiazid

Absorpce

Po perorálním podání se z gastrointestinálního traktu absorbuje přibližně 70 % hydrochlorothiazidu. Maximální koncentrace hydrochlorothiazidu je dosaženo za 1,5 až 5 hodin.

Distribuce

Přibližně 40 % hydrochlorothiazidu se váže na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Hydrochlorothiazid je v zanedbatelné míře metabolizován v játrech.

Eliminace

Hydrochlorothiazid se vylučuje téměř úplně (více než 95 %) renální cestou v nezměněné podobě. Po perorálním podání jednorázové dávky se 50 až 70 % vyloučí do 24 hodin. Poločas eliminace je 5 až 6 hodin.

Pacienti s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2)

Vylučování hydrochlorothiazidu ledvinami je u pacientů s poruchou funkce ledvin snižena a renální clearance hydrochlorothiazidu proporcčně souvisí s clearance kreatininu. Tento fakt způsobuje vysokou

koncentraci hydrochlorothiazidu v plasmě, která klesá pomaleji než u pacientů s normální funkcí ledvin.

Pacienti s poruchou funkce jater (viz bod 4.2)

Při cirhóze jater nebyly zaznamenány žádné relevantní změny ve farmakokinetice hydrochlorothiazidu. Farmakokinetické studie u pacientů se selháním srdce nejsou k dispozici.

Ramipril a hydrochlorothiazid

Současné podávání ramiprilu a hydrochlorothiazidu nemá žádný vliv na biologickou dostupnost jednotlivých složek. Kombinovaná tableta může být považována za bioekvivaletní lékům obsahujícím každou složku samostatně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ramipril/Hydrochlorothiazid

Kombinace ramiprilu a hydrochlorothiazidu nevykazovala při podávání potkanům a myším žádnou akutní toxickou aktivitu až do dávky 10 000 mg/kg. Ve studiích na potkanech a opicích byly zjištěny jen změny hodnot elektrolytů po opakovaném podávání.

Reprodukční studie na potkanech a králících prokázaly o něco vyšší toxicitu kombinace léčivých látek, než je toxicita obou látek jednotlivě. Studie však neodhalily žádný teratogenní účinek použité kombinace léčivých látek.

S kombinací léčivých látek nebyly provedeny žádné studie zaměřené na mutagenitu a kancerogenitu.

Ramipril

Rozsáhlé testování mutagenity pomocí několika testovacích systémů neprokázalo, že by ramipril měl mutagenní nebo genotoxické vlastnosti.

Dlohodobé studie na potkanech a myších neprokázalo žádný tumorigenní účinek.

Renální tubuly s oxyfilními buňkami a tubuly s oxyfilní buněčnou hyperplazií u potkanů jsou považovány za odpověď na funkční změny a morfoloogické změny, a nikoli za neoplastickou nebo preneoplastickou odpověď.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid nebyl genotoxický *in vitro* v Amesově testu mutagenity s využitím kmenů *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 a TA 1538 a v testu chromozomových aberací na buňkách ovarií křečička čínského (CHO) nebo *in vivo* v testech používajících chromozomy myších zárodečných buněk, chromozomy kostní dřevě křečička čínského a recesivně letální gen *Drosophila* vázaný na pohlaví. Pozitivní výsledky testu byly získány pouze v *in vitro* testech výměny sesterských chromatid na buňkách ovarií křečička čínského (klastogenita) a na myších lymfomových buňkách (mutagenita), s použitím koncentrací hydrochlorothiazidu od 43 do 1300 µg/ml a v nondisjunkčním testu *Aspergillus nidulans* při nespécifikované koncentraci.

Dvouleté studie výživy na myších a potkanech provedené pod záštitou amerického Národního toxikologického programu (NTP) neodhalily žádné důkazy o karcinogenním potenciálu hydrochlorothiazidu u samic myší (v dávkách až přibližně 600 mg/kg/den) nebo u samců a samic potkanů (v dávkách až přibližně 100 mg/kg/den). NTP však zjistil nejednoznačný důkaz hepatokarcinogenity u samců myší.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tablety 5 mg/25 mg

Hypromelosa
předbobtnalý kukuřičný škrob
mikrokrytalická celuloza
natrium-stearyl-fumarát

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5. Druh obalu a obsah balení

5 mg/25 mg: balení o velikosti 10, 14, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 98, 99, 100, 300, 320 tablet v PVC/Al blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Tritazide 5 mg/25 mg: 58/254/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 4. 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 5. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 11. 2023