

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tritace 2,5 comb, 2,5 mg + 12,5 mg, tabletki

Tritace 5 comb, 5 mg + 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tritace 2,5 comb:

każda tabletkę zawiera: 2,5 mg ramiprylu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Tritace 5 comb:

każda tabletkę zawiera: 5 mg ramiprylu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki, 2,5 mg + 12,5 mg

Tabletki barwy białej lub białawej, podłużne, z linią podziału, o wymiarach 8 x 4,4 mm, z wytłoczonym napisem "HNV" i logo firmy na obydwu stronach. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tabletki, 5 mg + 25 mg

Tabletki barwy białej lub białawej, podłużne, z linią podziału, o wymiarach 10 x 5,6 mm, z wytłoczonym napisem "HNW" i logo firmy na obydwu stronach. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

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 hydrochlorotiazydem jest niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

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

Dorośli

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

Stosowanie produktu leczniczego Tritace 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 hydrochlorotiazydu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów leczonych równocześnie lekami moczopędnymi, ponieważ na początku leczenia może wystąpić niedociśnienie tętnicze. Należy wziąć pod uwagę zmniejszenie dawki lub odstawienie leku moczopędnego zanim rozpocznie się leczenie produktem leczniczym Tritace comb.

Jeśli odstawienie nie jest możliwe, zaleca się aby leczenie rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki ramiprylu (1,25 mg na dobę) w leczeniu skojarzonym. Następnie zaleca się zmianę dawki początkowej na nie większą niż 2,5 mg ramiprylu + 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Produkt leczniczy Tritace comb jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu (patrz punkt 4.3).

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby leczenie produktem leczniczym Tritace comb należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza, a maksymalne dawki dobowe to 2,5 mg ramiprylu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Produkt leczniczy Tritace comb jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek inny inhibitor ACE (enzym konwertujący angiotensynę), hydrochlorotiazyd, inne tiazydowe leki moczopędne, sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub na skutek stosowania inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II - AIIRA).

- Jednoczesne stosowanie ze skojarzeniem sakubitrylu z walsartanem (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- 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 punkty 4.4 i 4.6).
- Karmienie piersią (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 leczniczym Tritace comb (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Encefalopatia wątrobowa.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Tritace comb z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne grupy pacjentów

- *Ciąża*: w okresie 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 konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić lek na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży leczenie inhibitorami ACE/AIIRA należy niezwłocznie przerwać i jeśli jest to wskazane, rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).
- *Pacjenci szczególnie narażeni na niedociśnienie tętnicze*

- Pacjenci ze znaczną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów ze znaczną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron istnieje zwiększone ryzyko istotnego zmniejszenia ciśnienia tętniczego i pogorszenia czynności nerek z powodu zahamowania ACE, zwłaszcza jeśli inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie diuretyk jest podawany po raz pierwszy, a także podczas pierwszego zwiększenia dawki.

Wzmoczonej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron można się spodziewać w przypadku poniżej opisanych grup pacjentów. Niezbędny jest więc nadzór medyczny, w tym monitorowanie ciśnienia tętniczego, w przypadku:

- pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym,
- pacjentów z niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca,
- pacjentów z hemodynamicznie istotnym utrudnieniem napływu bądź odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej),
- pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą czynną nerką
- pacjentów, u których występuje lub może wystąpić odwodnienie lub hiponatremia (w tym pacjentów leczonych diuretykami),
- pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem,
- pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczulanych środkami mogącymi wywoływać niedociśnienie tętnicze.

Na ogół przed włączeniem leczenia zaleca się skorygowanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoboru soli (jednak u pacjentów z niewydolnością serca należy starannie rozważyć podjęcie powyższych działań, uwzględniając ryzyko przeciążenia objętościowego).

- Pacjenci zagrożeni niedokrwieniem serca lub mózgu w przypadku ostrego niedociśnienia tętniczego
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 kontrolowania 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.

Zabiegi chirurgiczne

W miarę możliwości wskazane jest odstawienie inhibitorów konwertazy angiotensyny, takich jak ramipryl, na dzień przed zabiegiem chirurgicznym.

Kontrolowanie czynności nerek

Czynność nerek należy oceniać przed i w trakcie leczenia, a dawkowanie należy dostosowywać zwłaszcza w początkowych tygodniach leczenia. Szczególnie dokładna kontrola jest wymagana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki lub z chorobą naczyniowo-nerkową, w tym u pacjentów z hemodynamicznie istotnym jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z chorobą nerek tiazydowe leki moczopędne mogą wywołać mocnicę. Kumulacja 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 leków moczopędnych (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. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zaburzać równowagę płynów lub elektrolitów (powodując hipokaliemię, hiponatremię i zasadowicę hipochloremiczną). Chociaż hipokaliemia może powstać podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych, równoczesna terapia ramiprylem może zmniejszać tak wywołaną hipokaliemię. Ryzyko hipokaliemii jest największe u pacjentów 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 pacjentów z marskością wątroby. Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie magnezu z moczem, czego wynikiem może być hipomagnezemia.

Monitorowanie stężenia elektrolitów: hiperkaliemia

Odnotowano przypadki hiperkaliemii u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem leczniczym Tritace comb. Do grupy pacjentów ze zwiększonym ryzykiem hiperkaliemii należą osoby z niewydolnością nerek, osoby w wieku >70 lat, pacjenci z niekontrolowaną cukrzycą oraz osoby przyjmujące sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu, a także osoby odwodnione, osoby z ostrą niewydolnością serca lub zaostrzeniem przewlekłej niewydolności serca, osoby z kwasicą metaboliczną. Jeżeli

równoczesne stosowanie wyżej wymienionych substancji uznaje się za wskazane, należy regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Monitorowanie stężenia elektrolitów: hiponatremia

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem obserwowano występowanie zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone, SIADH) z późniejszą hiponatremią. U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z grupy ryzyka hiponatremii zaleca się regularne kontrolowanie stężenia sodu w surowicy.

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 stosowanie leków moczopędnych.

Hiperkalcemia

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

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano występowanie obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych i języka, z lub bez wystąpienia problemów z oddychaniem) może być zwiększone u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, takie jak inhibitory kinazy mTOR (ssaczy cel rapamycyny, ang. mammalian target of rapamycin), (np temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus) lub wildagliptyna lub inhibitory neprylizyny (NEP) (takie jak racekadotryl).

Jednoczesne stosowanie ramiprylu i skojarzenia sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.5).

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Tritace comb.

Należy podjąć niezbędne działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostać pod obserwacją przez przynajmniej 12 do 24 godzin. Pacjenta należy wypisać ze szpitala dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów.

Odnotowano przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem leczniczym Tritace comb (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występował ból brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez). Objawy obrzęku naczynioruchowego jelit ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE.

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych na jad owadów i inne alergeny zwiększa się pod wpływem zahamowania ACE. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Tritace comb przed odczulaniem.

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Tritace comb i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

Neutropenia i (lub) agranulocytoza

Do rzadko obserwowanych zaburzeń należą neutropenia i (lub) agranulocytoza oraz małopłytkowość i niedokrwistość. Opisywano również wystąpienie zahamowania czynności szpiku kostnego. Należy

kontrolować liczbę białych krwinek w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. W początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u wszystkich leczonych innymi lekami mogącymi wywoływać zmiany w morfologii krwi zaleca się częstsze wykonywanie badań kontrolnych (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Hydrochlorotiazyd, który jest sulfonamidem, może powodować idiosynkratyczną reakcję, powodując nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, ostrą przemijającą krótkowzroczność i ostrą jaskrę z zamkniętym kątem przesączania. Do objawów należą nagłe pogorszenie ostrości widzenia lub ból oka występujące zazwyczaj w ciągu kilku godzin do kilku tygodni od rozpoczęcia stosowania leku. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. W sytuacji wystąpienia powyżej opisanych objawów postępowaniem z wyboru jest możliwie jak najszybsze odstawienie hydrochlorotiazylu. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane mogą być wymagane natychmiastowe zabiegi medyczne lub chirurgiczne. Czynnikiem ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania może być uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Różnice etniczne

Obrzęk naczynioruchowy wywołany inhibitorami ACE występuje częściej w grupie pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych.

Tak jak pozostałe inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych, prawdopodobnie ze względu na większą częstość występowania nadciśnienia tętniczego z małą aktywnością reninową osocza w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Sportowcy

Hydrochlorotiazyd może powodować dodatni wynik testu antydopingowego.

Wpływ na metabolizm i układ endokrynnny

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. Pacjenci z cukrzycą mogą wymagać korygowania dawkowania insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących. Podczas terapii tiazydowymi lekami moczopędnymi może ujawnić się utajona klinicznie cukrzyca. Z leczeniem tiazydowymi lekami moczopędnymi wiąże się zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów. U niektórych pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne może wystąpić hiperurykemia lub objawy dny moczanowej.

Kaszel

Opisywano występowanie kaszlu w trakcie stosowania inhibitorów ACE. Zazwyczaj kaszel ten jest nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE należy brać pod uwagę w procesie diagnostyki różnicowej kaszlu.

Inne

Odczyny uczuleniowe mogą występować u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie, jak też u osób bez takiego obciążenia. Odnotowano możliwość zaostrzenia lub uczynnienie toczenia rumieniowatego układowego.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi należy często i dokładnie kontrolować.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej tabletkce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Przeciwwskazane skojarzenia

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i skojarzenia sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa to ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Nie należy rozpoczynać leczenia ramiprylem do 36 godzin po zastosowaniu ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem. Nie należy rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem do 36 godzin po zastosowaniu ostatniej dawki produktu leczniczego Tritace comb.

Pozaustrojowe zabiegi prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami, takie jak hemodializa lub hemofiltracja, z zastosowaniem niektórych błon wysoce przepuszczalnych (np. błony poliakrylonitrylowe) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości (LDL) z użyciem siarczanu dekstranu ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji anafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli przeprowadzenie powyższych zabiegów jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie innego typu błon dializacyjnych lub leków przeciwnadciśnieniowych z innej grupy.

Środki ostrożności

Sole potasu, heparyna, leki moczopędne oszczędzające potas i inne substancje czynne zwiększające stężenie potasu w osoczu (w tym antagoniści receptora angiotensyny II, trimetoprim, również występujący w produktach złożonych z sulfametoksazolem, takrolimus, cyklosporyna): może wystąpić hiperkaliemia, dlatego wymagane jest ściśle kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki moczopędne) i inne substancje mogące obniżać ciśnienie krwi (np. azotany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki znieczulające, ostre zatrucie alkoholem, baklofen, alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulosyna, terazosyna): można przewidywać

zwiększenie ryzyka niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.2, część dotycząca leków moczopędnych).

Sympatykomimetyki i inne substancje wazopresyjne (epinefryna), które mogą zmniejszać hipotensyjne działanie ramiprylu: należy kontrolować ciśnienie tętnicze. Ponadto, działanie sympatomimetyków wazopresyjnych może być osłabione przez hydrochlorotiazyd.

Allopurynol, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, prokainamid, cytostatyki i inne substancje mogące wpływać na liczbę krwinek: zwiększają prawdopodobieństwo reakcji hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Sole litu: wydalanie litu może być zmniejszone przez inhibitory ACE, dlatego może wystąpić nasilone działanie toksyczne litu. Należy kontrolować stężenie litu. Równoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększać ryzyko toksyczności litu i nasilać ryzyko już zwiększone z powodu stosowania inhibitorów ACE. Nie zaleca się więc jednoczesnego stosowania ramiprylu i hydrochlorotiazydu z litem.

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy: należy uwzględnić możliwość zmniejszenia przeciwnadciśnieniowego działania produktu leczniczego Tritace comb. Co więcej, jednoczesne leczenie inhibitorami ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu we krwi.

Doustne leki przeciwzakrzepowe: działanie leków przeciwzakrzepowych może być osłabione podczas równoczesnego stosowania hydrochlorotiazydu.

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

Preparaty naparstnicy, substancje czynne wydłużające odstęp QT i leki przeciwarrytmiczne: ich działanie proarytmiczne może zwiększać się, a działanie przeciwarrytmiczne – zmniejszać w wyniku zaburzeń elektrolitowych (np. hipokaliemia, hipomagnezemia).

Metyldopa: możliwość wystąpienia hemolizy.

Cholestyramina lub inne wymienniki jonowe podawane doustnie: zmniejszenie wchłaniania hydrochlorotiazydu. Leki moczopędne będące pochodnymi sulfonamidu należy przyjmować co najmniej godzinę przed takimi produktami leczniczymi lub 4 do 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 zwiększenia stężenia wapnia w surowicy; w związku z czym tacy pacjenci wymagają dokładnej kontroli stężenia wapnia.

Karbamazepina: ryzyko hiponatremii na skutek sumującego się działania z hydrochlorotiazydem.

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

Penicylina: hydrochlorotiazyd wydalany jest w kanalikule dystalnym i zmniejsza wydalanie penicyliny.

Chinina: hydrochlorotiazyd zmniejsza wydalanie chininy.

Heparyna: możliwy wzrost stężenia potasu w surowicy.

Inhibitory kinazy mTOR lub wildagliptyna: U pacjentów jednocześnie przyjmujących leki, takie jak: inhibitory kinazy mTOR (np.: temsyrolimus, ewerolimus, syrolimus) lub wildagliptyna występuje zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia (patrz punkt 4.4).

Inhibitory neprylizyny (NEP): W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE oraz inhibitorów obojętnej endopeptydazy (ang. neutral endopeptidase, NEP), takich jak racekadotryl, zgłaszano zwiększenie ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Sakubitryl w skojarzeniu z walsartanem: Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i skojarzenia sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa to ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tritace comb w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie jest przeciwwskazane w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkt 4.3).

Dowody epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po narażeniu zarodka na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są przekonujące; tym niemniej nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznawana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę zalecana jest zmiana sposobu leczenia przeciwnadciśnieniowego na taki, którego bezpieczeństwo stosowania w okresie ciąży zostało potwierdzone. Po rozpoznaniu ciąży należy niezwłocznie odstawić lek z grupy inhibitorów ACE i jeśli to niezbędne należy rozpocząć terapię innymi produktami leczniczymi.

Narażenie płodu na inhibitor ACE/antagonistę receptora angiotensyny II (AIIRA) w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży prowadzi do toksycznego działania na płód ludzki (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”). Jeśli w okresie od początku drugiego trymestru ciąży dojdzie do narażenia na inhibitory ACE, należy przeprowadzić badanie ultrasonograficzne oceniające czynność nerek i oceniające kości czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE w okresie ciąży należy starannie obserwować w kierunku niedociśnienia, skąpomoczu i hiperkaliemii (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd, w przypadku długotrwałego narażenia podczas trzeciego trymestru ciąży, może powodować niedokrwienie płodowo-łożyskowe i ryzyko opóźnienia rozwoju płodu. Ponadto odnotowano rzadkie przypadki hipoglikemii i małopłytkowości u noworodków narażonych na hydrochlorotiazyd w okresie bliskim porodu. Hydrochlorotiazyd może zmniejszać objętość osocza, jak również maciczno-łożyskowy przepływ krwi.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Tritace comb jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią.

Ramipryl i hydrochlorotiazyd przenikają do mleka matki w takim stopniu, że mogą oddziaływać na niemowlę karmione piersią w przypadku stosowania przez kobietę terapeutycznych dawek ramiprylu i hydrochlorotiazylu. Brak wystarczających danych dotyczących stosowania ramiprylu w okresie karmienia piersią ani innych leków o lepiej ustalonych dopuszczalnych profilach bezpieczeństwa w tym okresie, zwłaszcza w odniesieniu do noworodków i wcześniaków. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka ludzkiego. Stosowanie tiazydów w okresie karmienia piersią było związane 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 leczniczego Tritace comb, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie, biorąc pod uwagę znaczenie leczenia dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre działania niepożądane (np. objawy obniżenia ciśnienia krwi, takie jak zawroty głowy) mogą zaburzać zdolność koncentracji i reakcji pacjenta. Zatem stwarzają ryzyko w sytuacjach, gdzie takie zdolności mają szczególne znaczenie (np. prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn). Może to wystąpić zwłaszcza na początku leczenia lub przy zamianie na inne leczenie. Po pierwszej dawce lub po zwiększeniu dawkowania zaleca się pacjentowi, aby przez kilka godzin nie prowadził pojazdu ani nie obsługiwał maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa skojarzenia ramipryl + hydrochlorotiazyd obejmuje działania niepożądane występujące w związku z niedociśnieniem tętniczym 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 reakcja anafilaktyczna, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie odczyny skórne oraz neutropenia i (lub) agranulocytoza.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych została określona zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

	Często	Niezbym często	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry* (rak podstawnkomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry) *nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry: na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		zmniejszenie liczby leukocytów, zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość		niewydolność szpiku kostnego, neutropenia, w tym agranulocytoza, pancytopenia, eozynofilia zaęszczenie krwi na skutek odwodnienia
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcja anafilaktyczna lub rzekomoanafilaktyczne spowodowane przez ramipryl, albo reakcja anafilaktyczna na hydrochlorotiazyd, wzrost miana przeciwciał przeciwjądrowych
Zaburzenia endokrynologiczne				zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	niedostateczna kontrola cukrzycy, zmniejszenie tolerancji glukozy, zwiększenie stężenia glukozy, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, nasilenie dny moczanej, zwiększenie stężenia cholesterolu i (lub) triglicerydów we krwi	anoreksja, zmniejszenie apetytu hipokaliemia, pragnienie spowodowane przez hydrochlorotiazyd	zwiększenie stężenia potasu we krwi spowodowane przez ramipryl	zmniejszenie stężenia sodu we krwi glikozuria, zasadowica metaboliczna, hipochloremia, hipomagnezemia, hiperkalcemia, odwodnienie spowodowane przez hydrochlorotiazyd

	spowodowane przez hydrochlorotiazyd			
Zaburzenia psychiczne		obniżony nastrój, apatia, lęk, nerwowość, zaburzenia snu, w tym senność		spłątanie, niepokój, zaburzenia uwagi
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	zawroty głowy pochodzenia obwodowego, parestezje, drżenie, zaburzenia równowagi, uczucie pieczenia, zaburzenia smaku, brak czucia smaku		niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienny i przemijający napad niedokrwienny (ang. Transient Ischaemic Attack, TIA), zaburzenia sprawności psychoruchowej, omamy węchowe
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek		widzenie w kolorze żółtym, zmniejszenie wytwarzania łez powodowane przez hydrochlorotiazyd, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra jaskra wtórna z zamkniętym kątem przesączania i (lub) ostra krótkowzroczność powodowana przez hydrochlorotiazyd
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne		zaburzenia słuchu
Zaburzenia serca		niedokrwienie mięśnia serca, w tym dławica piersiowa, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęki obwodowe		zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze, hipotonia ortostatyczna, omdlenia, nagłe zaczerwienienie twarzy		zakrzepica na skutek ciężkiego odwodnienia, zwężenie naczyń krwionośnych, hipoperfuzja tkanek, objaw Raynauda, zapalenie naczyń krwionośnych

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel nieproduktywny z łaskotaniem w gardle, zapalenie oskrzeli	zapalenie zatok przynosowych, duszność, niedrożność nosa z powodu przekrwienia błony śluzowej	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)	skurcz oskrzeli, w tym zaostrenie astmy alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, niekardiogeny obrzęk płuc spowodowany przez hydrochlorotiazyd
Zaburzenia żołądka i jelit		zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, dyspepsja, niężył 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 (odnotowano wyjątkowo rzadkie przypadki zgonu pacjentów leczonych inhibitorami ACE), wzrost aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczyń ruchomych jelita cienkiego zapalenie ślinianek spowodowane przez hydrochlorotiazyd
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (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, żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie hepatocytów
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		obrzęk naczyń ruchomych: niedrożność dróg oddechowych w wyniku obrzęku naczyń ruchomych może w wyjątkowych przypadkach doprowadzić do zgonu; zapalenie skóry podobne do łuszczycy, nadmierna potliwość, wysypka, w szczególności plamisto-grudkowa, świąd, łysienie		toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa–Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrenie łuszczycy, złuszczone zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło słoneczne, oddzielenie się płytki paznokciowej od łożyska, pęcherzykowata lub liszajowata osutka skórna lub wykwyty na błonach śluzowych, pokrzywka toczeń rumieniowaty układowy (SLE) spowodowany przez hydrochlorotiazyd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle mięśni		bóle stawów, skurcze mięśni osłabienie mięśniowe, sztywność mięśniowo-szkieletowa, tężyczka spowodowana przez hydrochlorotiazyd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększenie diurezy, zwiększenie stężenia mocznika i (lub) kreatyniny we krwi		nasilenie wcześniej występującego białkomoczu śródmiąższowe zapalenie nerek spowodowane przez hydrochlorotiazyd
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		przemijająca impotencja erekcyjna		obniżenie libido, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, astenia	ból w klatce piersiowej, gorączka		

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu może wywołać ostre zatrzymanie moczu u pacjentów predysponowanych (np. z rozrostem gruczołu krokowego).

Postępowanie

Pacjenta należy dokładnie monitorować oraz poddać leczeniu objawowemu i wspomagającemu. Stосуje się głównie detoksykację (płukanie żołądka, podanie środków absorbujących) i przywrócenie stabilności hemodynamicznej, w tym podanie agonistów receptorów alfa₁-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: Połączenia inhibitorów konwertazy angiotensyny z lekami moczopędnymi, ramipryl w skojarzeniu z lekami moczopędnymi, kod ATC C09BA05.

Mechanizm działania

Ramipryl

Ramiprylat, czynny metabolit proleku – ramiprylu, hamuje enzym karboksypeptydazę dipeptydylową I (synonimy: konwertaza angiotensyny; kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach przekształcenie angiotensyny I do czynnej substancji zwężającej naczynia krwionośne – angiotensyny II, jak również rozpad bradykininy, substancji o działaniu rozszerzającym naczynia. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozpadu bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń krwionośnych.

Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Średnia odpowiedź na monoterapię inhibitorami ACE jest mniejsza u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i małą aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów pozostałych ras.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tej grupy leków moczopędnych nie jest w pełni poznany. Hamują one wchłanianie zwrotne sodu i chlorków w kanaliku dystalnym. Zwiększonemu wydalaniu nerkowemu tych jonów towarzyszy zwiększenie 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.

Działanie farmakodynamiczne

Ramipryl

Podawanie ramiprylu prowadzi do znacznego zmniejszenia oporu w obwodowych naczyniach tętniczych. Nie stwierdza się dużych zmian w przepływie osocza przez nerki ani we współczynniku przesączania kłębuszkowego (GFR). Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do zmniejszenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej bez wyrównawczego zwiększenia częstości pracy serca.

U większości pacjentów działanie hipotensyjne po podaniu pojedynczej dawki leku jest stwierdzane po upływie 1 do 2 godzin od doustnego przyjęcia produktu leczniczego. Maksymalne działanie po przyjęciu pojedynczej dawki występuje zwykle w ciągu 3 do 6 godzin od doustnego przyjęcia produktu leczniczego. Hipotensyjne działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe w przypadku terapii ciągłej ramiprylem występuje zwykle w ciągu 3 do 4 tygodni. Wykazano, że w przypadku terapii długotrwałej (trwającej 2 lata) utrzymuje się działanie hipotensyjne.

Nagłe zaprzestanie przyjmowania ramiprylu nie wywołuje nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego z odbicia.

Hydrochlorotiazyd

Po podaniu hydrochlorotiazylu początek diurezy występuje w ciągu dwóch godzin, maksymalne działanie – po około czterech godzinach i działanie utrzymuje się przez około 6 do 12 godzin. Początek działania obniżającego ciśnienie tętnicze występuje po 3 do 4 dniach i działanie może utrzymywać się do 7 dni po odstawieniu leku.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Równoczesne podawanie ramiprylu i hydrochlorotiazylu

W badaniach klinicznych stwierdzono, że takie skojarzenie powoduje większe obniżenie ciśnienia tętniczego niż stosowanie każdego z leków w monoterapii. Przepuszczalnie dzięki blokadzie układu renina-angiotensyna-aldosteron, skojarzenie ramiprylu z hydrochlorotiazylidem powoduje odwrócenie utraty potasu związanej z tego typu lekami moczopędnymi. Skojarzenie inhibitora ACE z tiazydowym lekiem moczopędnym wywołuje wpływ synergiczny na ciśnienie krwi oraz zmniejsza ryzyko hipokaliemii powodowanej przez sam lek moczopędny.

Podwójna blokada układu Renina-Angiotensyna-Aldosteron (RASS)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\,000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano

633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ramipryl

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego; stężenia maksymalne ramiprylu w osoczu osiągane są w ciągu jednej godziny. Poziom wchłaniania, określony na podstawie wchłaniania zwrotnego z moczu, wynosi przynajmniej 56% i obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym nie wpływa istotnie na jego wartość. Biodostępność aktywnego metabolitu ramiprylatu po doustnym podaniu 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%. Stężenia maksymalne ramiprylatu, jedyne aktywnego metabolitu ramiprylu są osiągane po 2 do 4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu podczas stosowania zwyczajowych dawek ramiprylu raz na dobę jest osiągany około 4. dnia leczenia.

Dystrybucja

Wiązanie ramiprylu z białkami osocza wynosi 73%, a ramiprylatu około 56%.

Metabolizm

Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylatu, a następnie do estru diektopiperazynowego, kwasu diektopiperazynowego i glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Eliminacja

Metabolity są wydalane głównie przez nerki.

Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Ramiprylat, ze względu na silne, wysycalne wiązanie z ACE oraz powolną dysocjację od enzymu, cechuje się przedłużoną fazą końcowej eliminacji przy bardzo małych stężeniach w osoczu.

Po wielokrotnych dawkach ramiprylu przyjmowanych raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13 do 17 godzin dla dawek 5 mg do 10 mg, jest dłuższy w przypadku mniejszych dawek 1,25 mg do 2,5 mg. Różnica jest związana ze zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej ramiprylu nie wykrywa się ramiprylu i jego metabolitu w mleku kobiecym. Tym niemniej wpływ wielokrotnego podawania nie jest znany.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Nerkowe wydzielanie ramiprylatu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Prowadzi to do zwiększonego stężenia ramiprylatu w osoczu, zmniejszającego 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 jest opóźniony, ze względu na obniżoną aktywność esteraz wątrobowych. Stężenie ramiprylu w osoczu w tej grupie pacjentów zwiększa się. Stężenia maksymalne ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różnią się od stężeń stwierdzanych 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 do 5 godzin.

Dystrybucja

Białka osocza wiążą 40% hydrochlorotiazydu.

Metabolizm

Hydrochlorotiazyd ulega minimalnemu, nieznaczącemu metabolizmowi wątrobowemu.

Eliminacja

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

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

Ramipryl i hydrochlorotiazyd

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ramipryl + hydrochlorotiazyd

U szczurów i myszy skojarzenie ramiprylu i hydrochlorotiazydu nie powoduje ostrej toksyczności aż do dawki 10 000 mg/kg mc. Badania wpływu dawek wielokrotnych przeprowadzone na szczurach i małpach, wykazały jedynie zaburzenia równowagi elektrolitowej.

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.

Nie prowadzono badań nad działaniem mutagenym i rakotwórczym tego skojarzenia leków.

Ramipryl

Rozszerzone badania mutagenności z zastosowaniem różnych systemów testowych nie wykazały właściwości mutagennych ani genotoksycznych ramiprylu.

Długoterminowe badania na szczurach i myszach nie wykazały żadnego działania pronowotworowego.

Kanaliki nerkowe z komórkami oksyfilnymi i kanaliki z hiperplazją komórek oksyfilnych u szczurów są uważane za reakcję na zmiany funkcjonalne i zmiany morfologiczne, a nie na zmiany nowotworowe lub przednowotworowe.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd nie był genotoksyczny *in vitro* w teście Ames ocenającym mutagenność, prowadzonym na szczepach *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 i TA 1538 oraz w teście na obecność aberracji chromosomalnych w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese Hamster Ovary, CHO), ani *in vivo* w testach z użyciem chromosomów mysich komórek rozrodczych, chromosomów szpiku kostnego chomika chińskiego i genu recesywnej letalnej cechy sprzężonej z płcią u *Drosophila*. Pozytywne wyniki testów uzyskano jedynie w badaniu *in vitro* komórek CHO w teście wymiany chromatyd siostrzanych (ang. Sister Chromatid Exchange) (klastogenność) i w teście na mysich komórkach chłoniaka (ang. Mouse Lymphoma Cell) (mutagenność), stosując stężenie hydrochlorotiazydu od 43 to 1300 µg/ml, oraz w teście nondysjunkcji *Aspergillus nidulans* przy nieokreślonym stężeniu.

Dwuletnie badania dotyczące żywienia przeprowadzone na myszach i szczurach prowadzone pod zwierzchnictwem amerykańskiego Narodowego Programu Toksykologicznego (ang. National Toxicology Program, NTP) nie wykazały dowodów na rakotwórczy potencjał hydrochlorotiazynu u samic myszy (w dawkach do około 600 mg/kg/dobę) lub u samców i samic szczurów (w dawkach do około 100 mg/kg/dobę). NTP znalazł jednak niejednoznaczne dowody na działanie rakotwórcze na komórki wątroby u samców myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tritace 2,5 comb, Tritace 5 comb:

Hypromeloza

Skrobia kukurydziana modyfikowana

Celuloza mikrokryształiczna

Sodu stearylofumarat

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC pakowane w tekturowe pudełko.

Tritace 2,5 comb: opakowanie zawiera po 10, 14, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 60, 98, 99, 100, 300, 320 tabletek.

Tritace 5 comb: opakowanie zawiera po 10, 14, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 98, 99, 100, 300, 320 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi – Aventis Deutschland GmbH

Brüningstrasse 50

D – 65926 Frankfurt nad Menem

Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tritace 2,5 comb: 8853

Tritace 5 comb: 8854

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.07.2001 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01.12.2016 r.

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

07/2023