

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO, TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Austria	SANOFI-AVENTIS GMBH OSTERREICH SATURN Tower Leonard-Bernstein-Straße 10 A-1220 Vienna Austria	Tritazide 25 mg/125 mg Comprimidos Tritazide 5 mg/25 mg Comprimidos	2,5 mg /12,5 mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	HYPREN PLUS HYPREN PLUS FORTE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimidos	Oral
Bélgica	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem Bélgica	TRITAZIDE 5 mg – 25 mg, Comprimidos	5mg /25mg	Comprimido	Oral
Bulgária	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main, Alemanha	TRITACE 2.5 PLUS	2.5 mg /12.5mg	Comprimido	Oral
Bulgária	SANOFI-AVENTIS BULGARIA EOOD Alexandar Stamboliyski blvd. 103 office building Sofia Tower, fl. 8, Sofia 1303 Bulgária	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Chipre	SANOFI-AVENTIS CYPRUS LTD 14, Charalambou Mouskou street 2015 – Nicosia Chipre	TRIMATEC PLUS	5mg /25mg	Comprimido	Oral
República Checa	sanofi-aventis, s.r.o.	TRITAZIDE 2.5/12.5mg	2.5 mg /12.5mg	Comprimido	Oral

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Evropská 2590/33c 16000 Praha 6 República Checa	TRITAZIDE 5/25mg	5 mg/25mg		
Dinamarca	sanofi-aventis Denmark A/S Slotsmarken 13 2970 Hørsholm Dinamarca	TRIA TEC COMP	5mg/25mg	Comprimido	Oral
Estónia	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH 65926 Frankfurt am Main Alemanha	CARDACE COMP	2.5 mg /12.5mg	Comprimido	Oral
Estónia	SANOFI-AVENTIS ESTONIA OÜ Pärnu mnt. 139 E/2 11317 Tallinn Estónia	CARDACE PLUS	5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Finlândia	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Finlândia	CARDACE COMP	2.5 mg /12.5mg	Comprimido	Oral
França	SANOFI-AVENTIS France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris França	COTRIATEC	5mg/12.5mg	Comprimido	Oral
Alemanha	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Alemanha	Delix 2,5 plus Delix 5 plus	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Alemanha	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Alemanha	Ramilich comp 2.5 mg /12.5 mg Tabletten Ramilich comp 5 mg / 25 mg Comprimidoten	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Alemanha	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Alemanha	RamiWin comp 2.5 mg/12.5 mg Comprimidoten RamiWin comp 5 mg/25 mg Comprimidoten	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Alemanha	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Alemanha	Vesdil 2.5 Plus Vesdil 5 Plus	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Grécia	SANOFI-AVENTIS AEBE 348, Syggrou Avenue Building A 176-74 Kallithea Grécia	TRIA TEC PLUS TRIA TEC PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Hungria	SANOFI-AVENTIS PRIVATE CO LTD H-1045 Budapest Tó u. 1.-5. Hungria	TRITACE HCT 2.5/12.5 Comprimidota TRITACE HCT 5/25 Comprimidota	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Hungria	Zentiva HU Kft Népfürdo u.22 1138 Budapest Hungria	RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 5mg/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Islândia	-				
Irlanda	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanda	TRITAZIDE Tablets 2.5mg/12.5mg	2.5 mg /12.5mg	Comprimido	Oral
Itália	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Itália	TRIA TEC HCT 2.5 TRIA TEC HCT 5	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Itália	SANOFI-AVENTIS SPA	RAMIPRIL E	2.5 mg /12.5mg	Comprimido	Oral

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Itália	IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 5mg/25mg	5 mg/25mg		
Itália	AstraZeneca S.p.A Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (MI) Itália	UNIPRIL DIUR 2.5 mg + 12.5 mg compresse UNIPRILDIUR 5mg + 25 mg comprisse	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Itália	POLIFARMA SPA Viale dell'Arte 69 00144 Roma Itália	IDROQUARK IDROQUARK	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Letônia	-				
Lituânia	-				
Luxemburgo	Sanofi-aventis Bélgica Culliganlaan 1C 1831 Diegem Bélgica	TRITAZIDE	5mg /25mg	Comprimido	Oral
Malta	-				
Holanda	SANOFI-AVENTIS NETHERLANDS B.V. Kampenringweg 45 D-E (toren D en E) NL-2803 PE Gouda Holanda P.O. Box 2043 NL-2800 BD Gouda Holanda	TRITAZIDE Comprimidoten 5mg/25mg	5mg/25mg	Comprimido	Oral

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Noruega	-				
Polónia	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main Alemanha	TRITACE 2.5 COMB TRITACE 5 COMB	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Portugal	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	RAMICOR D 2.5 RAMICOR D 5	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Portugal	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	TRIA TEC COMPOSTO TRIA TEC COMPOSTO FORTE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Roméia	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Alemanha	TRITACE 2.5 PLUS TRITACE 5 PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
República Eslovaca	SANOFI-AVENTIS SLOVAKIA s.r.o., Žilinská 7-9 81105 Bratislava República Eslovaca	TRITAZIDE TRITAZIDE	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Eslovénia	SANOFI-AVENTIS D.O.O. Dunajska cesta 119 1000 Ljubljana Eslovénia	TRITAZIDE 2.5 5 mg/ 12,5 mg Comprimido TRITAZIDE 5 mg/ 25 mg Comprimido	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Espanha	-				

<u>Estado Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Suécia	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma Suécia	TRIA TEC COMP MITE TRIA TEC COMP	2.5 mg /12.5mg 5 mg /25mg	Comprimido	Oral
Reino Unido	-				

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE TRITAZIDE E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VIDE ANEXO I)

O Tritazide contém ramipril, um inibidor da enzima conversora da angiotensina (I-ECA) de segunda geração que não contém sulfidril, e hidroclorotiazida (HCTZ), um diurético tiazídico. O Tritazide foi incluído na lista de medicamentos para harmonização dos Resumos das Características do Medicamento (RCM), estabelecida pelo CMD(h) de acordo com o previsto no n.º 2 do artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, visto que o medicamento acima referido não apresenta o mesmo RCM em todos os Estados-Membros da UE, na Islândia e na Noruega.

Avaliação crítica

O CHMP avaliou várias áreas de dissonância a nível da informação sobre o medicamento relativa ao Tritazide, tendo sido adoptada uma versão revista da informação sobre o medicamento. As principais áreas de harmonização foram as seguintes:

4.1 Indicações terapêuticas

A combinação está indicada para o tratamento da hipertensão em todos os Estados-Membros onde se encontra licenciada, embora seja digno de nota o facto de se utilizar termos como hipertensão essencial, hipertensão arterial e hipertensão arterial essencial. O CHMP salientou que esta indicação está limitada à hipertensão essencial e que o posicionamento das indicações corresponde a uma terapêutica adjuvante quando cada uma das monoterapias não teve sucesso.

A combinação 2,5 mg /12,5 mg conduziu a uma maior redução na tensão arterial do que o tratamento com os componentes individuais, e a combinação de 5 mg/25 mg provocou um efeito terapêutico superior à duplicação da dose de ramipril para 10 mg.

Tendo em conta que não foram identificadas preocupações importantes no que respeita à segurança, eficácia e eventos clínicos adversos da combinação de ramipril/HCTZ em doentes que não apresentaram resposta à HCTZ e ao ramipril quando administrados isoladamente, o CHMP adoptou as duas redacções harmonizadas seguintes para as indicações:

-Tratamento da hipertensão

-Esta combinação de dose fixa está indicada para doentes cuja tensão arterial não é adequadamente controlada com ramipril ou hidroclorotiazida administrados isoladamente.

4.2 Posologia e modo de administração

Na maioria dos casos, a dose inicial é a mesma. Porém, existem diferenças no que respeita ao ajuste posológico subsequente (tanto em termos da frequência dos aumentos, como da dose máxima diária). Tendo em conta a escassez de dados de ensaios que avaliem os passos de ajuste posológico com a combinação, a posologia foi alterada. O CHMP adoptou a redacção harmonizada:

“A dose deve ser individualizada de acordo com o perfil do doente (vide secção 4.4) e o controlo da tensão arterial. A administração da combinação fixa de ramipril e hidroclorotiazida é habitualmente recomendada após o ajuste posológico de um dos componentes individuais.

TRITAZIDE e denominações associadas deve ser iniciado à dosagem mais baixa disponível. Caso seja necessário, a dose pode ser progressivamente aumentada para atingir a tensão arterial pretendida; as doses máximas diárias permitidas são de 10 mg de ramipril e 25 mg de hidroclorotiazida”

4.3 Contra-indicações

A maioria das contra-indicações estão relacionadas com a utilização de ramipril como componente do Tritazide. A essas contra-indicações são adicionadas as da HCTZ. No entanto, algumas contra-indicações da HCTZ referidas nalguns RCM locais não são propostas no RCM harmonizado.

Existiam outras contra-indicações nos RCM locais, tais como hipertensão aguda e aldosteronismo primário. Contudo, não se trata de contra-indicações, mas antes de não-indicações na Europa. O CHMP adoptou a redacção harmonizada relativa às contra-indicações:

- *Hipersensibilidade à substância activa ou a quaisquer outros inibidores da ECA (Enzima Conversora da Angiotensina), hidroclorotiazida, outros diuréticos tiazídicos, sulfonamidas ou quaisquer dos excipientes do TRITAZIDE e denominações associadas (vide secção 6.1).*
- *História de angioedema (hereditário, idiopático ou angiodema anterior provocado por inibidores da ECA ou AIIRAs).*
- *Tratamentos extracorporais que conduzam ao contacto do sangue com superfícies de carga negativa (vide secção 4.5)*
- *Estenose bilateral significativa da artéria renal ou estenose da artéria renal de um único rim operacional*
- *2.º e 3.º trimestre da gravidez (vide secção 4.4 e 4.6)*
- *Aleitamento (vide secção 4.6)*
- *Insuficiência renal grave com clearance de creatinina inferior a 30 ml/min em doentes não sujeitos a diálise*
- *Perturbações electrolíticas clinicamente relevantes, as quais podem piorar na sequência do tratamento com TRITAZIDE (vide secção 4.4)*
- *Insuficiência hepática grave, encefalopatia hepática*

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O CHMP incluiu, nesta secção, a advertência sobre hiperaldosteronismo primário, adoptando, por conseguinte, a seguinte redacção harmonizada: *“A combinação ramipril + hidroclorotiazida não representa um tratamento preferencial do hiperaldosteronismo primário. Caso ramipril + hidroclorotiazida sejam utilizados num doente com hiperaldosteronismo primário, é necessária uma monitorização cuidadosa da concentração plasmática de potássio”*.

O CHMP salientou igualmente a importância de inserir um parágrafo respeitante à tosse, em linha com as advertências relativas ao I-ECA previamente harmonizado, tendo concordado com a redacção seguinte:

“Têm sido observados casos de tosse com a utilização de inibidores da ECA. Caracteristicamente, a tosse é não produtiva, persistente e resolve-se após a interrupção da terapia. A tosse induzida por inibidores da ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse”

O CHMP adoptou igualmente uma redacção harmonizada no que respeita à gravidez e ao aleitamento nesta secção (vide RCM).

4.5 Interações

A lista de medicamentos que interagem ou podem interagir com o Tritazide é aceitável. O CHMP adoptou as interacções propostas nesta secção.

4.6 Gravidez e aleitamento

O CHMP recomendou uma contra-indicação apenas para o segundo e o terceiro trimestres de gravidez, em linha com a redacção do PhVWP sobre a utilização de I-ECA durante a gravidez. No entanto, a empresa não concordou com este ponto de vista e propôs uma contra-indicação durante toda a gravidez, com base em dados do registo relativo ao ramipril durante a gravidez.

O texto desta advertência acordado no PhVWP não encoraja nem propõe a utilização de inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez. Pelo contrário, quando for diagnosticada uma gravidez, o tratamento com inibidores da ECA tem de ser interrompido e, se for necessário, deve ser substituído por uma terapêutica anti-hipertensora alternativa logo que possível. Esta alteração no texto destina-se a assegurar que a interrupção imediata da gravidez não seja sugerida, a qual não é justificada pela experiência clínica recolhida até à data.

Em conclusão, o CHMP adoptou uma redacção harmonizada em conformidade com as recomendações do PhVWP sobre a utilização de I-ECA durante a gravidez: *“Não é recomendado o*

uso de Tritazide durante o primeiro trimestre de gravidez (vide secção 4.4). O uso de Tritazide está contra-indicado durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez (vide secção 4.3). As indicações epidemiológicas, relativas ao risco de teratogenicidade na sequência de exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre da gravidez, não foram conclusivas; no entanto, não pode ser excluído um ligeiro aumento do risco. A não ser que a terapêutica continuada com inibidores da ECA seja considerada essencial, as doentes que estejam a planear engravidar devem mudar para tratamentos anti-hipertensores alternativos que tenham um perfil de segurança estabelecido para uso durante a gravidez. Quando for diagnosticada uma gravidez, o tratamento com inibidores da ECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deve ser iniciada uma terapêutica alternativa.

É conhecido que a exposição à terapêutica com inibidores da ECA / antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II), durante o segundo e o terceiro trimestres, induz fetotoxicidade humana (função renal diminuída, oligoâmnios, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercalemia). (Vide também a secção 5.3 “Dados de segurança pré-clínica”). Recomendam-se exames de ultra-sons à função renal e ao crânio se tiver ocorrido exposição a um inibidor da ECA a partir do segundo trimestre da gravidez. Os bebés cujas mães tenham tomado inibidores da ECA devem ser cuidadosamente observados para detecção de casos de hipotensão, oligúria e hipercalemia (vide também secções 4.3 e 4.4)”.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO

Considerando que:

- o âmbito da consulta foi a harmonização dos Resumos das Características do Medicamento, da rotulagem e do folheto informativo.

- os Resumos das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica no seio do Comité,

o CHMP recomendou a alteração da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III relativamente ao Tritazide e denominações associadas (*vide* Anexo I).

ANEXO III

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

1. NOME DO MEDICAMENTO

TRITAZIDE e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg/12,5 mg comprimidos
TRITAZIDE e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg/12,5 mg comprimidos
TRITAZIDE e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg/25 mg comprimidos

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão.

Esta associação de dose fixa está indicada em doentes que não estão adequadamente controlados com ramipril ou hidroclorotiazida administrados isoladamente.

4.2 Posologia e modo de administração

Via oral.

A administração de TRITAZIDE é recomendada em toma única diária, à mesma hora do dia, geralmente de manhã.

TRITAZIDE pode ser tomado antes, com, ou após as refeições, porque a ingestão de alimentos não altera a sua biodisponibilidade (ver secção 5.2).

TRITAZIDE tem de ser engolido com líquido. Não deve ser partido ou mastigado.

Adultos

A dose deve ser individualizada de acordo com o perfil do doente (ver secção 4.4) e do controlo da pressão sanguínea. Geralmente é recomendada a administração da associação fixa de ramipril e hidroclorotiazida após a titulação da dose com um dos componentes individuais.

A administração de TRITAZIDE deve ser iniciada com a dose mais baixa disponível. Se necessário, a dose pode ser aumentada progressivamente de forma a alcançar a pressão sanguínea alvo; as doses máximas diárias permitidas são de 10 mg de ramipril e 25 mg de hidroclorotiazida.

Populações especiais

Doentes tratados com diuréticos

Em doentes tratados concomitantemente com diuréticos, recomenda-se alguma precaução, uma vez que poderá ocorrer hipotensão na sequência do início do tratamento. Deve considerar-se a redução da dose ou a descontinuação do diurético antes de se iniciar o tratamento com TRITAZIDE.

Doentes com compromisso da função renal

TRITAZIDE está contra-indicado no compromisso da função renal grave devido ao seu componente hidroclorotiazida (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secção 4.3).

Os doentes com compromisso da função renal podem necessitar uma redução da dose de TRITAZIDE. Os doentes com níveis de depuração de creatinina entre os 30 e os 60 ml/min devem ser tratados apenas com a dose mais baixa da associação de dose fixa de ramipril e hidroclorotiazida após a administração de ramipril em monoterapia. As doses máximas permitidas por dia são de 5 mg de ramipril e de 25 mg de hidroclorotiazida.

Doentes com alteração da função hepática

Em doentes com compromisso da função ligeiro a moderado da função hepática, o tratamento com TRITAZIDE deve ser iniciado sob supervisão médica atenta, sendo as doses máximas diárias de 2,5 mg para o ramipril e 12,5 mg para a hidroclorotiazida.

TRITAZIDE está contra-indicado no compromisso da função hepática grave (ver secção 4.3).

Idosos

As doses iniciais devem ser mais baixas e subsequentemente a titulação da dose deve ser mais gradual devido a uma maior probabilidade de ocorrência de efeitos indesejáveis especialmente em doentes muito idosos e fragilizados.

População pediátrica

TRITAZIDE não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos devido a dados insuficientes de segurança e eficácia.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer outro inibidor da ECA (Enzima de Conversão da Angiotensina), à hidroclorotiazida, a outros diuréticos pertencentes ao grupo das tiazidas, às sulfonamidas ou a qualquer um dos excipientes de TRITAZIDE (ver secção 6.1).
- História de angioedema (hereditário, idiopático ou devido a angioedema prévio com inibidores da ECA ou ARAIIs)
- Tratamentos extracorporais que promovam o contacto do sangue com superfícies carregadas negativamente (ver secção 4.5).
- Estenose bilateral significativa da artéria renal ou estenose da artéria renal no caso de um único rim funcional
- 2º e 3º trimestre da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- Aleitamento (ver secção 4.6)
- Alteração grave da função renal com níveis de depuração da creatinina abaixo dos 30 ml/min em doentes que não efectuem diálise
- Alterações electrolíticas clinicamente significativas que possam agravar-se na sequência do tratamento com TRITAZIDE (ver secção 4.4)
- Alteração grave da função hepática, encefalopatia hepática

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Populações especiais

Gravidez: inibidores da ECA como por exemplo o ramipril, ou Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAIIs) não devem ser iniciados durante a gravidez. A menos que a terapia continuada com inibidor da ECA/ARAIIs seja considerada essencial, as doentes que planeiam engravidar devem ter o seu tratamento alterado para anti-hipertensores alternativos que possuam um perfil de segurança de utilização durante a gravidez estabelecido. Quando a gravidez for diagnosticada, o tratamento com inibidores da ECA/ARAIIs deve ser imediatamente interrompido e, se necessário, iniciada a terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

- *Doentes com maior risco de hipotensão*

- Doentes com o sistema renina-angiotensina-aldosterona fortemente activado

Os doentes com o sistema renina-angiotensina-aldosterona fortemente activado encontram-se em risco de diminuição aguda e pronunciada da pressão sanguínea e deterioração da função renal devido à inibição da ECA, especialmente quando lhes é administrado um inibidor da ECA ou um diurético concomitantemente pela primeira vez ou é efectuado um primeiro incremento de dose.

Uma activação significativa do sistema renina-angiotensina-aldosterona deve ser antecipada, sendo necessária vigilância médica, incluindo, monitorização da pressão sanguínea, por exemplo em:

- doentes com hipertensão grave
- doentes com insuficiência cardíaca congestiva descompensada
- doentes com impedimento do enchimento ou esvaziamento do ventrículo esquerdo hemodinamicamente relevante (p.ex., estenose da válvula mitral ou aórtica)
- doentes com estenose unilateral da artéria renal com um segundo rim funcional
- doentes com depleção salina ou de líquidos estabelecida ou que a possam vir a desenvolver (incluindo doentes que tomem diuréticos)
- doentes com cirrose hepática e/ou ascite
- doentes submetidos a uma cirurgia extensa ou durante a anestesia com agentes que provoquem hipotensão.

Geralmente, é recomendável proceder à correcção da desidratação, hipovolemia ou depleção salina antes de iniciar o tratamento (em doentes com insuficiência cardíaca, contudo, tais acções correctivas devem ser ponderadas cuidadosamente face ao risco de sobrecarga de volume).

Cirurgia

Recomenda-se que sempre que possível o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, como é o caso do ramipril, seja descontinuado um dia antes da cirurgia.

- Doentes em risco de isquemia cardíaca ou cerebral em caso de hipotensão aguda

A fase inicial do tratamento requer supervisão médica especial.

- *Hiperaldosteronismo primário*

A associação de ramipril + hidroclorotiazida não representa um tratamento de escolha para o hiperaldosteronismo primário. Caso o ramipril+hidroclorotiazida seja utilizado num doente com hiperaldosteronismo primário, torna-se então necessário efectuar uma monitorização cuidadosa do nível plasmático de potássio.

- *Doentes idosos*

Ver secção 4.2

- *Doentes com patologia hepática*

As alterações electrolíticas associadas à terapia com diuréticos, hidroclorotiazida incluída, podem causar encefalopatia hepática em doentes com patologia hepática.

Monitorização da função renal

A função renal deve ser avaliada antes e durante o tratamento e a dose ajustada especialmente durante as semanas iniciais do tratamento. É necessário efectuar uma monitorização particularmente cuidadosa em doentes com compromisso da função renal (ver secção 4.2). Existe um risco de compromisso da função da função renal, particularmente em doentes com insuficiência cardíaca congestiva ou após um transplante renal.

Compromisso da função renal

Em doentes com doença renal, as tiazidas podem precipitar a ocorrência de uremia. Os efeitos cumulativos da substância activa podem manifestar-se em doentes com comprometimento da função renal. No caso de se tornar evidente um compromisso progressivo da função renal, conforme

indiciado pelo aumento do azoto não proteico, torna-se necessária uma re-avaliação cuidadosa da terapia, considerando-se a possibilidade de descontinuação da terapia com diuréticos (ver secção 4.3).

Equilíbrio electrolítico

À semelhança do que acontece com qualquer doente a receber terapêutica com diuréticos, deve ser efectuada a intervalos apropriados, a determinação dos electrolitos séricos. As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem provocar desequilíbrio hidro-electrolítico (hipocaliemia, hiponatremia e alcalose hipoclorémica). Apesar de se poder estabelecer uma hipocaliemia com a utilização de diuréticos tiazídicos, a terapia concomitante com ramipril pode reduzir a hipocaliemia induzida por diuréticos. O risco de hipocaliemia é maior em doentes com cirrose hepática, em doentes com diurese rápida, em doentes aos quais estejam a ser administrados electrolitos inadequados e em doentes a receber terapia concomitantes com corticosteroides ou ACTH (ver secção 4.5). A primeira quantificação dos níveis plasmáticos de potássio deve ser levada a cabo no decorrer da primeira semana após o início do tratamento. Se forem detectados níveis baixos de potássio, é necessário proceder à devida correcção.

Pode ocorrer hiponatremia dilucional. A redução nos níveis de sódio pode inicialmente ser assintomática, sendo conseqüentemente necessário efectuar regularmente análises. As análises devem ser mais frequentes nos idosos e doentes com cirrose. As tiazidas demonstraram provocar um aumento da excreção urinária de magnésio, a qual poderá resultar em hipomagnesémia.

Hipercaliemia

Foi observada hipercaliemia em alguns doentes tratados com inibidores da ECA incluindo o TRITAZIDE. Os doentes em risco de desenvolverem hipercaliemia incluem aqueles com compromisso da função renal, idade (> 70 anos), diabetes mellitus não controlada, ou aqueles que utilizam sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio e outras substâncias activas que aumentam a quantidade de potássio no plasma ou situações como a desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica. Se a utilização concomitante dos agentes acima mencionados for considerada apropriada, recomenda-se a monitorização regular do potássio sérico (ver secção 4.5).

Encefalopatia Hepática

Os desequilíbrios electrolíticos causados pela terapia diurética incluindo a hidroclorotiazida, podem causar encefalopatia hepática em doentes com patologia hepática. Em caso de encefalopatia hepática o tratamento deve ser descontinuado imediatamente.

Hipercalcemia

A hidroclorotiazida estimula a reabsorção renal de cálcio e pode causar hipercaliemia. Poderá interferir com o teste da função da paratiróide.

Angioedema

Foi notificado angioedema em doentes tratados com inibidores da ECA incluindo o ramipril (ver secção 4.8).

Em caso de angioedema o TRITAZIDE deve ser descontinuado.

A terapia de emergência deve ser instituída de imediato. Os doentes devem ser mantidos em observação durante pelo menos 12 a 24 horas e ter alta médica após a resolução completa dos sintomas.

Foi notificado angioedema intestinal em doentes tratados com inibidores da ECA incluindo o TRITAZIDE (ver secção 4.8). Estes doentes apresentam dor abdominal (com ou sem náuseas ou vômitos).

Reacções anafilácticas durante a dessensibilização

A probabilidade e gravidade das reacções anafilácticas e anafilactóides ao veneno de insectos e outros alérgenos são incrementadas sob inibição da ACE. Deve considerar-se uma descontinuação temporária do TRITAZIDE antes de iniciar o processo de dessensibilização.

Neutropenia/agranulocitose

Foram muito raramente observados casos de neutropenia/agranulocitose e depressão da medula óssea. Recomenda-se a monitorização da contagem das células brancas sanguíneas de forma a permitir a detecção de uma possível leucopenia. É aconselhável uma monitorização mais frequente na fase inicial do tratamento e em doentes com comprometimento da função renal, doentes com doença do colagénio concomitante (ex.º lúpus eritematoso ou esclerodermia), e os que estejam a ser tratados com outros produtos medicinais que podem causar alterações no quadro sanguíneo (ver secções 4.5 e 4.8).

Diferenças étnicas

Os inibidores da ECA podem causar uma taxa mais elevada de angioedema em doentes de raça negra do que não pertencentes a esta raça.

Como quaisquer outros inibidores da ACE, o ramipril pode ser menos eficaz na diminuição da pressão sanguínea em indivíduos de raça negra do que em doentes que não pertençam a esta raça, possivelmente devido a uma maior prevalência de hipertensão associada a um nível de renina baixo na população de hipertensos de raça negra.

Atletas

A hidroclorotiazida pode induzir um resultado positivo nos testes analíticos anti-doping.

Efeitos metabólicos e endócrinos

A terapêutica com tiazidas pode reduzir a tolerância à glucose. Em doentes diabéticos, pode ser necessário o ajuste da dose de insulina ou de medicamentos hipoglicemiantes orais. Durante a terapia com tiazidas, uma diabetes mellitus latente pode começar a manifestar-se.

Foram associados aumentos dos níveis de colesterol e de triglicéridos à terapêutica com diuréticos tiazídicos. Nalguns doentes tratados com diuréticos tiazídicos pode ocorrer hiperuricémia ou os doentes podem desenvolver gota.

Tosse

Foi notificada tosse relacionada com a utilização de inibidores da ECA. Caracteristicamente esta tosse é não produtiva, persistente e desaparece após a interrupção da terapêutica. A tosse induzida pelos inibidores da ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Outros

Podem ocorrer reacções de hipersensibilidade em doentes com ou sem história de alergia ou asma brônquica. Foi relatada a possibilidade de exacerbação ou activação de lúpus eritematoso sistémico.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Associações contra-indicadas

Os tratamentos extracorporais tais como a diálise ou a hemofiltração com certas membranas de alto débito (ex.º membranas de poliacrilonitrilo) e aferese de lipoproteína de baixa densidade com sulfato de dextrano que promovam o contacto do sangue com superfícies carregadas negativamente são contra-indicadas devido ao risco de reacções anafilactóides graves (ver secção 4.3). Se este tipo de tratamento for necessário, deve considerar-se a utilização de um tipo diferente de membrana de diálise ou de uma classe diferente de agente anti-hipertensor.

Precauções de utilização

Sais de potássio, heparina, diuréticos poupadores de potássio e outras substâncias activas que aumentam o potássio plasmático (incluindo antagonistas da Angiotensina II, trimetoprim, tacrolimus, ciclosporina):

Pode ocorrer hipercaliemia; consequentemente é necessário efectuar uma monitorização cuidada dos níveis de potássio séricos.

Agentes anti-hipertensores (ex.º diuréticos) e outras substâncias que podem diminuir a pressão sanguínea (ex.º nitratos, antidepressivos tricíclicos, anestésicos, consumo agudo de álcool, baclofeno, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tansulosina, terazosina): Deve ser antecipado o risco de potenciação da hipertensão (ver secção 4.2 referente aos diuréticos).

Simpaticomiméticos vasopressores e outras substâncias (epinefrina) que podem reduzir o efeito anti-hipertensor do ramipril: Recomenda-se a monitorização da pressão sanguínea.

Alopurinol, imunossuppressores, corticosteróides, procainamida, citostáticos e outras substâncias que podem alterar o hemograma. Existe uma maior probabilidade de reacções hematológicas (ver secção 4.4).

Sais de lítio: Os inibidores da ECA podem diminuir a excreção de lítio, tendo como consequência o aumento da toxicidade do lítio. Os níveis séricos de lítio devem ser monitorizados. O uso concomitante de diuréticos tiazídicos pode aumentar o risco de toxicidade do lítio e intensificar a toxicidade do lítio já aumentada pelos inibidores da ECA. Consequentemente não é recomendada a administração da associação de ramipril e hidroclorotiazida concomitantemente com lítio.

Agentes antidiabéticos incluindo insulina: Podem ocorrer reacções hipoglicémicas. A hidroclorotiazida pode atenuar o efeito dos medicamentos antidiabéticos. Consequentemente recomenda-se uma monitorização particularmente cuidadosa dos níveis de glucose no sangue durante a fase inicial da co-administração destes medicamentos.

Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e ácido acetilsalicílico: Deve ser antecipada a redução do efeito anti-hipertensor do TRITAZIDE. Para além disso a administração concomitante de tratamento com um inibidor da ECA e AINEs podem exercer um risco aumentado da deterioração da função renal e aumento do potássio.

Anticoagulantes orais: o efeito anticoagulante pode ser diminuído devido à utilização concomitante de hidroclorotiazida.

Corticosteróides, ACTH, anfotericina B, carbenoxolona, quantidades elevadas de alcaçuz, laxantes (em caso de utilização prolongada), e outros caliuréticos ou agentes poupadores do potássio plasmático: aumento do risco da hipocaliemia.

Preparações de digitálicos, substâncias activas que prolongam o intervalo QT e antiarrítmicos: a sua toxicidade pró-arrítmica pode ser aumentada ou o seu efeito antiarrítmico diminuído na presença de alterações electrolíticas (ex.º hipocaliemia, hipomagnesemia).

Metildopa: Possibilidade de ocorrência de hemólise.

Colesteramina e outros trocadores de iões de administração entérica: redução da absorção da hidroclorotiazida. Os diuréticos semelhantes às sulfonamidas devem ser tomados pelo menos uma hora antes ou quatro a seis horas depois destes medicamentos.

Relaxantes musculares derivados do curare: Possível prolongamento e intensificação do efeito relaxante muscular.

Sais de cálcio e produtos medicinais que incrementam o cálcio plasmático: Deve ser antecipado um aumento da concentração sérica de cálcio no caso da administração concomitante de hidroclorotiazida; consequentemente é necessário efectuar uma monitorização cuidadosa dos níveis de cálcio séricos.

Carbamazepina: risco de hiponatremia devido ao efeito aditivo com a hidroclorotiazida.

Meios de contraste contendo iodo: em caso de desidratação induzida por diuréticos, hidroclorotiazida

incluída, existe um aumento do risco de compromisso da função renal aguda, principalmente com a utilização de doses elevadas de meios de contraste contendo iodo.

Penicilina: a hidroclorotiazida é excretada no túbulo distal e reduz a excreção da penicilina.

Quinina: a hidroclorotiazida reduz a excreção da quinina.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não é recomendada a administração de TRITAZIDE durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4) e é contra-indicada durante o segundo e terceiros trimestres da gravidez (ver secção 4.3).

As evidências epidemiológicas referentes ao risco de teratogenicidade na sequência da exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre da gravidez não foram conclusivas; no entanto não é de excluir um pequeno aumento deste risco. Caso a terapêutica continuada com inibidores da ECA sejam considerada essencial, os doentes que planeiam engravidar devem ter a sua terapêutica alterada para um tratamento anti-hipertensor alternativo que tenha um perfil de segurança de utilização durante a gravidez estabelecido. Quando for diagnosticada a gravidez, o tratamento com inibidores da ECA deve ser imediatamente interrompido e, caso seja apropriado, iniciada uma terapêutica alternativa. A exposição a terapêutica com inibidor da ECA / Antagonistas do Receptor da Angiotensina II (ARAI) durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez pode induzir fetotoxicidade humana (diminuição da função renal, oligohidramnios, atraso da ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (compromisso da função renal, hipotensão, hipercaliemia). (Ver também a secção 5.3 “Dados de segurança pré-clínica”). Caso a exposição a inibidores da ECA tenha ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a verificação da função renal e do crânio por ultrassonografia. Os recém nascidos cujas mães tenham tomado inibidores da ECA devem ser observados cuidadosamente para despistar casos de hipotensão, oligúria e hipercaliemia (ver também secções 4.3 e 4.4).

Em casos de exposição prolongada, durante o terceiro trimestre da gravidez, a hidroclorotiazida pode causar isquemia feto-placentária e risco de atrasos do crescimento. Foram também notificados casos raros de hipoglicemia e trombocitopenia em neonatos expostos na fase final da gravidez. A hidroclorotiazida pode reduzir o volume plasmático bem como o fluxo sanguíneo uteroplacentário.

O TRITAZIDE está contra-indicado durante o aleitamento.

O ramipril e a hidroclorotiazida são excretados no leite materno em tal quantidade que é provável a ocorrência de efeitos no lactente se as doses terapêuticas de ramipril e hidroclorotiazida forem administradas a mulheres a amamentar. Não existe suficiente informação disponível relativa à utilização de ramipril durante o aleitamento, sendo preferível a administração de tratamentos alternativos com melhor perfil de segurança estabelecido durante o aleitamento, especialmente enquanto decorrer a amamentação de um recém nascido ou de um prematuro. A hidroclorotiazida é excretada no leite humano. A utilização de tiazidas foi associada à diminuição ou até mesmo supressão da produção de leite durante o período de aleitamento. Pode ocorrer hipersensibilidade aos medicamentos derivados das sulfonamidas, hipocaliemia e icterícia nuclear. Devido à possibilidade de ambos os fármacos induzirem reacções adversas graves nas crianças amamentadas, deve tomar-se uma decisão relativamente à interrupção do aleitamento ou da terapêutica, tendo em consideração a importância desta terapêutica para a mãe.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Alguns efeitos adversos (por ex.º sintomas de diminuição da pressão arterial como as tonturas) podem diminuir a capacidade de concentração e reacção do doente e, conseqüentemente, constituírem um risco nas situações em que estas capacidades são particularmente importantes (por ex.º conduzir ou utilizar máquinas).

Esta situação pode ocorrer especialmente no início do tratamento, ou quando se procede à alteração a partir de outras preparações. Durante várias horas após a administração da primeira dose ou dos aumentos subsequentes de dose não é aconselhável conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

O perfil de segurança do ramipril + hidroclorotiazida inclui reacções adversas que ocorrem no contexto da hipotensão e/ou depleção de líquidos devido ao aumento da diurese. A substância activa ramipril pode induzir tosse seca persistente, enquanto que a substância activa hidroclorotiazida pode induzir o agravamento do metabolismo da glucose, lípidos e ácido úrico. As duas substâncias activas têm efeitos inversos na concentração plasmática de potássio. As reacções adversas graves incluem angioedema ou reacções anafilácticas, compromisso da função renal ou hepática, pancreatite, reacções cutâneas graves e neutropenia/agranulocitose.

A frequência das reacções adversas é definida utilizando a seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecidos (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

	Frequentes	Pouco frequentes	Muito raros	Desconhecidos
Cardiopatias		Isquémia do miocárdio incluindo angina de peito, taquicardia, arritmia, palpitações, edema periférico		Enfarte do miocárdio
Doenças do sangue e do sistema linfático		Diminuição das contagens de glóbulos brancos, diminuição do hematócrito, diminuição da hemoglobina, anemia hemolítica, diminuição da contagem plaquetária		Insuficiência da medula óssea, neutropenia incluindo agranulocitose, pancitopenia, eosinofilia. Hemoconcentração no contexto da depleção de fluidos
Perturbações do sistema nervoso	Cefaleias, tonturas	Vertigens, parestesia, tremor, perturbações do equilíbrio, sensação de queimadura, disgeusia, ageusia		Isquémia cerebral incluindo AVC isquémico e ataque isquémico transitório, diminuição das capacidades psicomotoras, parosmia
Afecções oculares		Alterações da visão incluindo visão turva, conjuntivite		Xantopsia, diminuição da lacrimação associada à hidroclorotiazida
Afecções do ouvido e do labirinto		<i>Tinnitus</i>		Diminuição da audição
Doenças	Tosse irritativa não	Sinusite, dispneia,		Broncospasmo

respiratórias, torácicas e do mediastino	produtiva, bronquite	congestão nasal		incluindo agravamento da asma Alveolite alérgica, edema pulmonar não cardiogénico provocado pela hidroclorotiazida
Doenças gastrointestinais		Inflamação gastrointestinal, alterações digestivas, desconforto abdominal, dispepsia, gastrite, náusea, obstipação Gengivite causada pela hidroclorotiazida	Vómitos, estomatite aftosa, glossite, diarreia, dor do abdómen superior, boca seca	Pancreatite (foram reportados muito excepcionalmente casos de desfecho fatal com a utilização de inibidores da ECA), aumento das enzimas pancreáticas, angioedema do intestino delgado Sialoadenite associada à hidroclorotiazida
Doenças renais e urinárias		Compromisso da função renal incluindo compromisso da função renal aguda, aumento da excreção de urina, aumento da ureia no sangue, aumento da creatinina sanguínea		Agravamento de uma proteinúria pré-existente Nefrite intersticial associada à administração de hidroclorotiazida
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Angioedema: a obstrução das vias aéreas decorrente de angioedema, pode muito excepcionalmente ter um desfecho fatal; dermatite psoriasiforme, hiperhidrose, erupção cutânea, em particular maculo-papular, prurido, alopecia		Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, psoríase pênfiga agravada, dermatite exfoliativa, reacção de fotosensibilidade, onicolise, exantema ou enantema penfigóide ou liquenóide, urticária Lúpus eritematoso sistémico devido à hidroclorotiazida
Afecções musculoesqueléticas e do tecido conectivo		Mialgia		Artralgia, espasmos musculares Fraqueza músculo-esquelética, rigidez muscular, tetania

				causada pela hidroclorotiazida
Doenças do metabolismo e nutrição	Controlo inadequado da diabetes mellitus, diminuição da tolerância á glucose, aumento dos níveis sanguíneos de glucose, aumento dos níveis sanguíneos de ácido úrico, agravamento da gota, aumento do colesterol e/ou triglicéridos sanguíneos causado pela hidroclorotiazida	Anorexia, diminuição do apetite Diminuição da concentração de potássio no sangue, sede associada à hidroclorotiazida	Aumento da concentração de potássio no sangue causada pelo ramipril	Diminuição da concentração de sódio no sangue Glicosúria, alcalose metabólica, hipocloremia, hipomagnesemia, hipercalemia, desidratação causada pela hidroclorotiazida
Vasculopatias		Hipotensão, diminuição da pressão sanguínea ortostática, síncope, rubores		Trombose no contexto da depleção grave de líquidos, estenose vascular, hipoperfusão, fenómeno de Raynaud, vasculite
Perturbações gerais e alterações no local da administração	Fadiga, astenia	Dor no peito, pirexia		
Doenças do sistema imunitário				Reacções anafiláticas ou anafilactóides ao ramipril ou reacção anafiláctica à hidroclorotiazida, aumento do anticorpo antinuclear
Afecções hepatobiliares		Hepatite colestática ou citolítica (o desfecho fatal é muito excepcional), aumento das enzimas hepáticas e/ou aumento da bilirrubina conjugada Colecistite calculosa provocada pela hidroclorotiazida		Compromisso da função hepática aguda, icterícia colestática, lesões hepatocelulares

Doenças dos órgãos genitais e da mama		Impotência erétil temporária		Diminuição da libido, ginecomastia
Doenças psiquiátricas		Depressão, apatia, ansiedade, nervosismo, perturbações do sono incluindo sonolência		Confusão, agitação, alteração da capacidade de concentração

4.9 Sobredosagem

Os sintomas associados à sobredosagem com inibidores da ECA podem incluir vasodilatação periférica excessiva (com hipotensão marcada, choque), bradicardia, alterações electrolíticas, compromisso da função renal, arritmia cardíaca, alterações no estado de consciência incluindo coma, convulsões cerebrais, paresias e iléus paralítico.

Em doentes predipostos (por ex.º com hiperplasia prostática) a sobredosagem de hidroclorotiazida pode induzir a ocorrência de retenção urinária aguda.

O doente deve ser cuidadosamente monitorizado e o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

As medidas sugeridas incluem uma desintoxicação primária (lavagem gástrica, administração de adsorventes) e medidas para restabelecer a estabilidade hemodinâmica, incluindo a administração de um agonista alfa 1 adrenérgico ou de angiotensina II (angiotensinamida). O metabolito activo do ramipril, o ramiprilato, tem uma taxa baixa de remoção da circulação sistémica através de hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.2.1 Inibidores da enzima de conversão da angiotensina 3.4.1.1 Tiazidas e análogos, código ATC: C09BA05

Mecanismo de acção

Ramipril

O ramiprilato, o metabolito activo do pró-fármaco ramipril, inibe a enzima dipeptidilcarboxipeptidase I (sinónimos: enzima conversora da angiotensina, quinase II). Esta enzima cataliza a conversão no plasma e tecidos da angiotensina I na substância vasoconstritora activa angiotensina II, bem como a degradação do vasodilatador activo bradicinina. A redução da formação da angiotensina II e a inibição da decomposição da bradicinina provoca vasodilatação.

Como a angiotensina II também estimula a libertação de aldosterona, o ramiprilato origina uma redução da secreção de aldosterona. A resposta média à monoterapia com inibidores da ECA foi mais baixa nos doentes hipertensos (Afro-Caribenhos) de raça negra (geralmente uma população hipertensa com níveis baixos de renina) comparativamente com os doentes que não são de raça negra.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico. Não se conhece completamente o mecanismo de acção anti-hipertensora dos diuréticos tiazídicos. Inibe a reabsorção do sódio e do cloro ao nível do túbulo distal.

O aumento da excreção renal destes iões é acompanhado por um aumento do fluxo urinário (devido à ligação de água por osmose). A excreção de potássio e de magnésio está aumentada, a excreção de ácido úrico está diminuída. Os mecanismos possíveis da acção antihipertensora da hidroclorotiazida podem ser: alteração do equilíbrio do sódio, redução do teor de água extracelular e do volume plasmático, alteração da resistência vascular renal bem como uma diminuição da resposta à nor-epinefrina e à angiotensina II.

Efeitos farmacodinâmicos

Ramipril

A administração de ramipril provoca uma diminuição acentuada da resistência arterial periférica. Normalmente, não ocorrem alterações significativas no fluxo plasmático renal e na taxa de filtração glomerular. A administração de ramipril a doentes hipertensos provoca uma redução da pressão arterial quer de pé quer na posição supina, sem aumento compensatório da frequência cardíaca. Na maioria dos doentes o efeito anti-hipertensor torna-se evidente 1 a 2 horas após a administração de uma dose única por via oral. O pico do efeito observa-se 3 a 6 horas após a ingestão de uma dose única, por via oral, mantendo-se normalmente durante pelo menos 24 horas. Durante o tratamento continuado com ramipril o efeito anti-hipertensor máximo é atingido normalmente após 3 a 4 semanas. Foi demonstrado que o efeito anti-hipertensor se mantém no tratamento a longo prazo por 2 anos.

Uma interrupção súbita da administração de ramipril não provoca um aumento compensatório rápido e excessivo na pressão arterial.

Hidroclorotiazida

Com a hidroclorotiazida, o início da diurese começa em 2 horas, o efeito máximo é atingido após cerca de 4 horas e a acção mantém-se durante 6 a 12 horas.

O efeito anti-hipertensor surge 3 a 4 dias após o início do tratamento e pode manter-se até 1 semana após a interrupção do tratamento.

O efeito da redução da pressão sanguínea é acompanhado por um ligeiro aumento da fracção de filtração, resistência vascular renal e actividade da renina plasmática.

Administração concomitante de ramipril-hidroclorotiazida

No decorrer dos ensaios clínicos, a associação produziu uma redução mais significativa da pressão arterial comparativamente com a administração de cada um destes produtos em monoterapia.

Presumivelmente devido ao bloqueio do sistema da renina-angiotensina-aldosterona, a co-administração de ramipril e hidroclorotiazida tende a reverter a perda de potássio associada a estes diuréticos. A combinação de um inibidor da ECA com um diurético tiazídico produz um efeito sinérgico, diminuindo também o risco de hipocaliémia provocada pela administração do diurético em monoterapia.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Farmacocinética e Metabolismo

Ramipril

Absorção

O ramipril é rapidamente absorvido a partir do tracto gastrointestinal após administração oral; as concentrações plasmáticas máximas são atingidas 1 hora após a administração oral. Tendo como base a recuperação na urina, a extensão da absorção é de pelo menos 56% e não é influenciada significativamente pela presença de comida no tracto gastro-intestinal. A biodisponibilidade do metabolito activo ramiprilato após a administração oral de 2,5 mg e 5 mg de ramipril é de 45%. A concentração plasmática máxima do ramiprilato, o único metabolito activo do ramipril é atingida 2 a 4 horas após a administração oral de ramipril. As concentrações plasmáticas de equilíbrio máximas do ramiprilato após uma toma única diária das doses habituais de ramipril são alcançadas aproximadamente ao quarto dia de tratamento.

Distribuição

A ligação do ramipril às proteínas séricas é de cerca de 73% e a do ramiprilato é de cerca de 56%.

Metabolismo

O ramipril é metabolizado quase na sua totalidade em ramiprilato, e no seu éster dicetopiperazina, no seu ácido dicetopiperazina, nos glucuronidos de ramipril e ramiprilato.

Eliminação

A excreção de metabolitos é maioritariamente efectuada por via renal. As concentrações plasmáticas do ramiprilato diminuem de forma polifásica. Devido à sua forte ligação saturável à ECA e à dissociação lenta desta enzima, o ramiprilato apresenta uma fase de eliminação terminal prolongada em concentrações plasmáticas muito baixas. Após a administração de múltiplas doses únicas diárias de ramipril, a semi-vida efectiva das concentrações de ramiprilato foi de 13-17 horas para as doses de 5-10 mg e apresentou tempos mais prolongados para as doses mais baixas de 1,25 mg-2,5 mg. Esta diferença está relacionada com a saturação da capacidade de ligação da enzima ao ramiprilato. Uma dose oral única de ramipril produziu um nível indetectável de ramipril e dos seus metabolitos no leite materno. No entanto, desconhece-se o efeito da administração de doses múltiplas.

Doentes com comprometimento da função renal (ver secção 4.2).

Em doentes com comprometimento da função renal, a excreção renal do ramiprilato sofre uma redução. A depuração renal do ramiprilato relaciona-se proporcionalmente com a depuração da creatinina. Isto provoca um aumento da concentração plasmática do ramiprilato, que diminui mais lentamente comparativamente com doentes com uma função renal normal.

Doentes com compromisso da função hepática (ver secção 4.2).

Em doentes com comprometimento da função hepática, o metabolismo do ramipril em ramiprilato foi retardado devido à actividade reduzida das esterases hepáticas, e os níveis plasmáticos de ramipril nestes doentes estavam aumentados. No entanto, a concentração plasmática máxima de ramiprilato nestes doentes, não é diferente da observada em indivíduos com função hepática normal.

Hidroclorotiazida

Absorção

Após a administração oral, aproximadamente 70% da hidroclorotiazida é absorvida a partir do tracto gastrointestinal. As concentrações plasmáticas máximas de hidroclorotiazida são atingidas em 1,5 a 5 horas.

Distribuição

A ligação da hidroclorotiazida às proteínas plasmáticas é de 40%.

Metabolismo

A hidroclorotiazida sofre um metabolismo hepático negligenciável.

Eliminação

A hidroclorotiazida é excretada quase na totalidade (>95%) de forma inalterada pelos rins; após administração oral de uma dose única, 50 a 70% é excretada em 24 horas. A semi-vida de eliminação da hidroclorotiazida é de 5 a 6 horas.

Doentes com compromisso da função renal (ver secção 4.2).

A excreção renal da hidroclorotiazida é diminuída em doentes com comprometimento da função renal, e a depuração renal da hidroclorotiazida está proporcionalmente relacionada com a depuração da creatinina. Isto traduz-se numa elevação das concentrações plasmáticas da hidroclorotiazida, que diminuem mais lentamente comparativamente com os indivíduos com função renal normal.

Doentes com compromisso da função hepática (ver secção 4.2).

Não se observaram alterações farmacocinéticas relevantes em caso de cirrose hepática.

Não estão disponíveis estudos farmacocinéticos em doentes com insuficiência cardíaca.

Ramipril e hidroclorotiazida

A administração concomitante de ramipril e de hidroclorotiazida não afecta a biodisponibilidade dos componentes isolados. A associação fixa e a correspondente associação livre podem considerar-se bioequivalentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em ratos e ratinhos a associação de ramipril e hidroclorotiazida não demonstrou toxicidade aguda até à dose de 10,000 mg/Kg. Os testes de administração de dose repetida efectuados em ratos e macacos revelaram apenas alteração no equilíbrio electrolítico.

Não foram efectuados estudos de mutagenicidade e carcinogenicidade com esta associação, uma vez que os estudos efectuados com os componentes individuais da referida associação não revelaram qualquer risco.

Os estudos de toxicidade reprodutiva efectuados em ratos e coelhos revelaram que a associação é de alguma forma mais tóxica do que qualquer um dos seus componentes isoladamente, mas nenhum dos estudos revelou um efeito teratogénico no caso desta associação.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

[A ser completado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

[A ser completado nacionalmente]

6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[A ser completado nacionalmente]

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.>

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

{Tel}

{fax}

{e-mail}

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERNA

1. NOME DO MEDICAMENTO

TRITAZIDE e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg/12,5 mg comprimidos
TRITAZIDE e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg/12,5 mg comprimidos
TRITAZIDE e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg/25 mg comprimidos

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

ramipril/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

{Tel}

{fax}

{e-mail}

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

TRITAZIDE e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg/12,5 mg comprimidos
TRITAZIDE e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg/12,5 mg comprimidos
TRITAZIDE e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg/25 mg comprimidos

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

ramipril/hidroclorotiazida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome}

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

TRITAZIDE e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg/12,5 mg comprimidos

TRITAZIDE e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg/12,5 mg comprimidos

TRITAZIDE e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg/25 mg comprimidos

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Ramipril/Hidroclorotiazida

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é TRITAZIDE e para que é utilizado
2. Antes de tomar TRITAZIDE
3. Como tomar TRITAZIDE
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar TRITAZIDE
6. Outras informações

1. O QUE É TRITAZIDE E PARA QUE É UTILIZADO

TRITAZIDE é uma combinação de dois medicamentos chamados ramipril e hidroclorotiazida.

O ramipril pertence a um grupo de medicamentos chamado “Inibidores da ECA” (Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina). Este medicamento actua:

- Promovendo a diminuição da produção pelo seu organismo de substâncias que aumentam a sua pressão sanguínea
- Promovendo o relaxamento e alargamento dos seus vasos sanguíneos
- Tornando mais fácil ao seu coração bombear o sangue para todo o corpo

A hidroclorotiazida pertence a um grupo de medicamentos chamado “diuréticos tiazídicos” ou comprimidos que promovem a eliminação de água. Este medicamento actua através do aumento da quantidade de água (urina) produzida por si. Este aumento produz uma diminuição da sua pressão sanguínea.

TRITAZIDE é utilizado para tratar a pressão sanguínea elevada. As duas substâncias activas funcionam em conjunto para baixar a sua pressão sanguínea. Estas duas substâncias são utilizadas em conjunto quando o tratamento com apenas uma delas não funcionou.

2. ANTES DE TOMAR TRITAZIDE

Não tome TRITAZIDE:

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao ramipril, hidroclorotiazida ou a qualquer outro componente de TRITAZIDE (ver secção 6)
- Se tem alergia (hipersensibilidade) a medicamentos similares a TRITAZIDE (outros medicamentos inibidores da ECA ou derivados sulfonamídicos). Os sinais de uma reacção alérgica podem incluir erupção cutânea, dificuldades em engolir ou respirar, inchaço dos seus lábios, face, garganta ou língua.
- Se tiver tido alguma vez uma reacção alérgica grave chamada de “angioedema”. Os sinais incluem comichão, sensação de picada (urticária), marcas vermelhas nas mãos, pés e garganta,

- inchaço da língua e garganta, inchaço ao redor dos olhos e lábios, dificuldade em respirar e engolir
- Se estiver a fazer diálise ou outro tipo de filtração sanguínea. Dependendo da máquina que está a ser utilizada TRITAZIDE pode não ser adequado para si
 - Se tiver problemas graves de fígado
 - Se tiver quantidades anormais de substâncias salinas (cálcio, potássio, sódio) no seu sangue
 - Se tiver problemas de rins na zona em que o aporte de sangue ao seu rim está reduzido (estenose da artéria renal)
 - Durante os últimos 6 meses de gravidez (ver a secção sobre “Gravidez e aleitamento” abaixo)
 - Se estiver a amamentar (ver a secção sobre “Gravidez e aleitamento” abaixo).

Não tome TRITAZIDE se alguma das situações acima mencionadas lhe é aplicável. Caso não tenha a certeza, consulte o seu médico antes de tomar TRITAZIDE.

Tome especial cuidado com TRITAZIDE

Confirme com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar o seu medicamento:

- Se tem problemas de coração, fígado ou rim
- Se perdeu uma quantidade elevada de sais do seu organismo ou de líquidos (caso se tenha sentido enjoado (com vómitos), com diarreia, tenha transpirado mais do que o habitual, esteja a fazer uma dieta pobre em sal, a tomar diuréticos (comprimidos que promovem a eliminação de água) durante um período longo ou caso tenha feito diálise)
- Se vai fazer tratamento para reduzir a sua alergia às picadas de vespas ou abelhas (desensibilização)
- Se lhe vão dar algum tipo de anestésico. Pode ser-lhe administrado antes de uma operação ou de qualquer tipo de intervenção feita no dentista. Pode necessitar de interromper o seu tratamento com TRITAZIDE um dia antes; aconselhe-se com o seu médico
- Se tiver quantidades elevadas de potássio no seu sangue (demonstrado nos resultados das análises ao sangue)
- Se tiver uma doença do colagénio vascular como por exemplo esclerodermia ou lúpus eritematoso sistémico
- Tem de informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. A administração de TRITAZIDE durante os 3 primeiros meses da gravidez não é recomendável e pode causar danos graves ao seu bebé após os 3 primeiros meses de gravidez (ver a secção sobre “Gravidez e aleitamento” abaixo).

Crianças

TRITAZIDE não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Isto deve-se ao facto de este medicamento nunca ter sido usado nestes grupos etários.

Se alguma das situações mencionadas acima lhe é aplicável (ou caso tenha dúvidas se lhe é ou não aplicável), fale com o seu médico antes de começar a tomar TRITAZIDE.

Ao tomar TRITAZIDE com outros medicamentos

Informe por favor o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica (incluindo medicamentos de origem vegetal). Isto deve-se ao facto de o TRITAZIDE poder afectar a forma como alguns dos outros medicamentos funcionam. Da mesma forma, alguns medicamentos podem afectar a forma como TRITAZIDE funciona.

Informe por favor o seu médico se estiver a tomar algum dos medicamentos listados a seguir. Eles podem fazer com que o TRITAZIDE não actue tão bem:

- Medicamentos utilizados para aliviar a dor e a inflamação (ex.º Medicamentos Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs) como o ibuprofeno ou a indometacina e a aspirina)
- Medicamentos utilizados para o tratamento da pressão sanguínea baixa, choque, insuficiência cardíaca, asma ou alergias como por exemplo a efedrina, a noradrenalina ou a adrenalina. O seu médico vai precisar de verificar a sua pressão sanguínea.

Informe por favor o seu médico se estiver a tomar qualquer um dos medicamentos listados a seguir. Estes medicamentos podem aumentar as probabilidades de ter efeitos secundários se os tomar conjuntamente com TRITAZIDE:

- Medicamentos utilizados para aliviar a dor e a inflamação (ex.º Medicamentos Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs) como o ibuprofeno ou a indometacina e a aspirina)
- Medicamentos que podem baixar a quantidade de potássio no seu sangue. Estão incluídos neste tipo de medicamentos os utilizados para a obstipação, os diuréticos (comprimidos que promovem a eliminação de água), anfotericina B (utilizada em caso de infeções provocadas por fungos) e hormona adrenocorticotrófica – HACT - (utilizada para testar se as suas glândulas adrenais estão a funcionar correctamente)
- Medicamentos para o cancro (quimioterapia)
- Medicamentos para problemas do coração, incluindo problemas com o seu ritmo cardíaco
- Medicamentos como por exemplo a ciclosporina, que impedem a rejeição de órgãos após um transplante
- Diuréticos (comprimidos que promovem a eliminação de água) como por exemplo a furosemida
- Medicamentos como por exemplo a espironolactona, triamtereno, amiloride, sais de potássio e heparina (para tornar o sangue mais fluído), que podem aumentar a quantidade de potássio no seu sangue
- Medicamentos esteróides como a prednisolona utilizados para tratar a inflamação
- Suplementos de cálcio
- Alopurinol (utilizado para baixar o ácido úrico presente no seu sangue)
- Procainamida (para problemas do ritmo cardíaco)
- Colestiramina (para reduzir a quantidade de gorduras no seu sangue)
- Carbamazepina (para a epilepsia)

Informe por favor o seu médico se estiver a tomar qualquer um dos medicamentos listados a seguir. Estes medicamentos podem ser afectados pelo TRITAZIDE:

- Medicamentos para a diabetes como por exemplo os medicamentos orais que baixam os níveis de glucose e a insulina. TRITAZIDE pode diminuir a concentração de açúcares no seu sangue. Verifique cuidadosamente a sua quantidade de açúcar no sangue enquanto estiver a tomar TRITAZIDE
- Lítio (para problemas de saúde mental). TRITAZIDE pode aumentar a quantidade de lítio no seu sangue. Vai ser necessário que o médico verifique cuidadosamente a quantidade de lítio presente no seu sangue
- Medicamentos para relaxar os seus músculos
- Quinina (para a malária)
- Medicamentos que contêm iodo, estes medicamentos podem ser utilizados quando fizer no hospital uma tomografia computadorizada (TAC) ou um raio X
- Penicilina (para infeções)
- Medicamentos tomados por via oral que tornam o seu sangue mais fluído (anticoagulantes orais) como a varfarina.

Se alguma das situações acima descritas lhe é aplicável (ou caso tenha dúvidas se lhe é ou não aplicável), fale com o seu médico antes de começar a tomar TRITAZIDE.

Análises

Verifique com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar o seu medicamento:

- Se vai fazer uma análise da função da paratiróide. TRITAZIDE pode afectar os resultados desta análise
- Se for uma pessoa ligada ao desporto que vai fazer uma análise *anti-doping*. TRITAZIDE pode fazer com a sua análise dê positivo.

Ao tomar TRITAZIDE com alimentos e bebidas

- Tomar álcool com TRITAZIDE pode fazer com que se sinta tonto ou com cabeça leve. Se estiver preocupado sobre que quantidade de álcool pode beber enquanto estiver a tomar TRITAZIDE, aborde este assunto com o seu médico, dado que os medicamentos utilizados para diminuir a pressão sanguínea e o álcool podem ter efeitos aditivos.
- TRITAZIDE pode ser tomados com ou sem comida.

Gravidez e aleitamento

Tem de informar o seu médico se pensa estar (ou pode vir a estar) grávida.

Não deve tomar TRITAZIDE nas primeiras 12 semanas da gravidez, e não pode de todo tomar este medicamento após a 13^a semana de gravidez uma vez que a sua utilização durante a gravidez pode fazer mal ao bebé.

Se ficar grávida enquanto estiver a ser tratada com TRITAZIDE, informe imediatamente o seu médico. Antes de uma gravidez planeada deve efectuar-se uma mudança para um tratamento alternativo apropriado.

Não deve tomar TRITAZIDE se estiver a amamentar.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Enquanto estiver a tomar TRITAZIDE pode sentir tonturas. É mais provável que tal ocorra quando no início do tratamento com TRITAZIDE ou quando começa a tomar uma dose mais elevada. Se isto acontecer não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

3. COMO TOMAR TRITAZIDE

Tomar TRITAZIDE sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tomar este medicamento

- Tome este medicamento pela boca, todos os dias à mesma hora, geralmente pela manhã.
- Engula os comprimidos com líquido.
- Não esmague nem mastigue os comprimidos.

Que quantidade tomar

Tratamento da pressão sanguínea elevada

O seu médico ajustará a quantidade que vai tomar até a sua pressão sanguínea estar controlada.

Idosos

O seu médico reduzirá a dose inicial e procederá a um ajuste mais lento do seu tratamento.

Se tomar mais TRITAZIDE do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico, ou o serviço de urgência hospitalar que se encontre mais perto. Não conduza até ao hospital, procure alguém para o levar ou então chame uma ambulância. Leve a embalagem do medicamento consigo. Desta forma o médico fica a saber o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar TRITAZIDE

- Caso se esqueça de tomar uma dose, tome a sua dose normal na vez seguinte que estava prevista.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, TRITAZIDE pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Pare de tomar TRITAZIDE e consulte o seu médico imediatamente, se detectar qualquer um dos seguintes efeitos secundários graves – pode necessitar de tratamento médico urgente:

- Inchaço da face, lábios ou garganta dificultando o engolir e a respiração, bem como comichão e erupção cutânea. Estes podem ser sinais de uma reacção alérgica grave ao TRITAZIDE
- Reacções cutâneas graves incluindo erupções cutâneas, úlceras na sua boca, agravamento de uma doença de pele pré-existente, vermelhidão, bolhas ou descamação da pele (tal como Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica ou eritema multiforme).

Informe imediatamente o seu médico se sentir:

- Um batimento cardíaco mais acelerado, descompassado ou com esforço (palpitações), dor no peito, aperto no seu peito ou problemas mais graves incluindo ataque cardíaco e AVC
- Falta de ar, tosse, febre que dure pelo menos 2 a 3 dias, sentir menos fome. Estes podem ser sinais de problemas nos pulmões incluindo inflamação
- Maior facilidade em fazer nódoas negras, sangramento durante mais tempo do que o normal, qualquer sinal de sangramento (ex.º sangramento das gengivas), manchas púrpuras, manchas de pele ou maior facilidade do que o habitual em contrair infecções, dor de garganta e febre, cansaço, desmaio, tonturas ou pele pálida. Estes podem ser sinais de problemas ao nível do sangue ou da medula óssea.
- Dor de estômago grave que pode irradiar para as suas costas. Este pode ser sinal de uma pancreatite (inflamação do pâncreas)
- Febre, arrepios, cansaço, perda de apetite, dor de estômago, mal estar, amarelecimento da sua pele ou dos seus olhos (icterícia). Estes podem ser sinais de problemas no fígado como por exemplo hepatite (inflamação do fígado) ou de lesão no fígado.

Outros efeitos secundários incluem:

Informe por favor o seu médico se algum dos seguintes efeitos secundários se agravar ou durar mais do que alguns dias.

Frequentes (afectam menos de 1 em cada 10 pessoas)

- Dor de cabeça, sensação de fraqueza ou cansaço
- Sentir tonturas. É mais provável que tal ocorra quando inicia o tratamento com TRITAZIDE ou quando começa a tomar uma dose mais elevada
- Tosse seca irritativa ou bronquite
- As análises ao sangue que apresentem uma quantidade de açúcar no seu sangue superior ao habitual. Caso tenha diabetes, isto pode agravar a sua diabetes
- As análises ao sangue que apresentem uma quantidade de ácido úrico ou de gorduras superior ao habitual
- Articulações doridas, vermelhas e inchadas

Pouco frequentes (afectam menos de 1 em cada 100 pessoas)

- Erupção cutânea com ou sem altos na área afectada
- Rubor, desmaio, hipotensão (pressão sanguínea anormalmente baixa), especialmente quando está de pé ou se levanta rapidamente
- Problemas de equilíbrio (vertigens)
- Comichão e sensações pouco comuns na pele como dormência, picadas, repuxamento, sensação de queimaduras ou arrepios (parestesias)
- Perda ou alteração do sabor das coisas
- Problemas de sono
- Sensação de depressão, ansiedade, mais nervoso ou agitado do que o habitual
- Obstipação do nariz, inflamação dos seios perinasais (sinusite), falta de ar

- Inflamação das gengivas (gengivite), boca inchada
- Olhos vermelhos ou com comichão, inchados, lacrimejantes
- Zumbidos nos ouvidos
- Visão turva
- Perda de cabelo
- Dor no peito
- Dor nos seus músculos
- Obstipação, dor no estômago ou intestino
- Indigestão ou sensação de mal estar
- Urinar mais do que o habitual durante o dia
- Transpirar mais do que o habitual ou sentir sede
- Perda ou diminuição do apetite (anorexia), sentir menos fome
- Batimento cardíaco aumentado ou irregular
- Inchaço dos braços e pernas. Este pode ser um sinal de que o seu organismo está a reter mais água do que o habitual
- Febre
- Incapacidade sexual nos homens
- Análises sanguíneas que apresentem uma diminuição do número de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos ou plaquetas do sangue, ou na quantidade de hemoglobina
- Análises sanguíneas que apresentem alterações no funcionamento do seu fígado, pâncreas ou rins
- Análises sanguíneas que apresentam menos potássio no seu sangue do que é habitual.

Muito raros (afectam menos de 1 em cada 10.000 pessoas)

- Mau estar, desenvolver diarreia ou azia
- Língua vermelha e inchada ou boca seca
- Análises ao sangue que apresentam uma quantidade superior ao habitual de potássio no seu sangue.

Outros efeitos secundários notificados:

Informe por favor o seu médico se alguma das seguintes situações se agravar ou durar mais do que alguns dias.

- Dificuldades de concentração, sentir-se inquieto ou confuso
- Mudança de cor dos dedos das mãos e dos pés quando estão frios e sensação de picadas e dor quando você começar a aquecer. Pode tratar-se do fenómeno de Raynaud
- Aumento da mama nos homens
- Coágulos sanguíneos
- Alteração da audição
- Lacrimação dos seus olhos inferior ao habitual
- Os objectos parecerem amarelos
- Desidratação
- Inchaço, dor e vermelhidão nas faces (inflamação de uma glândula salivar)
- Um inchaço no seu intestino chamado de “angioedema intestinal” que se apresenta com sintomas como dor abdominal, vómitos e diarreia
- Estar mais sensível ao sol do que o habitual
- Descamação ou queda grave da pele, comichão, erupção granulosa ou outras reacções cutâneas como erupções vermelhas na sua face ou testa
- Erupções cutâneas ou nódoas negras
- Manchas na sua pele e extremidades frias
- Problemas nas unhas (por exemplo queda ou separação de uma unha do seu leito)
- Rigidez musculoesquelética ou incapacidade de movimentar o seu queixo (tetania)
- Fraqueza ou crãibras musculares

- Redução do desejo sexual em homens ou mulheres
- Sangue na sua urina. Pode ser um sinal de um problema renal (nefrite intersticial)
- Mais açúcar do que o habitual na sua urina
- Um aumento do número de certo tipo de glóbulos brancos (eosinofilia) verificada durante uma análise ao sangue
- Análises ao sangue apresentando muito poucas células sanguíneas no seu sangue (pancitopenia)
- Análises ao sangue demonstrando uma alteração na quantidade de sais presentes no seu sangue, como por exemplo o sódio, cálcio, magnésio e cloro
- Dificuldade em reagir ou reacções mais lentas
- Alteração no cheiro das coisas
- Dificuldades em respirar ou agravamento da asma

Se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe por favor o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR TRITAZIDE

[A ser completado nacionalmente]

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de TRITAZIDE

[A ser completado nacionalmente]

Qual o aspecto de TRITAZIDE e conteúdo da embalagem

Comprimidos

[A ser completado nacionalmente]

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{ Nome e morada }

{ tel }

{ fax }

{ email }

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

Áustria:

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

Hypren Plus 2.5 mg/12.5 mg Tabletten, Hypren Plus Forte 5 mg/25 mg Tabletten

Bélgica:

Tritazide 5 mg/25 mg tabletten/comprimés/Tabletten

Bulgária:

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

Chipre:

Triatec Plus 5 mg/25 mg δισκία

República Checa

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

Dinamarca:

Triatec Comp 5 mg/25 mg tabletter

Estónia:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletid

Cardace Plus 5 mg/25 mg tabletid

Finlândia:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletit

França:

Cotriatec 5 mg/25 mg comprimés

Alemanha:

Delix 2.5 Plus 2.5 mg/12.5 mg Tabletten, Delix 5 Plus 5 mg/25 mg Tabletten

Ramilich Comp 2.5 mg/12.5 mg Tabletten, Ramilich Comp 5 mg/25 mg Tabletten

Vesdil 2.5 Plus 2.5 mg/12.5 mg Tabletten, Vesdil 5 Plus 5 mg/25 mg Tabletten

Grécia:

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

Hungria:

Tritace HCT 2.5 mg/12.5 mg tabletta, Tritace HCT 5 mg/25 mg tabletta

Ramiwin HCT 2.5 mg/12.5 mg tabletta, Ramiwin HCT 5 mg/25 mg tabletta

Irlanda:

Tritazide tablets 2.5 mg/12.5 g

Itália:

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

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

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

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

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

Luxemburgo:

Tritazide 5/25 mg tabletten/comprimés/Tabletten

Holanda:

Tritazide 5 mg/25 mg tabletten

Polónia :

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

Portugal:

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

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

Roménia:

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

República Eslovaca:

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

Eslovénia:

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

Suécia:

Triatec Comp Mite 2.5 mg/12.5 mgtableter, Triatec Comp 5 mg/25 mg tableter

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

Este folheto informativo não contém toda a informação sobre o seu medicamento. Se tiver alguma questão ou não tiver a certeza sobre qualquer assunto, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.