ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS,
DOSIS, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN, TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado Miembro EU/EEA</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria	SANOFI-AVENTIS GMBH OSTERREICH SATURN Tower Leonard-Bernstein-Straße 10 A-1220 Vienna Austria	Tritazide 25 mg/125 mg Tabletten Tritazide 5 mg/25 mg Tabletten	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	Comprimido	Oral
Bélgica	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan 1C 1831 Diegem Bélgica	TRITAZIDE 5 mg – 25 mg, tabletten	5mg /25mg	Comprimido	Oral
Bulgaria	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main, Alemania	TRITACE 2.5 PLUS	2.5 mg /12.5mg	Comprimido	Oral
Bulgaria	SANOFI-AVENTIS BULGARIA EOOD Alexandar Stamboliyski blvd. 103 office building Sofia Tower, fl. 8, Sofia 1303 Bulgaria	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. Evropská 2590/33c 16000 Praha 6 República Checa	TRITAZIDE 2.5/12.5mg TRITAZIDE 5/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Dinamarca	sanofi-aventis Denmark A/S	TRIMATEC COMP	5mg/25mg	Comprimido	Oral

<u>Estado Miembro EU/EEA</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Slotsmarken 13 2970 Hørsholm Dinamarca				
Estonia	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH 65926 Frankfurt am Main Alemania	CARDACE COMP	2.5 mg /12.5mg	Comprimido	Oral
Estonia	SANOFI-AVENTIS ESTONIA OÜ Pärnu mnt. 139 E/2 11317 Tallinn Estonia	CARDACE PLUS	5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Finlandia	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Finlandia	CARDACE COMP	2.5 mg /12.5mg	Comprimido	Oral
Francia	SANOFI-AVENTIS France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris Francia	COTRIATEC	5mg/12.5mg	Comprimido	Oral
Alemania	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Alemania	Delix 2,5 plus Delix 5 plus	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Alemania	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Alemania	Ramilich comp 2.5 mg /12.5 mg Tabletten Ramilich comp 5 mg / 25 mg Tabletten	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Alemania	WINTHROP ARZNEIMITTEL GMBH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Alemania	RamiWin comp 2.5 mg/12.5 mg Tabletten RamiWin comp 5 mg/25 mg Tabletten	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Alemania	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel	Vesdil 2.5 Plus Vesdil 5 Plus	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral

<u>Estado Miembro EU/EEA</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Alemania				
Grecia	SANOFI-AVENTIS AEBE 348, Syggrou Avenue Building A 176-74 Kallithea Grecia	TRIA TEC PLUS TRIA TEC PLUS	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Hungría	SANOFI-AVENTIS PRIVATE CO LTD H-1045 Budapest Tó u. 1.-5. Hungría	TRITACE HCT 2.5/12.5 Tabletta TRITACE HCT 5/25 Tabletta	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Hungría	Zentiva HU Kft Népfürdo u.22 1138 Budapest Hungría	RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL HCT – ZENTIVA 5mg/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Islandia	-				
Irlanda	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanda	TRITAZIDE Tablets 2.5mg/12.5mg	2.5 mg /12.5mg	Comprimido	Oral
Italia	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Italia	TRIA TEC HCT 2.5 TRIA TEC HCT 5	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Italia	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Italia	RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 2.5mg/12.5mg RAMIPRIL E IDROCLORITIAZIDE SANOFI-AVENTIS 5mg/25mg	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Italia	AstraZeneca S.p.A Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (MI) Italia	UNIPRIL DIUR 2.5 mg + 12.5 mg compresse UNIPRILDIUR 5mg + 25 mg compresse	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
Italia	POLIFARMA SPA	IDROQUARK	2.5 mg /12.5mg	Comprimido	Oral

<u>Estado Miembro EU/EEA</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Viale dell'Arte 69 00144 Roma Italia	IDROQUARK	5 mg/25mg		
Letonia	-				
Lituania	-				
Luxemburgo	Sanofi-aventis Belgium 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 Tabletten 5mg/25mg	5mg/25mg	Comprimido	Oral
Noruega	-				
Polonia	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main Alemania	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.	TRIA TEC COMPOSTO TRIA TEC COMPOSTO	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral

<u>Estado Miembro EU/EEA</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	FORTE			
Rumanía	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Alemania	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
Eslovenia	SANOFI-AVENTIS D.O.O. Dunajska cesta 119 1000 Ljubljana Eslovenia	TRITAZIDE 2.5 5 mg/ 12,5 mg tablete TRITAZIDE 5 mg/ 25 mg tablete	2.5 mg /12.5mg 5 mg/25mg	Comprimido	Oral
España	-				
Suecia	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma Suecia	TRIA TEC COMP MITE TRIA TEC COMP	2.5 mg /12.5mg 5 mg /25mg	Comprimido	Oral
Reino Unido	-				

ANEXO II

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LOS
RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, LOS ETIQUETADOS Y
LOS PROSPECTOS PRESENTADOS POR LA EMEA**

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE TRITAZIDE Y NOMBRES ASOCIADOS (VÉASE ANEXO I)

Tritazide contiene ramipril, un inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina (IECA) no sulfhidrónico de segunda generación, e hidroclorotiazida (HCTZ), un diurético tiazídico. Tritazide se incluyó en la lista de medicamentos afectados por una armonización del resumen de las características del producto (RCP), redactada por el CMD(h) de conformidad con el apartado 2 del artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, ya que el RCP del citado medicamento no es igual en los Estados miembros de la UE, Islandia y Noruega.

Evaluación crítica

El CHMP ha evaluado una serie de puntos de desacuerdo en la información del producto (IP) de Tritazide y ha aprobado una IP revisada. Los puntos principales que debían armonizarse eran los siguientes:

4.1 Indicaciones terapéuticas

La combinación está indicada para el tratamiento de la hipertensión en todos los Estados miembros en los que está aprobada, aunque se observa que se utilizan términos como hipertensión esencial, hipertensión arterial e hipertensión arterial esencial. El CHMP señaló que la indicación se limita a la hipertensión esencial y que el ámbito de estas indicaciones es el tratamiento adicional cuando fracasan todos los intentos en régimen de monoterapia.

La combinación de 2,5 mg/12,5 mg logró una mayor reducción de la presión arterial que el tratamiento con los componentes por separado y la combinación de 5 mg/25 mg consiguió un efecto terapéutico superior al observado con la duplicación de la dosis de ramipril hasta 10 mg.

Teniendo en cuenta que no pueden demostrarse problemas importantes relacionados con la seguridad, la eficacia y los acontecimientos adversos clínicos de la combinación de ramipril/HCTZ en los pacientes que no responden a la HCTZ ni al ramipril en monoterapia, el CHMP aprobó los dos textos armonizados siguientes para las indicaciones:

- *Tratamiento de la hipertensión esencial*

- *Esta combinación de dosis fijas está indicada en los pacientes que no logran un control suficiente de la presión arterial con ramipril solo o hidroclorotiazida sola.*

4.2 Posología y forma de administración

La dosis inicial es idéntica en la mayoría de los casos, pero existen diferencias en cuanto al ajuste posterior de la dosis (relacionadas con la frecuencia de los aumentos y con la dosis máxima diaria). Se ha modificado la posología del medicamento, dado que son muy pocos los datos de ensayos clínicos en los que se haya evaluado el ajuste de la dosis con la combinación. El CHMP aprobó el texto armonizado siguiente:

«La dosis deberá ajustarse en cada caso en función del perfil del paciente (ver sección 4.4) y del control de la presión arterial. La administración de la combinación de dosis fijas de ramipril e hidroclorotiazida se recomienda normalmente tras haber ajustado la dosis de uno de sus componentes por separado.

TRITAZIDE y nombres asociados debe empezar a administrarse en la dosis más baja disponible. En caso necesario, la dosis podrá incrementarse progresivamente hasta lograr el objetivo de presión arterial; la dosis máxima permitida es de 10 mg de ramipril y de 25 mg de hidroclorotiazida al día.»

4.3 Contraindicaciones

La mayoría de las contraindicaciones están relacionadas con el ramipril incluido en Triazide y se suman a las contraindicaciones de la HCTZ. Sin embargo, el RCP de algunos países contenía ciertas contraindicaciones relativas a la HCTZ que no se han propuesto en el RCP armonizado. Otras contraindicaciones mencionadas en los RCP de los países, como la hipertensión aguda o el aldosteronismo primario, no se consideran contraindicaciones en Europa, sino “no indicaciones”.

El CHMP aprobó el texto armonizado siguiente para las contraindicaciones:

- *Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otro IECA (inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina), a la hidroclorotiazida, a otros diuréticos tiazídicos, a las sulfamidas o a alguno de los excipientes de TRITAZIDE y nombres asociados (ver sección 6.1).*
- *Antecedentes de angioedema idiopático o hereditario.*
- *Tratamientos extracorpóreos que provoquen el contacto de la sangre con superficies de carga negativa (ver sección 4.5).*
- *Estenosis bilateral importante de las arterias renales o estenosis de la arteria renal si sólo hay un riñón funcional.*
- *Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).*
- *Lactancia (ver sección 4.6).*
- *Insuficiencia renal grave con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min en pacientes no dializados.*
- *Alteraciones electrolíticas de importancia clínica que puedan empeorar después del tratamiento con TRITAZIDE (ver sección 4.4).*
- *Insuficiencia hepática grave, encefalopatía hepática*

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El CHMP debatió en esta sesión la advertencia referente al hiperaldosteronismo primario y aprobó en consecuencia el texto armonizado siguiente: *«La combinación de ramipril + hidroclorotiazida no constituye un tratamiento de elección para el hiperaldosteronismo primario. Deberá vigilarse minuciosamente la concentración plasmática de potasio cuando se administre ramipril + hidroclorotiazida a un paciente con hiperaldosteronismo primario».*

El CHMP señaló también la importancia de añadir un párrafo acerca de la tos de acuerdo con la advertencia del RCP del IECA armonizado previamente y, por consiguiente, acordó lo siguiente: *«Se ha notificado tos con el uso de IECA. Por lo general, se trata de una tos no productiva y persistente que desaparece tras la interrupción del tratamiento. La tos inducida por los IECA debería tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la tos.»*

El CHMP aprobó también un texto armonizado relativo al embarazo y la lactancia en esta sección (ver RCP).

4.5 Interacciones

La lista de productos que interaccionan o pueden interaccionar con Tritazide es aceptable. El CHMP aprobó las indicaciones propuestas en esta sección.

4.6 Embarazo y lactancia

El CHMP recomendó una contraindicación sólo para el segundo y el tercer trimestres de la gestación de conformidad con el texto sobre el uso de IECA durante el embarazo acordado por el PhVWP. Sin embargo, la empresa se mostró contrario a esta opinión y propuso una contraindicación durante todo el embarazo, basándose en los datos del registro de mujeres embarazadas tratadas con ramipril.

El texto acordado por el PhVWP para esta advertencia no recomienda ni propone el empleo de IECA durante el primer trimestre del embarazo, sino todo lo contrario, cuando se detecta el embarazo, el médico ha de suspender el uso del IECA y sustituirlo en caso necesario por otro antihipertensivo lo antes posible. Esta modificación tiene por objeto asegurarse de que en el texto no se sugiera un aborto provocado inmediato, que no está justificado por la experiencia clínica recabada hasta el momento. En resumen, el CHMP aprobó un texto armonizado de acuerdo con la redacción sobre el uso de IECA durante el embarazo propuesta por el PhVWP. Para concluir, el CHMP aprobó un texto armonizado siguiendo las recomendaciones del PhVWP: *«Tritazide no se recomienda durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4) y está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestres (ver sección 4.3).*

Las pruebas epidemiológicas referentes al riesgo de teratogenia tras la exposición a los IECA durante el primer trimestre de la gestación no han sido concluyentes, si bien no puede descartarse un ligero aumento del riesgo. Salvo que se considere esencial continuar con el tratamiento con un IECA, las

pacientes que pretendan quedarse embarazadas deberán cambiar de tratamiento por otro antihipertensivo que tenga un perfil de seguridad demostrado durante el embarazo. Si se detecta un embarazo, la administración del IECA habrá de suspenderse de inmediato y, en caso necesario, se instaurará otro tratamiento distinto.

Es sabido que la exposición al tratamiento con IECA/antagonista del receptor de la angiotensina II (ARAII) durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo provoca fetotoxicidad (reducción de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver también 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad). Si se ha producido exposición a un IECA a partir del segundo trimestre de la gestación, se recomienda realizar una ecografía para comprobar la función renal y el cráneo. Se mantendrá en observación a los lactantes cuyas madres hayan recibido IECA para comprobar si presentan hipertensión (ver también secciones 4.3 y 4.4).»

MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO

Considerando

- que el ámbito de la consulta era la armonización del resumen de las características del producto, el prospecto y el etiquetado;

- que se han evaluado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de las autorizaciones de comercialización sobre la base de la documentación presentada y de los comentarios científicos formulados en el Comité;

el CHMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III de la documentación de Tritazide y nombres asociados (véase Anexo I).

ANNEXO III

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO,
ETIQUETADO Y PROSPECTO**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TRITAZIDE y nombres asociados (ver anexo I) 2,5 mg/12,5 mg comprimidos
TRITAZIDE y nombres asociados (ver anexo I) 5 mg/12,5 mg comprimidos
TRITAZIDE y nombres asociados (ver anexo I) 5 mg/25 mg comprimidos

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

[Para completar a nivel nacional]

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

[Para completar a nivel nacional]

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión.

Esta combinación a dosis fijas está indicada en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con ramipril o hidroclorotiazida en monoterapia.

4.2 Posología y forma de administración

Vía oral.

Se recomienda tomar TRITAZIDE una vez al día, a la misma hora, generalmente por la mañana.

TRITAZIDE puede tomarse antes, con o después de las comidas, ya que la ingesta de alimentos no modifica su biodisponibilidad (ver sección 5.2).

TRITAZIDE debe ingerirse con líquido. No debe masticarse o machacarse.

Adultos

Debe individualizarse la dosis según el perfil del paciente (ver sección 4.4) y los valores de presión arterial. Por lo general, se recomienda la administración de la combinación fija de ramipril e hidroclorotiazida tras el intento de ajuste de la dosis de uno de sus componentes individuales.

TRITAZIDE debe iniciarse a la dosis más baja posible. Si es necesario, puede aumentarse progresivamente la dosis para alcanzar la presión arterial deseada; las dosis máximas permitidas son de 10 mg de ramipril y 25 mg de hidroclorotiazida al día.

Poblaciones especiales:

Pacientes tratados con diuréticos

Se recomienda precaución en los pacientes que están siendo tratados a la vez con diuréticos, ya que al iniciarse el tratamiento podría producirse hipotensión. Antes de comenzar el tratamiento con TRITAZIDE debe considerarse la reducción de la dosis del diurético o la suspensión de éste.

Pacientes con insuficiencia renal

TRITAZIDE está contraindicado en la insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) ya que contiene de hidroclorotiazida (ver sección 4.3).

Los pacientes con afectación de la función renal podrían precisar la reducción de la dosis de TRITAZIDE. Los pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min sólo deben recibir tratamiento con la dosis fija más baja de la combinación de ramipril e hidroclorotiazida después de la administración de ramipril en monoterapia. Las dosis permitidas máximas son de 5 mg de ramipril y 25 mg de hidroclorotiazida al día.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de grado leve a moderado, sólo deberá iniciarse el tratamiento con TRITAZIDE bajo estrecha supervisión médica y con unas dosis diarias máximas de 2,5 mg de ramipril y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

TRITAZIDE está contraindicado en la insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Pacientes de edad avanzada

Las dosis iniciales deben ser más bajas y su ajuste posterior más gradual, dada la mayor probabilidad de efectos secundarios, en especial en los pacientes de edad muy avanzada y de estado delicado.

Población pediátrica

TRITAZIDE no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia..

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo ramipril o a cualquier otro inhibidor de la ECA (enzima convertora de la angiotensina), a la hidroclorotiazida, otros diuréticos tiazídicos, sulfamidas o cualquiera de los excipientes de TRITAZIDE (ver sección 6.1)
- Antecedentes de angioedema (hereditario, idiopático o angioedema previo con inhibidores de la ECA o con antagonistas del receptor de la angiotensina II [ARA II])
- Tratamientos extracorpóreos que lleven al contacto de la sangre con superficies de carga negativa (ver sección 4.5)
- Estenosis bilateral importante de la arteria renal o estenosis de arteria renal en caso de que funcione un solo riñón
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6)
- Lactancia (ver sección 4.6)
- Insuficiencia renal grave, con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min en pacientes no dializados
- Trastornos electrolíticos clínicamente importantes que pudieran deteriorarse tras el tratamiento con TRITAZIDE (ver sección 4.4)
- Insuficiencia hepática grave, encefalopatía hepática

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Poblaciones especiales

Embarazo: No se debe iniciar ningún tratamiento con inhibidores de la ECA, como ramipril, o con antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los inhibidores de la ECA/ARA II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los inhibidores de la ECA/ARA II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

- *Pacientes con un riesgo particular de hipotensión*

- Pacientes con activación alta del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Los pacientes con activación alta del sistema renina-angiotensina-aldosterona pueden sufrir una disminución aguda pronunciada de la presión arterial y el deterioro de la función renal como consecuencia de la inhibición de la ECA, en especial en la administración por primera vez de un inhibidor de la ECA o de un diurético concomitante o en su primer aumento de la dosis.

Cabe esperar una importante activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, por lo que se precisa supervisión médica, que deberá incluir la vigilancia de la presión arterial, por ejemplo, en:

- pacientes con hipertensión grave
- pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva descompensada
- pacientes con impedimento al flujo de llenado o vaciado ventricular izquierdo hemodinámicamente relevante (por ejemplo, estenosis aórtica o mitral)
- pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal con un segundo riñón que funcione
- pacientes con depleción de líquidos o sales, real o posible (incluidos los pacientes con diuréticos)
- pacientes con cirrosis hepática y/o ascitis
- pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión.

Por lo general, se recomienda corregir la deshidratación, la hipovolemia o la depleción salina antes de iniciar el tratamiento (no obstante, en los pacientes con insuficiencia cardíaca se recomienda sopesar cuidadosamente dicha medida correctora frente al riesgo de sobrecarga de volumen).

Cirugía

Si es posible, se recomienda la suspensión del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, como ramipril, el día anterior a la intervención.

- Pacientes en riesgo de isquemia cardíaca o cerebral en caso de hipotensión aguda

La fase inicial de tratamiento requiere supervisión médica especial.

○ *Hiperaldosteronismo primario*

La combinación de ramipril + hidroclorotiazida no constituye un tratamiento de elección en el hiperaldosteronismo primario. Si se utiliza ramipril en combinación con hidroclorotiazida en un paciente con hiperaldosteronismo primario, se precisa un control cuidadoso de los niveles plasmáticos de potasio.

○ *Pacientes de edad avanzada*

Ver sección 4.2.

○ *Pacientes con enfermedad hepática*

Los trastornos electrolíticos consecuencia del tratamiento diurético, incluida la hidroclorotiazida, pueden provocar encefalopatía hepática en pacientes con hepatopatía.

Control de la función renal

Debe vigilarse la función renal antes y durante el tratamiento, con ajuste de la dosis, en especial en las primeras semanas de tratamiento. Se precisa un control especialmente cuidadoso en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2). Hay un riesgo de insuficiencia renal, en especial en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o después de un trasplante renal.

Insuficiencia renal

En pacientes con nefropatía, las tiazidas pueden precipitar una uremia. En los pacientes con insuficiencia renal puede producirse una acumulación de los efectos del principio activo. Si se observa una insuficiencia renal progresiva, evidenciada por la elevación del nitrógeno no proteico, se recomienda una reevaluación cuidadosa del tratamiento, considerando la suspensión del tratamiento diurético (ver sección 4.3).

Desequilibrio electrolítico

Al igual que sucede con cualquier paciente en tratamiento con diuréticos, deben realizarse determinaciones periódicas de los electrolitos séricos a intervalos adecuados. Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden provocar un desequilibrio hídrico o electrolítico (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Aunque los diuréticos tiazídicos puede producir hipopotasemia, la terapia concomitante con ramipril puede reducir la hipopotasemia inducida por el diurético. El riesgo de hipopotasemia es mayor en los pacientes con cirrosis hepática, en los pacientes con aumento rápido de la diuresis, en los pacientes que no están recibiendo los electrolitos adecuados y en los pacientes en tratamiento concomitante con corticoesteroides o con ACTH (ver sección 4.5). La primera determinación de los niveles plasmáticos de potasio deberá efectuarse en la primera semana siguiente al comienzo del tratamiento. Si se observaran unos niveles bajos de potasio, deberán corregirse.

Puede producirse una hiponatremia dilucional. La disminución de los niveles de sodio puede ser inicialmente asintomática, por lo que es esencial la determinación periódica de dichos niveles. Esta determinación debe ser más frecuente en los pacientes de edad avanzada y en los cirróticos. Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede resultar en hipomagnesemia.

Hiperpotasemia

Se ha observado hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido TRITAZIDE. Entre los pacientes con riesgo de hiperpotasemia se encuentran: pacientes con insuficiencia renal, pacientes mayores de 70 años, pacientes con diabetes mellitus no controlada o en tratamiento con sales de potasio, diuréticos que retienen potasio y otros principios activos que elevan el potasio plasmático, o en situaciones tales como deshidratación, descompensación cardíaca aguda o acidosis metabólica. Si se considera apropiado el uso concomitante de cualquiera de los agentes antes mencionados, se recomienda la determinación periódica del potasio sérico (ver sección 4.5).

Encefalopatía hepática

Los trastornos electrolíticos consecuencia del tratamiento diurético, incluida la hidroclorotiazida, pueden provocar encefalopatía hepática en pacientes con hepatopatía. En caso de encefalopatía hepática debe suspenderse de inmediato dicho tratamiento.

Hipercalcemia

La hidroclorotiazida estimula la reabsorción renal de calcio, por lo que puede provocar hipercalcemia. También puede interferir con los exámenes de la función paratiroidea.

Angioedema

Se han notificado casos de angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido el ramipril (ver sección 4.8).

En caso de angioedema, se debe suspender el tratamiento con TRITAZIDE.

Se debe instaurar rápidamente el tratamiento de urgencia. Debe mantenerse al paciente bajo observación durante 12-24 horas como mínimo, siendo dado de alta una vez resueltos completamente los síntomas.

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido TRITAZIDE (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaron el cuadro con dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos).

Reacciones anafilácticas durante la hiposensibilización

La probabilidad y la gravedad de reacciones anafilácticas y anafilactoides al veneno de insectos y a otros alérgenos son mayores bajo inhibición de la ECA. Antes de la hiposensibilización, deberá considerarse la suspensión temporal de TRITAZIDE.

Neutropenia/agranulocitosis

Se han notificado casos raros de neutropenia/agranulocitosis, así como también de depresión de médula ósea. Se recomienda la determinación con frecuencia del recuento leucocitario, a fin de poder detectar una posible leucopenia. Se recomienda un control más repetido en la fase inicial del tratamiento y en los pacientes con afectación de la función renal, en aquellos otros con enfermedad del

colágeno concomitante (por ejemplo, lupus eritematoso o esclerodermia) y en los tratados con medicamentos que puedan alterar el cuadro hemático (ver secciones 4.5 y 4.8).

Diferencias étnicas

Los inhibidores de la ECA pueden provocar angioedema con mayor frecuencia en los pacientes de raza negra que en los de otras razas.

Al igual que con otros inhibidores de la ECA, la eficacia hipotensora del ramipril puede ser menor en las personas de raza negra que en las de otras razas, posiblemente por la mayor prevalencia de hipertensión con un bajo nivel de renina en la población negra hipertensa.

Atletas

La hidroclorotiazida puede ocasionar resultados positivos en el control del dopaje.

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede modificar la tolerancia a la glucosa. Por ello, en los pacientes diabéticos puede ser necesario el ajuste de las dosis de insulina o de agentes hipoglucemiantes. Durante la terapia con tiazidas puede manifestarse una diabetes mellitus latente.

Se ha asociado el tratamiento con diuréticos tiazídicos con incrementos de los niveles de colesterol y triglicéridos. En algunos pacientes en tratamiento con tiazidas puede producirse hiperuricemia o precipitarse un ataque de gota.

Tos

Se ha notificado la aparición de tos con el uso de inhibidores de la ECA. La tos es característicamente no productiva, persistente y se resuelve espontáneamente al interrumpir el tratamiento. La tos inducida por los inhibidores de la ECA debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Otros

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad en pacientes con o sin historia de alergia o de asma bronquial. Se ha notificado la posibilidad de exacerbación o de activación del lupus sistémico eritematoso.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones contraindicadas

Tratamientos extracorpóreos que implican el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente, como la hemodiálisis o la hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (por ejemplo, membranas de poliacrilonitrilo) y la aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, dado el aumento del riesgo de reacciones anafilactoides graves (ver sección 4.3). Si se precisara un tratamiento de esta clase, deberá considerarse la posibilidad de utilizar un tipo diferente de membrana de diálisis o una familia diferente de agentes antihipertensivos.

Precauciones de empleo

Sales de potasio, heparina, diuréticos que retienen potasio y otros principios activos que elevan el potasio plasmático (por ejemplo, antagonistas de la angiotensina II, trimetoprima, tacrolimus, ciclosporina): Puede producirse una hiperpotasemia, por lo que se precisa una estrecha vigilancia del potasio sérico.

Agentes antihipertensivos (por ejemplo, diuréticos) y otras sustancias que puedan reducir la presión arterial (por ejemplo, nitratos, antidepresivos tricíclicos, anestésicos, ingesta aguda de alcohol, baclofeno, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina): Cabe esperar un mayor riesgo de hipotensión (en cuanto a los diuréticos, ver sección 4.2)

Vasopresores simpaticomiméticos y otras sustancias (por ejemplo, adrenalina) que pueden reducir el efecto antihipertensivo del ramipril: Se recomienda la medición periódica de la presión arterial.

Alopurinol, inmunosupresores, corticosteroides, procainamida, citostáticos y otras sustancias que puedan alterar el hemograma: Aumento de la probabilidad de reacciones hematológicas (ver sección 4.4).

Sales de litio: Los inhibidores de la ECA pueden reducir la excreción de litio, por lo que puede aumentar la toxicidad de éste. Deben vigilarse los niveles de litio. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de la toxicidad del litio e incrementar el riesgo ya de por sí mayor de toxicidad del litio con los inhibidores de la ECA. Por tanto, no se recomienda la combinación de ramipril e hidroclorotiazida con litio.

Agentes antidiabéticos, incluida la insulina: Puede producirse hipoglucemia. La hidroclorotiazida puede reducir el efecto de los antidiabéticos. Por tanto, se recomienda un control exhaustivo de la glucemia en la fase inicial de la coadministración.

Antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico: Cabe esperar la disminución del efecto antihipertensivo de TRITAZIDE. Además, el tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA y AINES puede resultar en un aumento del riesgo de deterioro de la función renal y en elevación del potasio en sangre.

Anticoagulantes orales: El uso concomitante de hidroclorotiazida puede reducir el efecto anticoagulante.

Corticoesteroides, ACTH, anfotericina B, carbenoxolona, grandes cantidades de regaliz, laxantes (en caso de uso prolongado) y otros diuréticos eliminadores de potasio o agentes reductores del potasio plasmático: aumento del riesgo de hipopotasemia.

Digitálicos, principios activos que se sabe que prolongan el intervalo QT y antiarrítmicos: en caso de trastornos electrolíticos (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia) puede incrementarse su toxicidad proarrítmica o reducirse su efecto antiarrítmico.

Metildopa: puede producirse hemólisis.

Colestiramina y otros intercambiadores iónicos de administración enteral: reducción de la absorción de la hidroclorotiazida. Los diuréticos de tipo sulfamídico deben tomarse como mínimo una hora antes o 4 a 6 horas después de estos medicamentos.

Miorrelajantes de tipo curare: posibilidad de intensificación y prolongación del efecto miorrelajante.

Sales de calcio y medicamentos que aumentan el calcio plasmático: en caso de administración concomitante de hidroclorotiazida cabe esperar el aumento de las concentraciones séricas de calcio; en consecuencia, se precisa un control estrecho del calcio sérico.

Carbamazepina: riesgo de hiponatremia como consecuencia de un efecto aditivo con hidroclorotiazida.

Medios de contraste que contienen yodo: en caso de deshidratación inducida por diuréticos, incluida la hidroclorotiazida, hay un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, en especial si se emplean dosis importantes de medios de contraste que contienen yodo.

Penicilina: la hidroclorotiazida se elimina en el túbulo distal, lo que reduce la eliminación de la penicilina.

Quinina: la hidroclorotiazida reduce la eliminación de la quinina.

4.6 Embarazo y lactancia

No se recomienda el uso de TRITAZIDE durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver sección 4.3).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; no obstante, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Por ello, salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivos alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a inhibidores de la ECA/antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) durante el segundo y tercer trimestres del embarazo induce fetotoxicidad humano (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver también 5.3 “Datos preclínicos de seguridad”). Si se produce una exposición al inhibidor de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Lo lactantes cuyas madres han sido tratadas con inhibidores de la ECA deben ser cuidadosamente monitorizadas por si se produce hipotensión, oliguria e hiperpotasemia (ver también las secciones 4.3 y 4.4).

En caso de exposición prolongada a la hidroclorotiazida durante el tercer trimestre del embarazo, puede producirse una isquemia feto-placentaria y un riesgo de retraso del crecimiento. Además, en la exposición próxima al parto, se han notificado raros casos de hipoglucemia y trombocitopenia en el neonato. La hidroclorotiazida puede reducir el volumen plasmático y también el flujo sanguíneo útero-placentario.

TRITAZIDE se encuentra contraindicado durante el periodo de lactancia.

Tanto el ramipril como la hidroclorotiazida se eliminan en la leche en tal grado que es probable que se produzcan efectos sobre el lactante con la administración de dosis terapéuticas de estos principios activos en mujeres en periodo de lactancia. La información acerca del uso del ramipril durante el periodo de lactancia no es suficiente, por lo que son preferibles tratamientos alternativos con unos perfiles de seguridad durante el periodo de lactancia mejor demostrados, en especial si el niño es un recién nacido o un prematuro. La hidroclorotiazida se elimina en la leche. La administración de tiazidas a mujeres durante el periodo de lactancia se ha asociado a la disminución e incluso a la supresión de esta. Podría producirse una hipersensibilidad a los principios activos derivados de sulfamidas, hipopotasemia e ictericia nuclear. Dada la posibilidad de reacciones graves como consecuencia de ambos principios activos en los lactantes, deberá decidirse si suspender el periodo de lactancia o suspender el tratamiento, tras consideración de la importancia de este para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos efectos adversos (por ejemplo, síntomas derivados de la disminución de la presión arterial, como mareo) pueden reducir la capacidad de concentración y reacción de los pacientes y, en consecuencia, suponer un riesgo en situaciones en las que dichas capacidades son especialmente importantes (por ejemplo, conduciendo un vehículo o utilizando máquinas).

Este efecto adverso puede tener lugar especialmente al comienzo del tratamiento o al cambiar desde otro medicamento. Después de la primera dosis o de aumentos posteriores de la dosis no se recomienda conducir o utilizar máquinas durante unas horas.

4.8 Reacciones adversas

En el perfil de seguridad de ramipril + hidroclorotiazida se han descrito reacciones adversas producidas en el contexto de hipotensión y/o depleción de líquidos como consecuencia del aumento de

la diuresis. El principio activo ramipril puede inducir tos seca persistente, mientras que el principio activo hidroclorotiazida puede conllevar a un deterioro del metabolismo de glucosa, lípidos y ácido úrico. Los dos principios activos ejercen efectos inversos entre sí sobre el potasio plasmático. Como reacciones adversas graves se han descrito angioedema o reacción anafiláctica, insuficiencia renal o hepática, pancreatitis, reacciones cutáneas graves y neutropenia/agranulocitosis.

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

A continuación, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos cardíacos</i>		Isquemia miocárdica, incluida angina de pecho, taquicardia, arritmia, palpitaciones, edema periférico		Infarto de miocardio
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		Disminución del recuento leucocitario, disminución del recuento eritrocitario, disminución de hemoglobina, anemia hemolítica, disminución del recuento de plaquetas		Insuficiencia de médula ósea, neutropenia (incluida agranulocitosis), pancitopenia, eosinofilia. Hemoconcentración (en el contexto de depleción de líquidos)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea, mareo	Vértigo, parestesias, temblor, trastorno del equilibrio, sensación de quemazón, disgeusia, ageusia		Isquemia cerebral, incluidos ictus isquémico y ataque isquémico transitorio, afectación psicomotora, parosmia
<i>Trastornos oculares</i>		Trastorno de la visión, incluida visión borrosa, conjuntivitis		Xantopsia, disminución del lagrimeo por la hidroclorotiazida
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>		Acúfenos		Disminución de la audición
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Tos irritativa no productiva, bronquitis	Sinusitis, disnea, congestión nasal		Broncoespasmo, incluyendo agravamiento del asma Alveolitis alérgica, edema pulmonar no cardiogénico por la hidroclorotiazida
<i>Trastornos gastrointestinal</i>		Inflamación gastrointestinal,	Vómitos, estomatitis	Pancreatitis (en casos muy excepcionales se

<i>es</i>		trastornos digestivos, molestias abdominales, dispepsia, gastritis, náuseas, estreñimiento Gingivitis por la hidroclorotiazida	aftosa, glositis, diarrea, dolor en región abdominal superior, sequedad de boca	ha descrito pancreatitis con resultado de muerte con inhibidores de la ECA), elevación de enzimas pancreáticas, angioedema de intestino delgado Sialoadenitis por la hidroclorotiazida
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Insuficiencia renal, incluido fallo renal agudo, aumento de la diuresis, elevación de urea en sangre, elevación de creatinina en sangre		Agravamiento de una proteinuria preexistente Nefritis intersticial por la hidroclorotiazida
<i>Trastornos de piel y del tejido subcutáneo</i>		Angioedema; muy excepcionalmente, la obstrucción de la vía aérea como consecuencia del angioedema podría tener un desenlace fatal; dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis, exantema, en particular maculopapular, prurito, alopecia	Dermatitis exfoliativa, urticaria, onicolisis	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pénfigo, empeoramiento de la psoriasis, dermatitis exfoliativa, reacción de fotosensibilidad, onicolisis, exantema o enantema penfigoide o liquenoide, urticaria Lupus sistémico eritematoso por la hidroclorotiazida
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Mialgias		Artralgias, espasmos musculares Debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, tetania por hidroclorotiazida
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Control inadecuado de la diabetes mellitus, disminución de la tolerancia a la glucosa, elevación de la glucemia, elevación del ácido úrico, empeoramiento de la gota, elevación de	Anorexia, disminución del apetito Disminución del potasio en sangre, sed por la hidroclorotiazida	Elevación del potasio en sangre por el ramipril	Disminución del sodio en sangre Glucosuria, alcalosis metabólica, hipocloremia, hipomagnesemia, hipercalcemia, deshidratación por la hidroclorotiazida

	colesterol y/o triglicéridos y/o por la hidroclorotiazida			
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipotensión, hipotensión ortostática, síncope, rubor facial		Trombosis en el contexto de depleción de líquidos grave, estenosis vascular, hipoperfusión, fenómeno de Raynaud, vasculitis
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Fatiga, astenia	Dolor torácico, fiebre		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				Reacciones anafilácticas o anafilactoides al ramipril o reacción anafiláctica a la hidroclorotiazida, elevación de anticuerpos antinucleares
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Hepatitis colestásica o citolítica (en casos muy excepcionales, con resultado de muerte), elevación de enzimas hepáticas y/o de bilirrubina conjugada Colecistitis litiásica por la hidroclorotiazida		Fallo hepático agudo, ictericia colestásica, lesión hepatocelular
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		Impotencia eréctil pasajera		Disminución de la libido, ginecomastía
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Depresión, apatía, ansiedad, nerviosismo, trastorno del sueño, incluida somnolencia		Estado confusional, intranquilidad, trastorno de la atención

4.9 Sobredosis

Los síntomas derivados de la sobredosis con inhibidores de la ECA pueden consistir en vasodilatación periférica excesiva (con hipotensión marcada, shock), bradicardia, trastornos electrolíticos,

insuficiencia renal, arritmia cardíaca, afectación de la consciencia (incluido coma), convulsiones de origen cerebral, parestias e íleo paralítico.

En pacientes predispuestos (por ejemplo, con hiperplasia prostática), la sobredosis de hidroclorotiazida puede inducir una retención urinaria aguda.

Debe vigilarse estrechamente al paciente y administrársele tratamiento sintomático y de mantenimiento. Como medidas se sugieren en primer lugar la desintoxicación (lavado gástrico, administración de adsorbentes) y la restauración de la estabilidad hemodinámica, lo que podría incluir la administración de agonistas alfa 1 adrenérgicos o de angiotensina II (angiotensinamida). El ramiprilato, metabolito activo del ramipril, se elimina con dificultad de la circulación general por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: ramipril y diuréticos; código ATC: C09BA05.

Mecanismo de acción

Ramipril

El ramiprilato, el metabolito activo del profármaco ramipril, inhibe la enzima dipeptidilcarboxipeptidasa I (sinónimos: enzima convertidora de la angiotensina; cininasa II). En plasma y tejidos, esta enzima cataliza la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, la sustancia vasoconstrictora activa, así como la degradación de la bradiquinina, la sustancia vasodilatadora activa. La reducción de la formación de angiotensina II y la inhibición de la degradación de la bradiquinina resultan en vasodilatación.

Dado que la angiotensina II también estimula la liberación de aldosterona, el ramiprilato reduce la secreción de aldosterona. La respuesta promedio a la monoterapia con un inhibidor de la ECA fue menor en pacientes hipertensos de raza negra (afro-caribeños, población hipertensa por lo general con renina baja) que en pacientes de raza no negra.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida es un diurético de tipo tiazídico. No está totalmente establecido el mecanismo por el que los diuréticos tiazídicos ejercen su efecto antihipertensivo. Inhibe la reabsorción de sodio y cloro en el túbulo distal. El aumento de la eliminación renal de estos iones se acompaña de aumento de la diuresis (por unión osmótica del agua). Aumentan la eliminación de potasio y magnesio, mientras que disminuye la del ácido úrico. Los posibles mecanismos de la acción antihipertensiva de la hidroclorotiazida podrían ser: modificación del balance del sodio, reducción del agua extracelular y del volumen plasmático, cambio de la resistencia vascular renal y disminución de la respuesta a la noradrenalina y a la angiotensina II.

Efectos farmacodinámicos

Ramipril

La administración de ramipril provoca una marcada reducción de la resistencia arterial periférica. Por lo general, no se producen grandes cambios en el flujo plasmático renal ni en la tasa de filtración glomerular. La administración de ramipril a pacientes con hipertensión resulta en la reducción de la presión arterial en supino y en bipedestación sin un aumento compensador de la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de los pacientes, el comienzo del efecto antihipertensivo de una sola dosis se observa entre una y dos horas después de la administración oral. El efecto máximo de una sola dosis suele alcanzarse entre tres y seis horas después de la administración oral. El efecto antihipertensivo de una sola dosis dura por lo general 24 horas.

El efecto antihipertensivo máximo del tratamiento continuado con ramipril se observa por lo general transcurridas entre tres y cuatro semanas. Se ha demostrado que el efecto antihipertensivo se mantiene en el tratamiento a largo plazo de dos años de duración.

La suspensión repentina del ramipril no conlleva un aumento de rebote rápido y excesivo de la presión arterial.

Hidroclorotiazida

Con la hidroclorotiazida, el aumento de la diuresis se produce en dos horas, y su efecto máximo en aproximadamente cuatro horas, mientras que su acción persiste durante aproximadamente seis a 12 horas.

El comienzo del efecto antihipertensivo tiene lugar transcurridos tres a cuatro días y puede durar hasta una semana después de la suspensión del tratamiento.

El efecto hipotensor se acompaña de ligeros aumentos de la fracción de filtración, de la resistencia vascular renal y de la actividad de la renina plasmática.

Administración concomitante de ramipril e hidroclorotiazida

En los ensayos clínicos, esta combinación resultó en unas reducciones de la presión arterial mayores que con la administración de cualquiera de sus principios activos por separado. Presumiblemente a través del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la coadministración de ramipril e hidroclorotiazida tiende a revertir la pérdida de potasio que se produce con este tipo de diuréticos. La combinación de un inhibidor de la ECA con un diurético tiazídico produce un efecto sinérgico y también reduce el riesgo de hipopotasemia producido por el diurético solo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética y Metabolismo

Ramipril

Absorción

Tras su administración oral, el ramipril se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal: las concentraciones plasmáticas máximas del ramipril se alcanzan en el plazo de una hora. De acuerdo a los datos de su recuperación urinaria, su grado de absorción es de como mínimo el 56% y no se ve influido de manera significativa por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad del metabolito activo, ramiprilato, tras la administración oral de 2,5 mg y 5 mg de ramipril es del 45%.

Las concentraciones plasmáticas máximas del ramiprilato, el único metabolito activo del ramipril, se alcanzan 2-4 horas después de la toma de ramipril. Las concentraciones plasmáticas del ramiprilato en estado estacionario tras la administración una vez al día de las dosis habituales de ramipril se alcanzan aproximadamente el cuarto día de tratamiento.

Distribución

La unión a proteínas séricas del ramipril es de aproximadamente el 73%, mientras que la del ramiprilato se encuentra en torno al 56%.

Metabolismo

El ramipril se metaboliza casi completamente a ramiprilato, al éster dicetopiperazina, el ácido dicetopiperazínico, y los glucurónidos de ramipril y de ramiprilato.

Eliminación

La eliminación de los metabolitos es fundamentalmente renal. Las concentraciones plasmáticas de ramiprilato se reducen de manera polifásica. Como consecuencia de su unión potente y saturable a la ECA y de su lenta disociación de la enzima, el ramiprilato muestra una fase de eliminación terminal prolongada a concentraciones plasmáticas muy bajas.

Tras la administración repetida de dosis únicas diarias de ramipril, la semivida efectiva de las concentraciones de ramiprilato fue de 13-17 horas con dosis de 5-10 mg y más prolongada con dosis más bajas, de 1,25-2,5 mg. Esta diferencia se debe a la capacidad saturable de la enzima que se une al ramiprilato. Una dosis oral única de ramipril no resultó en niveles detectables de ramipril o de su metabolito en la leche mamaria. No obstante, se desconoce el efecto de dosis repetidas.

Pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2)

La eliminación renal del ramiprilato es menor en los pacientes con insuficiencia renal, estando la eliminación renal del ramiprilato proporcionalmente relacionada con el aclaramiento de creatinina. Ello resulta en la elevación de las concentraciones plasmáticas de ramiprilato, que disminuyen más lentamente que en los sujetos con función renal normal.

Pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2)

En pacientes con insuficiencia hepática, la conversión metabólica de ramipril a ramiprilato fue más lenta, debido a la disminución de la actividad de las esterasas hepáticas, por lo que los niveles plasmáticos de ramipril en estos pacientes estuvieron aumentados. No obstante, las concentraciones máximas de ramiprilato en estos pacientes no son diferentes de las observadas en sujetos con función hepática normal.

Hidroclorotiazida

Absorción

Tras su administración oral, en el tracto gastrointestinal se absorbe en torno al 70% de la hidroclorotiazida. Las concentraciones plasmáticas máximas de la hidroclorotiazida se alcanzan en el plazo de 1,5 a 5 horas.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de la hidroclorotiazida es del 40%.

Metabolismo

La hidroclorotiazida sufre un metabolismo hepático insignificante.

Eliminación

La hidroclorotiazida se elimina casi completamente (> 95%) de forma inalterada por vía renal; a las 24 horas se ha eliminado del 50 al 70% de una dosis oral única. La semivida de eliminación es de 5 a 6 horas.

Pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2)

La eliminación renal de la hidroclorotiazida es menor en los pacientes con insuficiencia renal, y el aclaramiento renal del principio activo se encuentra proporcionalmente relacionado con el aclaramiento de creatinina, lo que resulta en unas concentraciones plasmáticas de hidroclorotiazida elevadas, que disminuyen más lentamente que en los sujetos con función renal normal.

Pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2)

En pacientes con cirrosis hepática, la farmacocinética de la hidroclorotiazida no se modificó de manera significativa. No se ha estudiado la farmacocinética de la hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Ramipril e hidroclorotiazida

La administración conjunta de ramipril e hidroclorotiazida no afecta a su biodisponibilidad. En consecuencia, la asociación puede considerarse como bioequivalente a productos con sus componentes individuales.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En rata y ratón, la combinación de ramipril e hidroclorotiazida careció de actividad tóxica aguda a dosis de hasta 10.000 mg/kg. Los estudios con administración de dosis repetidas practicados en ratas y monos solamente mostraron ligeros trastornos del equilibrio electrolítico.

No se han practicado estudios de mutagénesis y carcinogénesis con la combinación porque los estudios con sus componentes individuales no mostraron riesgo alguno.

Los estudios sobre la reproducción en rata y conejo mostraron que la combinación es algo más tóxica que cualquiera de sus componentes por sí solo, pero ningún estudio reveló un efecto teratogénico de la combinación.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

[Para completar a nivel nacional]

6.2 Incompatibilidades

[Para completar a nivel nacional]

6.3 Periodo de validez

[Para completar a nivel nacional]

6.4 Precauciones especiales de conservación

[Para completar a nivel nacional]

6.5 Naturaleza y contenido del envase

[Para completar a nivel nacional]

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<teléfono>

<fax>

<e-mail>

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

[Para completar a nivel nacional]

ETIQUETADO

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
ENVASE EXTERIOR**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TRITAZIDE y nombres asociados (ver Anexo I) 2.5 mg/12.5 mg comprimidos
TRITAZIDE y nombres asociados (ver Anexo I) 5 mg/12,5 mg comprimidos
TRITAZIDE y nombres asociados (ver Anexo I) 5 mg/25 mg comprimidos

[Ver Anexo I - para completar a nivel nacional]

ramipril/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

[Para completar a nivel nacional]

3. LISTA DE EXCIPIENTES

[Para completar a nivel nacional]

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

[Para completar a nivel nacional]

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

{teléfono}

{fax}

{e-mail}

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TRITAZIDE y nombres asociados (ver Anexo I) 2,5 mg/12,5 mg comprimidos

TRITAZIDE y nombres asociados (ver Anexo I) 5 mg/12.5 mg comprimidos

TRITAZIDE y nombres asociados (ver Anexo I) 5 mg/25 mg comprimidos

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

ramipril/hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

PROSPECTO

PROSPECTO : INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

TRITAZIDE y nombres asociados (ver anexo I) 2,5 mg/12,5 mg comprimidos

TRITAZIDE y nombres asociados (ver anexo I) 5 mg/12,5 mg comprimidos

TRITAZIDE y nombres asociados (ver anexo I) 5 mg/25 mg comprimidos

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Ramipril/Hidroclorotiazida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico

Contenido del prospecto:

1. Qué es TRITAZIDE y para qué se utiliza
2. Antes de tomar TRITAZIDE
3. Cómo tomar TRITAZIDE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TRITAZIDE
6. Información adicional

1. QUÉ ES TRITAZIDE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

TRITAZIDE es una combinación de dos medicamentos llamados ramipril e hidroclorotiazida.

El ramipril pertenece a un grupo de medicamentos llamado inhibidores de la ECA (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina). Actúa de la siguiente manera:

- Disminuyendo la producción por el organismo de unas sustancias que pueden aumentar la presión sanguínea
- Relajando y ensanchando los vasos sanguíneos.
- Haciendo más fácil para el corazón el bombeo de la sangre por el cuerpo.

La hidroclorotiazida pertenece a un grupo de medicamentos llamados "diuréticos tiazídicos" (los diuréticos también se conocen como "comprimidos para orinar"). Actúa aumentando la cantidad de agua (orina) que se elimina, lo que reduce la presión sanguínea.

TRITAZIDE se utiliza para tratar la presión sanguínea elevada. Los dos principios activos que contiene actúan juntos reduciendo la presión sanguínea. Se utilizan juntos cuando el tratamiento con sólo uno de ellos no proporciona el control adecuado de su presión arterial.

2 ANTES DE TOMAR TRITAZIDE

No tome TRITAZIDE

- Si es alérgico (hipersensible) al ramipril, la hidroclorotiazida o a cualquiera de los demás componentes de TRITAZIDE (ver sección 6).
- Si es alérgico (hipersensible) a medicamentos similares a TRITAZIDE (otros inhibidores de la ECA u otros derivados de las sulfamidas).

Los síntomas de una reacción alérgica pueden consistir en erupción cutánea, problemas para tragar o respirar, hinchazón de labios, cara, garganta o lengua.

- Si ha tenido alguna vez una reacción alérgica grave denominada “angioedema”, cuyos síntomas pueden ser: picor, ronchas (urticaria), manchas rojas en las manos, pies y garganta, hinchazón de garganta y lengua, hinchazón de párpados y labios, dificultades para respirar y tragar.
- Si está sometido a diálisis o a cualquier otro tipo de filtración de la sangre. Dependiendo de la máquina que se utilice, TRITAZIDE podría no ser adecuado para usted.
- Si padece problemas de hígado importantes.
- Si tiene unas cantidades anómalas de sustancias salinas (calcio, potasio, sodio) en sangre.
- Si padece problemas de riñón por los que la sangre que llega a sus riñones es menor de la normal (estenosis de la arteria renal).
- Durante los **6 últimos meses del embarazo** (ver, más adelante, la sección sobre “Embarazo y lactancia”)
- Si está dando el pecho (ver, más adelante, la sección sobre "Embarazo y lactancia")

No tome TRITAZIDE si se le puede aplicar alguna de las condiciones anteriores. Si no está seguro, hable con su médico antes de tomar TRITAZIDE.

Tenga especial cuidado con TRITAZIDE:

Compruebe con su médico o farmacéutico antes de tomar su medicamento:

- Si tiene problemas de corazón, hígado o riñón.
- Si ha perdido muchas sales corporales o líquidos (por haber estado vomitando, haber tenido diarrea, haber sudado mas de lo normal, haber estado con una dieta baja en sal, haber tomado diuréticos durante mucho tiempo o haber estado en diálisis)
- Si va a someterse a tratamiento para reducir su alergia a las picaduras de abeja o avispa (hiposensibilización).
- Si va a recibir un anestésico, por ejemplo, por una operación o una intervención dental. Puede que necesite interrumpir su tratamiento con TRITAZIDE un día antes; consulte a su médico.
- Si tiene grandes cantidades de potasio en su sangre (mostrado en los resultados de un análisis de sangre)
- Si tiene una enfermedad del colágeno vascular, como esclerodermia o lupus sistémico eritematoso.
- Informe a su médico si está embarazada (o pudiera estarlo). No se recomienda TRITAZIDE durante los tres primeros meses del embarazo y puede producir graves daños a su bebé a partir de los tres meses de embarazo (ver, más adelante, la sección “Embarazo y lactancia”).

Niños

TRITAZIDE no se recomienda para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años porque no se ha utilizado nunca en estos grupos de edad.

Si alguna de las condiciones anteriores le puede aplicar (o no está seguro), hable con su médico ante de tomar TRITAZIDE.

Toma de TRITAZIDE con otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluidos los adquiridos sin receta (lo que incluye a las plantas medicinales), ya que TRITAZIDE podría afectar al modo en que actúan algunos otros medicamentos. Asimismo, algunos medicamentos podrían afectar al modo en que TRITAZIDE actúa.

Informe a su médico si ha tomado o está tomando alguno de los siguientes medicamentos, que podrían hacer que TRITAZIDE funcionase peor:

- Medicamentos para aliviar el dolor y la inflamación (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), como ibuprofeno o indometacina y Aspirina).

- Medicamentos para el tratamiento de la presión arterial baja, shock, insuficiencia cardíaca, asma, o alergias, como efedrina, noradrenalina o adrenalina. Su médico necesitará tomar su presión sanguínea.

Informe a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos, que podrían aumentar la posibilidad de aparición de efectos adversos si los toma junto con TRITAZIDE:

- Medicamentos para aliviar el dolor y la inflamación (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), como ibuprofeno o indometacina y Aspirina).
- Medicamentos que pueden reducir la cantidad de potasio en sangre, como medicamentos para el estreñimiento, diuréticos, anfotericina B (para las infecciones por hongos) y ACTH (para ver si sus glándulas suprarrenales funcionan adecuadamente)
- Medicamentos para el tratamiento del cáncer (quimioterapia)
- Medicamentos para problemas de corazón, incluidos los problemas del ritmo cardíaco
- Medicamentos para evitar el rechazo de órganos después de un trasplante, como ciclosporina.
- Diuréticos como furosemida.
- Medicamentos que pueden aumentar la cantidad de potasio en sangre, como espironolactona, triamtereno, amilorida, sales de potasio y heparina (para hacer la sangre más líquida)
- Medicamentos esteroideos para la inflamación, como prednisolona.
- Alopurinol (para disminuir el ácido úrico en sangre)
- Procainamida (para tratar problemas del ritmo cardíaco)
- Colestiramina (para reducir la cantidad de grasas en sangre)
- Carbamazepina (para la epilepsia).

Informe a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos, ya que podrían verse afectados por TRITAZIDE:

- Medicamentos para la diabetes, como los medicamentos orales para disminuir la glucosa y la insulina. TRITAZIDE puede reducir la cantidad de azúcar en sangre. Vigile cuidadosamente su azúcar en sangre mientras que esté tomando TRITAZIDE.
- Litio (para tratar problemas de salud mental). TRITAZIDE puede aumentar la cantidad de litio en sangre. Su médico controlará estrechamente sus niveles de litio en sangre.
- Medicamentos para relajar los músculos.
- Quinina (para la malaria).
- Medicamentos que contengan yodo (como los que se utilizan en ocasiones en los hospitales para un escáner o ciertas radiografías)
- Penicilina (para las infecciones)
- Medicamentos para hacer más fluida la sangre que se toman por vía oral (anticoagulantes orales), como los derivados de la cumarina.

Si alguna de las condiciones anteriores le puede aplicar (o no está seguro), consulte con su médico antes de tomar TRITAZIDE.

Pruebas

Compruebe con su médico o farmacéutico antes de tomar su medicamento:

- Si se le va a efectuar una prueba de la función paratiroidea, TRITAZIDE podría afectar a los resultados
- Si participa en pruebas atléticas sometidas a control del dopaje, sepa que TRITAZIDE podría dar un resultado positivo

Toma de TRITAZIDE con los alimentos y bebidas:

- Beber alcohol junto con TRITAZIDE puede hacerle sentir mareado o aturdido. Si está preocupado por cuánto puede beber mientras que esté tomando TRITAZIDE, hable con su médico ya que los medicamentos utilizados para reducir la presión arterial y el alcohol pueden tener efectos aditivos.
- TRITAZIDE puede tomarse con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Debe informar a su médico si sospecha que pudiera estar embarazada.

No debe tomar TRITAZIDE en las 12 primeras semanas de embarazo, y no puede tomarlo en ningún caso después de la semana 13 de embarazo, ya que su uso durante el embarazo podría producir daños al bebé.

Si se queda embarazada mientras que está tomando TRITAZIDE, informe inmediatamente a su médico. Si está planeando quedarse embarazada, deberá cambiar antes a un tratamiento alternativo adecuado.

No debe tomar TRITAZIDE si está dando el pecho.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas:

Podría sentirse mareado mientras esté tomando TRITAZIDE, lo que es más probable que ocurra al empezar a tomar TRITAZIDE o al empezar a tomar una dosis mayor. Si se sintiera mareado, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

3. CÓMO TOMAR TRITAZIDE

Siga exactamente las instrucciones de administración de TRITAZIDE indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Toma de este medicamento

- Tome este medicamento por vía oral a la misma hora cada día, normalmente por la mañana.
- Trague los comprimidos enteros con líquido.
- No machaque ni mastique los comprimidos.

Cuanto medicamento tomar

Tratamiento de la presión arterial alta

Su médico le ajustará la cantidad que debe tomar hasta controlar su presión sanguínea.

Pacientes de edad avanzada

Su médico le disminuirá la dosis inicial y le ajustará el tratamiento más lentamente.

Si toma más TRITAZIDE del que debiera:

Consulte inmediatamente a su médico o diríjase al servicio de urgencias del hospital más próximo. No conduzca hasta el hospital: pida que alguien le lleve o llame a una ambulancia. Lleve con usted el envase del medicamento, así su médico sabrá lo que ha tomado.

Si olvidó tomar TRITAZIDE:

- Si olvidó tomar una dosis, tome su dosis normal cuando le toque la siguiente.
- No tome una dosis doble para compensar los comprimidos olvidados.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, TRITAZIDE puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar TRITAZIDE y consulte inmediatamente con su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves - podría necesitar tratamiento médico urgente:

- Hinchazón de cara, labios o garganta, que puede hacer difícil tragar o respirar, así como picor y

sarpullido, lo que puede ser señal de una reacción alérgica importante a TRITAZIDE.

- Reacciones importantes en la piel, como erupción, llagas en la boca, empeoramiento de una enfermedad de la piel preexistente, enrojecimiento, ampollas o desprendimiento de la piel (como síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica o eritema multiforme).

Informe a su médico inmediatamente si experimenta:

- Ritmo más rápido del corazón, latidos irregulares o fuertes del corazón (palpitaciones), dolor en el pecho, opresión en el pecho o problemas más graves como ataque al corazón y accidente cerebrovascular.
- Dificultad para respirar, tos y fiebre de dos a tres días de duración y pérdida del apetito, que podrían ser síntomas de problemas pulmonares.
- Aparición de moratones con facilidad, sangrado durante más tiempo del normal, cualquier signo de sangrado (por ejemplo, de las encías), manchas de color púrpura en la piel o coger infecciones más fácilmente de lo normal, dolor de garganta y fiebre, sensación de cansancio, mareo o palidez de la piel, que podrían ser signos de problemas de la sangre o de la médula ósea.
- Dolor importante de estómago, que puede llegar hasta la espalda, lo que podría ser síntoma de pancreatitis (inflamación del páncreas).
- Fiebre, escalofríos, cansancio, pérdida de apetito, dolor de estómago, náuseas (ganas de vomitar), piel u ojos amarillentos (ictericia), que podrían ser síntomas de problemas de hígado, como hepatitis (inflamación del hígado) o daño del hígado.

Otros efectos adversos pueden ser:

Informe a su médico si cualquiera de los siguientes efectos adversos empeora o dura más de unos días.

Frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 10 pacientes)

- Dolor de cabeza o sensación de debilidad o cansancio
- Sensación de mareo, que es más probable que ocurra al empezar a tomar a tomar TRITAZIDE o al empezar a tomar una dosis mayor
- Tos seca irritativa o bronquitis
- Análisis de sangre que muestra un nivel de azúcar más alto de lo normal. Si tiene diabetes, esta podría empeorar.
- Análisis de sangre que muestra niveles de ácido úrico o grasas más altos de lo normal.
- Dolor, enrojecimiento o inflamación de las articulaciones

Poco frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 100 pacientes)

- Erupción de piel, con o sin zonas elevadas
- Enrojecimiento, sensación de mareo, hipotensión (presión sanguínea demasiado baja) en especial al levantarse o incorporarse de prisa
- Problemas de equilibrio (vértigo)
- Picor y sensaciones anormales en la piel, como entumecimiento, hormigueo, pinchazos, sensación de quemazón o acorchamiento de la piel (parestias)
- Pérdida o cambios en el sabor de las cosas
- Problemas para dormir
- Depresión, ansiedad, más nervios o inquietud de lo normal
- Nariz atascada, inflamación de los senos de la cara (sinusitis), dificultad para respirar
- Inflamación de encías (gingivitis), inflamación de la boca
- Enrojecimiento, picor o hinchazón de ojos o lagrimeo
- Zumbidos de oídos
- Visión borrosa
- Caída del cabello
- Dolor de pecho
- Dolor de músculos
- Estreñimiento, dolor de estómago o de vientre
- Molestias de estómago después de las comidas o ganas de vomitar
- Orinar más de lo normal durante el día

- Sudar más de lo normal o tener sed
- Pérdida o disminución del apetito (anorexia), tener menos hambre
- Latidos cardíacos más rápidos o irregulares
- Hinchazón de brazos y piernas, lo que puede ser signo de que su organismo está reteniendo más líquidos de lo normal
- Fiebre
- Impotencia sexual en el hombre
- Análisis de sangre con disminución del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas, o de la cantidad de hemoglobina
- Análisis de sangre que muestran cambios en el modo en que su hígado, páncreas o riñón están funcionando
- Análisis de sangre que muestran menos potasio de lo normal

Muy raros (afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

- Vómitos, diarrea o ardor de estómago
- Lengua inflamada y rojiza o sequedad de boca
- Análisis de sangre que muestran más potasio de lo normal

Otros efectos adversos observados:

Informe a su médico si cualquiera de los siguientes efectos adversos empeora o dura más de unos días.

- Dificultad de concentración, sensación de intranquilidad o confusión
- Dedos de manos y pies que cambian de color con el frío y, después, con hormigueo o dolor al calentarse, lo que podría ser un fenómeno de Raynaud
- Crecimiento de las mamas en varones
- Formación de coágulos de sangre
- Problemas de audición
- Menos formación de lágrima de lo normal
- Visión de los objetos de color amarillo
- Deshidratación
- Hinchazón, dolor y enrojecimiento en un mejilla (inflamación de una glándula salival)
- Inflamación del intestino llamada "angioedema intestinal", con síntomas del tipo de dolor abdominal, vómitos y diarrea
- Mayor sensibilidad de lo normal a la luz solar
- Descamación o pelado importantes de la piel, erupción cutánea con picor y abultamientos u otras reacciones cutáneas, como erupción rojiza de cara o frente
- Erupción o cardenales en la piel
- Manchas en la piel y extremidades frías
- Problemas de uñas (desprendimiento o separación de una uña de su lecho)
- Rigidez musculoesquelética o incapacidad de mover la mandíbula (tetania)
- Debilidad o calambres musculares
- Disminución del apetito sexual en hombres o mujeres
- Sangre en la orina, lo que podría ser signo de problema renal (nefritis intersticial)
- Mayor cantidad de lo normal de azúcar en orina
- Aumento del número de cierto tipo de glóbulos blancos (eosinofilia) en un análisis de sangre
- Análisis de sangre que muestra muy pocas células de la sangre (pancitopenia)
- Análisis de sangre que muestra un cambio en la cantidad de sales, como sodio, calcio, magnesio y cloro, en sangre
- Lentitud o dificultad para reaccionar
- Sensación de quemazón
- Cambio en el olor de las cosas
- Problemas para respirar o empeoramiento del asma

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE TRITAZIDE

[Para completar a nivel nacional]

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de TRITAZIDE.

[Para completar a nivel nacional]

Aspecto del producto y contenido del envase

Comprimidos

[Para completar a nivel nacional]

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

Alemania:

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

Austria:

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

Bulgaria:

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

Dinamarca:

Triatec Comp 5 mg/25 mg tabletter

Eslovenia:

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

Estonia:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletid

Cardace Plus 5 mg/25 mg tabletid

Finlandia:

Cardace Comp 2.5 mg/12.5 mg tabletit

Francia:

Cotriatec 5 mg/25 mg comprimés

Grecia:

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

Holanda:

Tritazide 5 mg/25 mg tabletten

Hungría:

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

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

Irlanda:

Tritazide tablets 2.5 mg/12.5 g

Italia:

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

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

Ramipril E Idrocloritiazide 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

Polonia:

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

República Checa:

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

República Eslovaca:

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

Rumanía:

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

Suecia:

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

Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.

<[Para completar a nivel nacional]>

Este prospecto no contiene toda la información acerca de su medicamento. Si tiene alguna pregunta o no está seguro acerca de algo, pregunte a su médico o farmacéutico.